



#06/2009

Диагностика и лечение идиопатической легочной гипертензии

Ю. М. Белозеров, Л. И. Агапитов

Идиопатическая легочная гипертензия — редко встречающееся заболевание, диагностика которого основана на исключении других известных и более распространенных причин повышения давления в малом круге кровообращения. Термин «идиопатическая легочная гипертензия» утвержден на III Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии в Венеции в 2003 году взамен термина «первичная легочная гипертензия».

Частота идиопатической легочной гипертензии составляет 1–2 случая на 1 миллион человек [1]. У детей идиопатическая легочная гипертензия одинаково часто встречается и у мальчиков, и у девочек, наблюдается с периода новорожденности, однако чаще регистрируется в пре- и пубертатном периоде. Семейный характер идиопатической легочной гипертензии встречается в 6% случаев [2].

Причина возникновения идиопатической легочной гипертензии до настоящего времени остается неизвестной. Существует большое количество предположений, с тех или иных позиций объясняющих этиологию заболевания. Данный факт скорее свидетельствует о том, что идиопатическая легочная гипертензия включает определенный спектр состояний, а не болезнь с единой этиологией. Сосудистыми звеньями патогенеза заболевания являются: вазоконстрикция, редукция легочного сосудистого русла, снижение эластичности легочных сосудов, облитерация легочных сосудов [3]. Однако накапливается все больше данных о том, что краеугольным камнем патогенеза идиопатической легочной гипертензии является эндотелиальная дисфункция [4].

В данном аспекте несомненный интерес представляет клинический случай идиопатической легочной гипертензии, при котором нам удалось доказать наличие эндотелиальной дисфункции у наблюдаемого ребенка.

Пациент Данила К., 9 лет, находился в отделе патологии сердечно-сосудистой системы Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий с диагнозом «идиопатическая легочная гипертензия».

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей благоприятно, срочных, физиологических родов. Родители здоровы (возраст матери на момент родов 26 лет, отца 27 лет). В семье случаи легочной гипертензии и внезапной смерти не зафиксированы. Раннее развитие ребенка без особенностей.

В 6 лет впервые возникло синкопальное состояние. С этого же времени беспокоит одышка. Не обследовался. Лечения не получал. В 7 лет отмечено повторное синкопе во время физической нагрузки. Обследован по месту жительства. Выявлена высокая легочная гипертензия. При проведении доплерэхокардиографии установлена легочная гипертензия: систолическое давление в легочной артерии 95–100 мм рт. ст. Рекомендовано наблюдение кардиолога, контроль эхокардиографии (ЭХО-КГ). Назначен Капотен, Милдронат, Пентоксифиллин. Лечение выполнялось не в полном объеме (нерегулярный прием Капотена). Консультирован в НЦХ [РАМН](#) и НЦССХ им. Бакулева. Проведено ангиографическое исследование сердца и крупных сосудов. Подтверждена высокая легочная гипертензия. Через 5 месяцев после второго обморока зафиксировано третье синкопальное состояние при подъеме на 3 этаж в школе. Обморок длился 30 секунд, сопровождался остановкой дыхания, цианозом. Пришел в себя самостоятельно.

В связи с усугублением тяжести заболевания, отсутствием эффекта от проводимой терапии ребенок направлен в МНИИ педиатрии для уточнения диагноза и подбора терапии.

При поступлении состояние тяжелое по заболеванию. Жалобы на одышку, утомляемость. Сознание ясное. Ребенок контактен. Масса тела — 41 кг, рост — 136 см. Отмечается малиновый цианоз. Мышечная система развита удовлетворительно. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхания 28 в мин. Тоны сердца ритмичные, выслушивается акцент II тона над легочной артерией. Частота сердечных сокращений — 100 уд/мин. Артериальное давление (АД) 100/60 мм рт. ст. Слизистая задней стенки глотки розовая. Живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см. Стул регулярный, диурез адекватный. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту.

В [России](#) и за рубежом ранее употреблялся термин «первичная легочная гипертензия» из-за повсеместного его применения и привычности, а также из-за того, что в последние 50 лет он широко использовался в научных и клинических исследованиях. Однако термин «первичная» подразумевает использование термина «вторичная», от которого было решено отказаться из-за того, что он объединял очень разнообразную группу патологий.

Во избежание любых недоразумений в Венеции было решено, что первая категория, называемая «артериальной легочной гипертензией», должна включать следующие три группы:

- идиопатическая легочная артериальная гипертензия;
- семейная легочная артериальная гипертензия;

- легочная артериальная гипертензия, связанная с факторами риска или другими состояниями (так называемая ассоциированная легочная артериальная гипертензия).

Выделяют также легочную гипертензию, связанную с поражением левых отделов сердца, легочную гипертензию, обусловленную патологией дыхательной системы, легочную гипертензию вследствие хронических тромбоэмболических заболеваний, а также смешанные формы [1].

С вышеизложенными заболеваниями нами и проводилась дифференциальная диагностика.

При обследовании у представленного ребенка отсутствовали признаки портальной гипертензии, заболеваний соединительной ткани и патологии кроветворной системы. Гормональный и иммунный профиль был без особенностей.

Антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) не найдено. В анамнезе отсутствуют указания на прием аноректиков и токсинов, что позволило исключить ассоциированную форму легочной гипертензии.

У нашего пациента мы исключали врожденные и приобретенные пороки сердца, которые могли привести к повышению давления в легочной артерии и развитию необратимых изменений в легочных сосудах (синдрому Эйзенменгера). К развитию синдрома Эйзенменгера приводит открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородок сердца, то есть пороки, при которых выявляется шунтирование крови слева направо с обогащением малого круга кровообращения.

На электрокардиографии (ЭКГ) ([рис. 1](#)) в исходе — синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 110–120 уд/мин. Электрическая ось сердца (ЭОС) отклонена вправо. Перегрузка правых отделов сердца. Ишемические изменения миокарда.

При проведении доплерэхокардиографического исследования ([рис. 2](#)) данных за врожденные и приобретенные пороки сердца не выявлено. Сердечный индекс соответствовал эукинетическому типу гемодинамики. Сатурация кислородом 89%. Диаметр правого желудочка 47 мм при норме до 15–16 мм. Систолическое АД в легочной артерии 105 мм рт. ст. Среднее АД в легочной артерии составило 84 мм рт. ст. Открытое овальное окно с локальным праволевым сбросом, что позволило исключить кардиогенный генез заболевания.

Были проведены клинические и биохимические анализы крови.

Анализ крови клинический. Эритроциты — $5,0 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 142 г/л, СОЭ — 4 мм/час, лейкоциты — $9,7 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 5%, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 51%, лимфоциты — 41%, моноциты — 2%, тромбоциты — 142×10^9 /л.

Биохимический анализ крови. Белок общий 72,5, С-реактивный белок (СРБ) — отрицательный, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 622, креатинфосфокиназа (КФК) — 69, аспартатаминотрансфераза (АСАТ) — 31, аланинаминотрансфераза (АЛАТ) — 27, фосфатаза щелочная — 662, билирубин — 26,0, сахар — 5,1, креатинин — 55.

Электролиты. К 3,72, Na 137,0, Ca 1,27.

При **рентгенографии** выявлено увеличение размеров сердца, кардиоторакальный индекс (КТИ) 0,52. Выбухание дуги легочной артерии.

Объемно-скоростные показатели **функции внешнего дыхания** были в пределах колебаний должных величин.

Таким образом, на основе данных анамнеза, клинической картины заболевания, результатов, полученных при проведении рентгенографии, исследования функции внешнего дыхания, консультации пульмонолога, была исключена патология бронхолегочной системы и отвергнута еще одна причина легочной гипертензии.

Отсутствие у нашего пациента факторов риска эмболизации и результаты, полученные при ангиографическом исследовании и проведении вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии, позволили исключить постэмболические, в том числе тромбоемболические заболевания.

При анализе генеалогического анамнеза, данных за семейную форму легочной гипертензии не получено.

Изучалась **эндотелий-зависимая вазодилатация** с помощью УЗИ высокого разрешения на фоне реактивной гиперемии, которая составила 2%. Определялся уровень эндотелина, который составил 5,2 фмоль/мл. Полученные данные характерны для выраженной эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, учитывая данные анамнеза, результаты обследования, клиническое течение заболевания, у ребенка установлен диагноз «идиопатическая (первичная) легочная артериальная гипертензия».

При поступлении ребенок лечение не получал. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов для оценки вазореактивности в условиях блока интенсивной терапии была проведена острая фармакологическая проба с простагландином E₁ (Вазапостан) в дозе 20 мкг. Снижение среднего давления в легочной артерии на 35 мм рт. ст. при отсутствии динамики сердечного выброса позволило считать пробу положительной.

Учитывая тяжесть заболевания, синкопальные состояния, по жизненным показаниям принято решение о проведении курса в/в инфузии простагландина E₁ (Вазапостан). В современных условиях инфузионная терапия эпопростенолом чрезвычайно дорогостоящая (до 60 тыс. долларов [США](#) в год). Поэтому в условиях нашей страны более доступным является простагландин E₁, который первым из простагландинов был применен в лечении легочной гипертензии [5].

Ребенку был проведен курс инфузионной терапии простагландином E₁ (Вазапостан) в дозе 20 мкг ежедневно в течение 2 часов, назначен постоянный прием блокатора кальциевых каналов амлодипина в дозе 0,1 мг/кг. На фоне проводимого лечения состояние ребенка улучшилось. При контрольной доплерографии установлено выраженное снижение АД в легочной артерии, среднее АД составило 61 мм рт. ст. Ребенок нуждается в наблюдении кардиолога, консультации кардиохирурга с целью определения возможности пересадки комплекса сердце–легкие, постоянном приеме вазодилататоров.

Учитывая выявляемую эндотелиальную дисфункцию, ребенку был рекомендован Траклир — пероральный неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов типа [ETA](#) и ETV, вазодилататор. Траклир назначен в начальной дозе 31,25 мг 2 раза в сутки, в течение 4 недель и затем в поддерживающей дозе 62,5 мг 2 раза в сутки. Рекомендовано контрольное проведение ЭХО-КГ и мониторинг уровней аминотрансфераз.

Прогноз

Средняя продолжительность жизни у взрослых после установления диагноза идиопатической легочной гипертензии — около 3 лет. При интенсивном лечении и без присоединения правожелудочковой недостаточности до 10 лет.

На продолжительность жизни у детей большое влияние оказывает возраст, в котором была выявлена легочная гипертензия и начата терапия. 5-летняя выживаемость отмечена в 88% у пациентов младше 6 лет, по сравнению с 25% у детей старше 6 лет [6].

Также 5-летняя выживаемость отмечается у 86% ответчиков на острый тест с вазодилататорами по сравнению с 33% для не отвечающих на пробу [7].

Нами установлена важная роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе идиопатической легочной гипертензии у детей, что позволяет обосновать назначение препаратов, устраняющих последствия данной дисфункции и/или улучшающих функциональное состояние эндотелия [8].

Ожидается, что лечебные мероприятия, проводимые в детском возрасте, окажутся наиболее эффективными, так как сосудистое русло у детей подвержено ремоделированию.

Заключение

Идиопатическая легочная гипертензия — легочная гипертензия неизвестной этиологии — относится к числу наиболее тяжелых и редких заболеваний. Прогресс, достигнутый в генетике и молекулярной биологии легочной гипертензии, способствовал углублению наших знаний о патогенезе заболевания и развитию новых направлений в лечении, что позволило добиться повышения выживаемости и улучшения качества жизни пациентов. Однако легочная гипертензия зачастую не диагностируется у детей и выявляется уже в зрелом возрасте, что, безусловно, требует оптимизации ранней диагностики этого тяжелого заболевания. Ожидается, что лечебные мероприятия, проводимые в детском возрасте, окажутся наиболее эффективными, так как процессы ремоделирования сосудов легких у детей можно предотвратить и даже реверсировать. Учитывая темпы развития новых направлений в лечении легочной гипертензии у взрослых, пришло время более уверенных и даже агрессивных подходов к ведению данной категории пациентов в педиатрии.

Литература

1. Galie N., Torbicki A., Barst R. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J.* 2004; 25: 2243–2278.
2. Rich S., Dantzker D. R., Ayres S. M. et al. [Primary](#) pulmonary hypertension. A national prospective study // *Ann Intern Med.* 1987; 107: 216–223.

3. *Haworth S. G.* Pathobiology of pulmonary hypertension in infants and children // *Prog Ped Card.* 2001; 12: 249–69.
4. *Rubin L. J., Badesch D. B., Barst R. J.* et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension // *N Engl J Med.* 2002; 346: 896–903.
5. *Barst R., McGoon M., Torbicki A.* et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension // *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (suppl. S): 40–47.
6. *Haworth S.* Pulmonary hypertension in the young // *Heart.* 2002; 88: 658–664.
7. *Barst R. J.* [Primary](#) pulmonary hypertension in children. In: Rubin L. J., [Rich S.](#), eds. *Primary pulmonary hypertension.* New York: Marcel [Dekker](#), 1997: 179–225.
8. *Агапитов Л. И., Белозеров Ю. М., Мизерницкий Ю. Л.* и др. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе легочной гипертензии у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2007; 5: 37–42.

Ю. М. Белозеров, доктор медицинских наук, профессор
Л. И. Агапитов, кандидат медицинских наук

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий, Москва

Рис. 1. ЭКГ больного К., 9 лет. Отклонение ЭОС вправо. Перегрузка правых отделов сердца. Ишемические изменения миокарда

Рис. 2. Допплерэхокардиография больного К., 9 лет. Выраженная трикуспидальная регургитация, с градиентом давления 95 мм рт. ст.