

*Х.О. Семен*

Особливості діагностики легеневої артеріальної гіпертензії

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті на підставі аналізу клінічного випадку обговорено сучасний діагностичний алгоритм легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ). ЛАГ розглядають як орфанне захворювання із поширеністю 10,6—26,0 випадків на 1 млн дорослого населення та захворюваністю 2,0—7,6 випадку. Діагностика ідіопатичної ЛАГ вимагає заперечення хвороб, що можуть супроводжуватися легеневою гіпертензією (ЛГ) та правошлуночковою серцевою недостатністю. Обговорено діагностичну та прогностичну цінність методів обстеження, що використовують для постановки діагнозу ЛАГ. Акцентовано увагу на потребі у вірогідній оцінці гемодинамічних змін у легеневій артерії та правих відділах серця шляхом їх катетеризації. Наведено доповнення до клінічної класифікації ЛГ і основні діагностичні підходи до ЛАГ.

Ключові слова: легенева артеріальна гіпертензія, ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія, діагностика.

Легенева гіпертензія (ЛГ) характеризується підвищенням середнього тиску в легеневій артерії ≥ 25 мм рт. ст., що оцінюється за результатами катетеризації правих відділів серця у стані спокою [2, 19]. Дослідження патофізіологічних та гемодинамічних аспектів ЛГ дали змогу виділити п'ять груп патологічних станів, що супроводжуються ЛГ: легенева артеріальна гіпертензія (група 1); ЛГ, спричинена захворюваннями лівих відділів серця (група 2); ЛГ, зумовлена захворюванням легень і/або гіпоксією (група 3); хронічна тромбоемболічна ЛГ (група 4); ЛГ із нез'ясованим мультифакторним механізмом виникнення (група 5). Термін «легенева артеріальна гіпертензія» (ЛАГ) об'єднує групу хвороб різної етіології, що супроводжуються ураженням прекапілярного сегмента легеневої циркуляції та характеризуються схожими підходами до лікування (табл. 1) [2, 19, 39]. Хоча пацієнти із ЛАГ становлять менше 10 % осіб із ЛГ [5], інтерес дослідників до цієї проблеми постійно зростає.

Ефективним засобом оцінки епідеміологічних характеристик ЛАГ, її перебігу та прогнозу стало створення клінічних обсерваційних реєстрів. На сьогодні в світі існує 11 основних реєстрів хворих із ЛАГ, що функціонують на базі одного чи багатьох спеціалізованих центрів ЛГ. За інформацією, захворюваність на ЛАГ становить 2,0—7,6 випадку на 1 млн дорослого населення, а поширеність — 10,6—26,0 [31]. За інформацією Національного

аудиту ЛГ, у Великобританії за період від 2004 до 2012 р. зросла кількість хворих із ЛГ у 4 рази, що пояснюється не лише ліпшою інформованістю медичних працівників щодо проблеми ЛАГ, а й підвищенням ефективності лікування цієї хвороби. Справді, запровадження специфічного лікування ЛАГ дало змогу збільшити медіану виживання хворих із такою патологією до 7 років [8, 24] порівняно із 2,8 року на 1991 р. для хворих із первинною ЛГ (ідіопатичною/спадковою ЛАГ), за даними реєстру Національного інституту здоров'я США [14]. Якщо раніше ЛАГ вважали хворобою жінок молодого та середнього віку, то нині середній вік на час встановлення діагнозу ЛАГ зріс від (50 ± 14) до (65 ± 15) років, причому стало більше чоловіків [23].

Мета роботи — на підставі клінічного випадку проаналізувати сучасні підходи до диференціальної діагностики легеневої артеріальної гіпертензії.

Клінічний випадок

Пацієнтка П., 36 років, звернулася із скаргами на задишку змішаного характеру під час невеликих фізичних навантажень (ходьба по рівній поверхні на відстань до 100 м, підйом сходами на один поверх), короточасні епізоди неприємності, асоційовані з фізичним навантаженням, швидку втомлюваність, загальну слабкість.

Вважає себе хворою 7 міс, коли помітила погіршення толерантності до фізичних навантажень, що пов'язує із перевтомою. За 1 міс до звернення зауважила посилення задишки, загальної слабкості, двічі виникали синкопальні стани під час фізичних навантажень тривалістю до 5 хв. З анамнезу життя: будь-які хронічні захворювання та

Стаття надійшла до редакції 26 березня 2015 р.

Семен Христина Олегівна, к. м. н., доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2
E-mail: khrystyna_semen@yahoo.com

шкідливі звички (куріння, вживання алкоголю, наркотиків) заперечує; дві вагітності закінчилися пологома, остання за 1 рік до звернення; спадкових захворювань, включно з такими, що виявлялися серцево-легеневою недостатністю, в молодому віці не було.

Під час об'єктивного огляду: ЧСС — 92 за 1 хв, АТ — 110/80 мм рт. ст., ІМТ = 27,4 кг/м²; під час аускультативної ритм серцевих скорочень правильний, акцент ІІ тону над легеневою артерією, голо систолічний шум на основі мечоподібного відростка. Інших змін не виявлено.

Діагноз ЛАГ треба розглядати в усіх випадках задишки, особливо у молодих. На ЛАГ можуть вказувати слабкість, швидка втомлюваність, біль у серці стенокардичного характеру, відчуття тяжкості в правому підребер'ї та збільшення живота [1].

Рання діагностика ЛАГ залишається актуальним завданням, оскільки дає змогу швидше розпочати специфічне лікування. За інформацією з реєстру REVEAL (США), у 21 % хворих були симптоми понад 2 роки до моменту встановлення діагнозу ЛАГ, а в переважній кількості випадків ідіопатичної ЛАГ виявляли ознаки ІІІ–ІV функціонального класу, за класифікацією ВООЗ [10], що асоціюється із гіршим прогнозом на виживання.

До популяції високого ризику належать родичі хворих із ЛАГ — сімейна форма (табл. 1). На сьогодні ідентифіковано понад 300 незалежних мутацій BMPR2 — гена кісткового морфогенезу, що кодує тип ІІ рецептора сімейства трансформівного фактора росту β (TGF-β). Його виявляють у 75% осіб із сімейним анамнезом ЛАГ та в 25 % випадків, що трактують як спорадичні [30]. У оновленій

Таблиця 1

Клінічна класифікація ЛГ, доповнена на 5-му Всесвітньому симпозиумі легеневої гіпертензії (Nice, 2013)*, затверджена Асоціацією кардіологів України (2014)

1. Легенева артеріальна гіпертензія:

- 1.1. Ідіопатична ЛАГ;
- 1.2. Спадкова ЛАГ:
 - 1.2.1. BMPR2;
 - 1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3;
 - 1.2.3. Невідомі.
- 1.3. Спричинена ліками та токсинами;
- 1.4. Асоційована з:
 - 1.4.1. Захворюванням сполучної тканини;
 - 1.4.2. ВІЛ-інфекцією;
 - 1.4.3. Портальною гіпертензією;
 - 1.4.4. Природженими вадами серця;
 - 1.4.5. Шистосомозом.
- 1'. Легенева венооклюзійна хвороба та/або легеневий капілярний гемангіоматоз.
- 1". Персистуюча легенева гіпертензія новонароджених

2. Легенева гіпертензія, асоційована з ураженням лівої половини серця:

- 2.1. Систолічна дисфункція лівого шлуночка;
- 2.2. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка;
- 2.3. Захворювання клапанів серця;
- 2.4. Природжена/набута обструкція припливу/відпливу до лівих відділів серця та природжена кардіоміопатія

3. Легенева гіпертензія, асоційована із захворюваннями легень та/або гіпоксією:

- 3.1. Хронічне обструктивне захворювання легень;
- 3.2. Інтерстиційні хвороби легень;
- 3.3. Інші хвороби легень зі змішаними обструктивними та рестриктивними порушеннями;
- 3.4. Розлади дихання під час сну;
- 3.5. Стани, пов'язані із гіповентиляцією альвеол;
- 3.6. Довготривале перебування на високогір'ї;
- 3.7. Вади розвитку легень

4. Хронічна посттромбоемболічна легенева гіпертензія

5. Легенева гіпертензія із незрозумілими мультифакторними механізмами:

- 5.1. Гематологічні хвороби: хронічна гемолітична анемія, мієлопроліферативні захворювання, спленектомія;
- 5.2. Системні захворювання: саркоїдоз, легеневий гістіоцитоз, лімфангіолейоміоматоз;
- 5.3. Метаболічні захворювання: хвороби нагромадження глікогену, хвороба Гоше, захворювання щитоподібної залози;
- 5.4. Інше: пухлинна обструкція, фіброзувальний медіастиніт, хронічна ниркова недостатність, **сегментарна ЛГ**

* Основні зміни порівняно із класифікацією Dana Point (2008) виділено напівжирним шрифтом.

клінічній класифікації ЛАГ додано нові мутації генів, що асоціюються із виникненням сімейної ЛАГ, серед яких SMAD9 — ген сімейства фактора росту пухлин бета (mothers against decapentaplegic 9) [34], CAV1 (кавеолін-1, що кодує мембранні білки кавеол) [6], та KCNK3 (ген, що кодує різновид калієвих каналів) [29]. Водночас у 20 % сімей не виявляють жодної відомої мутації генів, що пов'язують із виникненням ЛГ.

Важливим чинником ризику ЛАГ є вживання ліків чи токсинів (табл. 2). До переліку субстанцій, які можуть спричинювати ЛАГ (ризик встановлено), на 5-му симпозиумі з питань ЛГ у Ніцці додали «Бенфлюорекс» («Медіатор», компанія Серв'є) [3, 38] та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. Останні підвищують ризик формування персистуючої ЛГ новонароджених у понад двічі, якщо їх приймала вагітна, особливо після 20-го тижня гестації [26]. Високоймовірним, за інформацією Французького реєстру, вважають виникнення ЛАГ у осіб, що отримують «Дазатиніб» з приводу хронічної мієлоїдної лейкемії [33]. Зростає ризик виникнення та прогресування ЛАГ під час лікування інтерферонами альфа (ІФ- α) чи бета в комплексі терапії хронічного гепатиту С та/або розсіяного склерозу [15]. Під час ретроспективного аналізу зауважено, що в більшості хворих із хронічним гепатитом С, які отримували ІФ- α , діагностовано ВІЛ-інфекцію чи порталну гіпертензію [38]. Така інформація поряд із результатами експериментальних досліджень свідчить про можливу тригерну роль інтерферонів у виникненні ЛАГ та дає підстави зарахувати ІФ- α і - β до ймовірних чинників ризику ЛАГ. Збільшує ймовірність ЛАГ і прийом препаратів, що діють подібно до амфетаміну, які використовують для лікування ожиріння (фентермін/топірамаат), синдрому дефіциту уваги (метилфенідат), хвороби Паркінсона (ропінірол) та нарколепсії (мазіндол). З наведеного переліку в Україні зареєстровано «Ропінірол Оріон», який призначають пацієнтам з хворобою Паркінсона та з ідіопатичним синдромом неспокійних ніг.

Хворі із системними захворюваннями сполучної тканини становлять групу ризику щодо розвитку ЛАГ, причому ознаки підвищення тиску в системі легеневої циркуляції виявляють у 0,5–15 % випадків. ЛАГ є однією із основних причин смерті пацієнтів із системною склеродермією (СС) та змішаними захворюваннями сполучної тканини (ЗСТ) [12]. На сьогодні в усіх осіб із уперше діагностованою СС, ЗСТ чи іншими хворобами групи склеродермії доцільно досліджувати функцію зовнішнього дихання (ФЗД) із визначенням дифузійної здатності для вуглецю монооксиду (DLCO),

Таблиця 2
Доповнена класифікація ліків і токсинів, що можуть спричинювати ЛАГ (Nice, 2013)*

Ризик встановлено	Ризик ймовірний
Амінорекс	Кокаїн
Фенфлюорамін	Фенілпропаноламін
Дексфенфлюорамін	Звіробій
Токсична ріпакова олія	Хіміотерапевтичні засоби
<i>Бенфлюорекс</i>	<i>Інтерферони альфа та бета</i>
<i>Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну</i>	<i>Амфетаміноподібні субстанції</i>
Ризик високоймовірний	Ризик не доведено
Амфетаміни	Оральні контрацептиви
L-Триптофан	Естрогени
Метамфетаміни	Куріння цигарок
<i>Дазатиніб</i>	—

* Основні зміни порівняно із класифікацією Dana Point (2008) виділено напівжирним шрифтом.

визначати N-термінал промозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) та виконувати трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ) зі щорічним дослідженням ФЗД та ЕхоКГ (алгоритм ДЕТЕСТ) [27].

У пацієнтки на підставі клінічних виявів запідозрено ЛГ та проведено комплекс лабораторно-інструментальних досліджень. Загальний аналіз крові та рутинні біохімічні дослідження, що передбачали визначення ниркових та печінкових проб, рівень глюкози, електролітів, без відхилень від норми. На електрокардіограмі (ЕКГ) зауважено синусовий ритм із ЧСС 96 за 1 хв, відхилення електричної осі серця вправо, повну блокаду правої ніжки пучка Гіса, ознаки дилатації/перевантаження правих відділів серця. Під час оглядового X-променевого дослідження органів грудної клітки — легеневі поля без вогнищевих тіней, структура коренів легень збережена, збіднення легеневого рисунка на периферії, збільшення правих відділів серця та вибухання конуса легеневої артерії. Дослідження ФЗД: ОФV₁ — 74,2 %, ФЖЕЛ — 79,9 %.

Стандартна електрокардіографія має як діагностичне, так і прогностичне значення у хворих із ЛГ. У дослідженні [37] показано, що ЕКГ-ознаки гіпертрофії правого шлуночка (ПШ) виявляють у 87 % випадків, а відхилення електричної осі серця вправо — у 79 % хворих на ідіопатичну ЛАГ. Ознаки перевантаження ПШ (відхилення сегмента ST та інверсія зубця T у відведеннях V1–V3) є важливим предиктором саме прекапілярної ЛГ [9], а здовження комплексу QRS (≥ 120 мс) корелює із тяжкістю стану пацієнта з ідіопатичною ЛАГ та

може виступати незалежним чинником ризику смерті від серцево-легеневих причин у цій групі хворих [40].

Виявлені зміни X-променевого дослідження органів грудної клітки є типовими для ЛГ [37] і водночас дають підстави заперечити захворювання легень, що можуть супроводжуватися ЛГ (ХОЗЛ, інтерстиційне захворювання легень тощо). Важливим доповненням є дослідження ФЗД. Вважають, що невелике зменшення легеневих об'ємів та легкий ступінь обструкції дихальних шляхів не заперечують діагнозу ЛАГ [20]. Для оцінки ефективності газообміну в легенях ФЗД рекомендовано доповнювати визначенням дифузійної здатності легень до DLCO, що дає змогу точніше виявити захворювання легеневої паренхіми [23].

З метою заперечення захворювань легень, органів середостіння та тромбоемболії легеневої артерії (ЛА), що найчастіше спричиняють ЛГ, пацієнтці проведено комп'ютерно-томографічну (КТ) ангіографію ЛА, яка показала розширення легеневого стовбура до 37,9 мм (норма до 27 мм) без пристінкових включень, тромбозу чи оклюзії його просвіту. Змін паренхіми легень, плеври та органів середостіння не зауважено.

Візуалізація легеневої паренхіми, структур середостіння та легеневих судин під час КТ-ангіографії легень є важливим елементом діагностичного алгоритму ЛГ. Зокрема, це обстеження дає змогу виявити дефекти наповнення легеневих судин, що поряд із посиленням колатерального кровотоку в бронхіальних артеріях та мозаїчністю легеневої перфузії свідчать про хронічну тромбоемболічну ЛГ (ХТЕЛГ). Щодо диференціальної діагностики ЛАГ та ХТЕЛГ слід зазначити, що, згідно з рекомендаціями 5-го Всесвітнього симпозиуму ЛГ (2013), для заперечення ХТЕЛГ слід проводити вентиляційно-перфузійне сканування легень з огляду на високу чутливість методу — понад 96 % (аналогічний показник для КТ-ангіографії становить лише 51 %) [42]. Застосування лише КТ-ангіографії для скринінгу на предмет ХТЕЛГ може давати хибно позитивні результати, наприклад, у пацієнтів із проксимальними пристінковими тромбами, асоційованими із ЛАГ, природженими вадами серця, саркомою ЛА [28]. Водночас чутливість КТ-ангіографії для діагностики дистальних форм ХТЕЛГ залишається низькою, що додатково обґрунтовує потребу в проведенні вентиляційно-перфузійного сканування легень у осіб із підвищеним ризиком венозної тромбоемболії [28].

КТ легень дає змогу діагностувати захворювання органів дихання, що супроводжуються задишкою та/або виникненням ЛГ (див. табл. 1, група 3).

Останнім часом після широкого впровадження в клінічну практику КТ було виділено синдром поєднання емфіземи легень та пневмофіброзу, що характеризується типовими змінами паренхіми легень, практично нормальними показниками потоків та об'ємів ФЗД, різким зниженням DLCO та гіпоксемією [13]. Важливо, що в 50 % випадків цей синдром супроводжується ЛГ, однак, на відміну від аналізованого клінічного випадку, переважно хворіють чоловіки, які в 98 % випадків мають позитивний анамнез куріння. Ймовірними причинами ЛГ, що дає змогу запідозрити КТ, є легенева венооклюзійна хвороба та/або легеневий капілярний гемангіоматоз (див. табл. 1, група 1). Ці рідкісні захворювання слід диференціювати з іншими формами ЛАГ, оскільки призначення специфічного для ЛАГ лікування може різко погіршити стан хворого.

Трансторакальна доплерокардіографія виявила ознаки високої ЛГ із систолічним градієнтом тиску на тристулковому клапані (ТК) 70 мм рт. ст. і помірною недостатністю ТК (2+). Систолічна екскурсія кільця ТК дорівнювала 15 мм. Також було продемонстровано розширення ПШ до 3 см із зовнішнім його стінкам та помірним зниженням скоротливої здатності, розширення правого передсердя та парадоксальний рух міжшлуночкової перетинки в систолічну фазу внаслідок переваження ПШ тиском. Дефектів перегородок і клапанів серця, змін форми та скоротливої здатності лівого шлуночка (фракція викиду 65 %) не виявлено.

Трансторакальна доплер-ЕхоКГ є не лише засобом скринінгу ЛГ, а й дає змогу виявити/заперечити захворювання лівих відділів серця, природжені вади серця як можливі причини ЛГ. Оцінка морфологічних та функціональних характеристик ПШ за допомогою ЕхоКГ дає важливу інформацію щодо прогнозу. Діагноз ЛГ вважають ймовірним, якщо швидкість потоку регургітації на ТК > 3,4 м/с, систолічний тиск у легеневій артерії > 50 мм рт. ст. з/без додаткових ЕхоКГ-ознак, що свідчать про ЛГ (клас рекомендації I, рівень доказовості B) [20]. Водночас визначення тиску в ЛА за допомогою ЕхоКГ, попри доступність методу, є не досить точним. Для визначення систолічного тиску в ЛА за допомогою модифікованого рівняння Бернуллі потрібно вимірювати піковий потік регургітації на ТК та ступінь спадання нижньої порожнистої вени, що дає змогу оцінити тиск у правому передсерді. Однак цей метод, з одного боку, може применшувати значення систолічного тиску в ЛА в разі тяжкої трикуспідальної недостатності, а з іншого — частими є випадки завищення показників на > 10 мм рт. ст. [16].

Хоча для ЛАГ характерне початкове ураження прекапілярного сегмента легеневої циркуляції, комплекс «судини легень — ПШ» сьогодні розглядають як єдину функціональну одиницю [11]. Адаптаційні можливості ПШ та ефективність вен-трикулоартеріального спряження є визначальними для прогнозування клінічного погіршення та виживання хворих із ЛАГ [43]. ЕхоКГ-дослідження засвідчили важливе прогностичне значення систолічної екскурсії кільця ТК (TAPSE), індексу функціонування міокарда ПШ (Tei-індекс), розмірів передсердь та наявності перикардіального випоту у хворих із ЛАГ [17, 21, 36]. Вимірювання TAPSE передбачає визначення поздовжньої екскурсії латеральної частини кільця ТК до верхівки ПШ і дає змогу оцінити систолічну функцію ПШ, що підтверджено кореляційним аналізом між TAPSE та фракцією викиду ПШ [7]. Щодо прогностичного значення TAPSE продемонстровано, що в осіб зі значенням цього показника ≥ 18 мм порівняно з індивідами із TAPSE < 18 мм виразніша систолічна дисфункція ПШ, спостерігаються ремоделювання правих відділів серця та зменшення виживання (94 та 88 % порівняно з 60 та 50 % через один і два роки відповідно; відношення ризиків 5,7 95 % ДІ 1,3–24,9; $p = 0,02$) [17]. Індекс міокардіальної спроможності (myocardial performance index) або Tei-індекс було запропоновано для комплексної оцінки як систолічної, так і діастолічної функції серця. Він передбачає визначення суми часу із волюметричного скорочення та часу із волюметричного розслаблення, поділеної на час вигнання [41]. Зростання Tei-індексу корелює із прогресуванням правошлуночкової недостатності. Іншим прогностично важливим ЕхоКГ-показником є наявність перикардіального випоту, що, за інформацією реєстру REVEAL [7], є незалежним предиктором виживання хворих із ЛАГ. Причиною утворення перикардіального випоту вважають підвищення тиску в правому передсерді із подальшим погіршенням лімфатичного та венозного дренажів міокарда, отже, його наявність відображає діастолічну дисфункцію ПШ [36].

ЕхоКГ залишається доступним та безпечним методом діагностики ЛАГ, та водночас для точнішої оцінки маси, об'єму й фракцій викиду ПШ все частіше використовують магнітно-резонансне дослідження (МРД) серця. Візуалізація за допомогою МРД дає змогу кількісно оцінити об'єми регургітації, затримку контрастного підсилення (маркер фокального фіброзу), напруження міокарда, коронарну перфузію та пульсативність кровотоку в ЛА [32]. За результатами МРД можна оцінити ефективність вен-трикулоартеріального спряження: обчислюють співвідношення між кінцево-

систолічною еластичністю ПШ (RV end-systolic elastance, Eas), що свідчить про скоротливість міокарда ПШ незалежно від його навантаження, та артеріальною еластичністю (arterial elastance, Ea), яка відображає власне постнавантаження ПШ [44]. Для оцінки різних патофізіологічних аспектів ПШ-недостатності важливе поєднання візуалізаційних методів діагностики (комплементарна візуалізація): КТ забезпечує інформацією про морфологію ПШ, МРД дає змогу провести глобальний волюметричний та функціональний аналіз, за ЕхоКГ оцінюють морфологію та регіональну функцію ПШ [44]. Іншим важливим методом діагностики ЛАГ є позитронно-емісійна томографія, яка забезпечує інформацію про перфузію та метаболічні зміни у міокарді ПШ.

Хворій запропоновано катетеризацію правих відділів серця (КПВС), що залишається «золотим» стандартом діагностики ЛГ. Результати КПВС показали високу прекапілярну ЛГ: середній тиск в ЛА — 68 мм рт. ст., тиск заклинення в ЛА — 10 мм рт. ст., резистентність легеневих судин — 13,9 одиниць Вуда, сатурація змішаної венозної крові — 65 %, серцевий викид — 4,16 л/хв (метод термодилуції).

Гемодинамічне визначення прекапілярної ЛГ передбачає підвищення середнього тиску в ЛА (mPAP) ≥ 25 мм рт. ст., зростання показника резистентності легеневих судин (PVR) > 3 одиниць Вуда і тиск заклинення в ЛА (PAWP), що не перевищує 15 мм рт. ст. Щодо оцінювання mPAP на сьогодні, на відміну від клінічних настанов 2009 р., немає достатньо даних, щоб діагностувати «межову» ЛГ за значення mPAP від 21 до 24 мм рт. ст. Однак такі пацієнти потребують спостереження, особливо якщо належать до груп ризику виникнення ЛАГ (близькі родичі хворих на ідіопатичну або спадкову ЛАГ, особи із системними захворюваннями сполучної тканини, ВІЛ-інфіковані) [39]. Також на сьогодні не знайдено достатньо підстав, щоб зберегти одним із компонентів гемодинамічного визначення ЛГ підвищення тиску в ЛА під час фізичного навантаження понад 30 мм рт. ст. [2, 39]. Для уніфікації підходів PVR рекомендовано оцінювати в одиницях Вуда (WU, мм рт. ст./л · хв). Термін «тиск заклинення у легеневих капілярах» (PCWP) замінено термінами «тиск заклинення в легеневій артерії» (PAWP) або «тиск оклюзії легеневої артерії» (PAOC), які точніше відображають значення цього показника [23].

PAWP традиційно використовують для відокремлення прекапілярної ЛАГ та ЛГ унаслідок захворювань лівих відділів серця. Слід зазначити, що PAWP не постійна величина, а біологічно змінна, на яку впливають різні чинники, зокрема баланс рідини, інтраторакальний тиск тощо. У

пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду за умови адекватного лікування діуретичними засобами та корекції постанвантаження PAWP може не перевищувати 15 мм рт. ст. [4]. Тому для диференціальної діагностики ЛАГ та ЛГ при захворюваннях лівих відділів серця має значення ретельне клініко-ехокардіографічне дослідження, що передбачає виділення пацієнтів із груп ризику, зокрема із артеріальною гіпертензією, старшого віку, з ожирінням, цукровим діабетом, обструктивними сонними апное, ішемічною хворобою серця. На особливу увагу заслуговує оцінка розмірів лівого передсердя, збільшення якого у хворих із ЛГ вказує на захворювання лівих відділів серця [35]. Також для виявлення пацієнтів із прихованою серцевою недостатністю зі збереженою систолічною функцією рекомендують тест із навантаженням рідиною під час КПВС. Вважають, що введення 500 мл рідини за 5–10 хв є безпечним та може допомогти відрізнити ЛАГ від діастолічної дисфункції лівого шлуночка (у останньому випадку підвищується PAWP на понад 15 мм рт. ст.) [18].

КПВС дає змогу не лише оцінити тиск у камерах серця та ЛА, а й визначити серцевий викид (cardiac output, CO), провести оксиметрію і тест вазореактивності легеневих судин. Порівняння непрямого методу Фіка та термодилуції для визначення CO показало більшу точність останнього, навіть за умови дуже низьких значень CO та тяжкої недостатності ТК, що дає підстави розглядати його як метод вибору [23]. Оксиметрію (покрокове визначення сатурації кисню, SaO₂) проводять у всіх хворих із SaO₂ у легеневій артерії понад 75 % та у випадках, коли вада серця зі скидом крові справа наліво високоїмовірна. У пацієнтів із ідіопатичною ЛАГ рекомендують проводити тест вазореактивності легеневих судин із використанням інгаляції азоту оксиду (10–20 частинок на 1 млн), епопростенолу (внутрішньовенно 2–12 нг/кг/хв), аденозину (внутрішньовенно 50–350 мкг/хв), ілопросту (інгаляційно 5 мкг) [25]. Небажано застосовувати під час тесту вазореактивності блокатори кальцієвих каналів, кисень або фосфодіестеразу 5-го типу [23]. Тест вазореактивності легеневих судин дає змогу обґрунтувати призначення блокаторів кальцієвих каналів для лікування ЛАГ, оскільки ця група препаратів, попри доступність, ефективна лише у частині випадків із позитивним тестом вазореактивності легеневих судин.

У пацієнтки діагностовано ЛАГ. Проведено комплекс обстежень з метою заперечення асоційованих форм ЛГ (див. рисунок). Загальний аналіз крові: Нь—132 г/л, ер. — $5,3 \cdot 10^{12}$ /л, Нст — 44,3 %, л. — $6,5 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитарна формула без відхилень,

тр. — $263 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 2 мм/год. Біохімічне дослідження крові: загальний білірубін — 20,9 мкмоль/л, АСТ — 35,9 ммоль/л, АЛТ — 47,2 ммоль/л, креатинін — 0,07 ммоль/л, сечовина — 5,5 ммоль/л, СРБ — негативний. Тест на предмет ВІЛ-інфікованості — негативний. УЗД-дослідження органів черевної порожнини для заперечення портопупльмональної ЛГ не виявило ознак ураження печінки, портальна вена нормальних розмірів, селезінка однорідна, звичайних розмірів. Оскільки хвора не висловлювала скарг, що могли б свідчити про системне захворювання сполучної тканини, були в нормі ШОЕ, СРБ, не досліджували рівень антинуклеарних антитіл. Позаяк інформації про супутні захворювання, які могли б спричинити ЛГ, не виявлено, встановлено діагноз ідіопатичної ЛАГ. Для уточнення толерантності до фізичного навантаження проведено тест 6-хвилинної ходьби (435 м, оцінка за Боргом 4) та додатково оцінено рівень маркера нейрогуморальної активації NT-proBNP — 706,1 пг/мл (норма до 130 пг/мл), що поряд із клінічними змінами дало підстави діагностувати II функціональний клас, згідно з класифікацією ВООЗ/НУНА.

Діагностичний підхід у цьому клінічному випадку дещо відрізняється від рекомендованого алгоритму обстеження хворого із ЛГ. Зокрема, з огляду на брак технічних можливостей не проведено вентиляційно-перфузійне сканування, що є важливим для заперечення ХТЕЛГ. Дослідження ФЗД треба доповнювати визначенням дифузійної здатності для DLCO. Водночас ознак, які могли б свідчити про ХТЕЛГ чи захворювання легень за результатами інших інструментальних досліджень, не виявлено.

З часу проведення 1-го Всесвітнього симпозиуму із ЛГ в Женеві (1973) досягнуто значних успіхів у розумінні патогенезу ЛАГ, розроблено алгоритми діагностики та запропоновано специфічне лікування, яке поліпшує прогноз пацієнтів. В Україні на сьогодні немає державного реєстру хворих із ЛАГ. Ініціативу в цьому питанні виявляють асоціації пацієнтів (<http://pha.org.ua>) та окремі групи вчених. Зрозуміло, що розв'язати цю складну проблему можна лише за умови достатньої інформованості медичних працівників та ефективної взаємодії системи управління й надання медичної допомоги. Враховуючи досвід та рекомендації світової медичної спільноти, потрібно організувати повноцінні спеціалізовані Центри діагностики та лікування ЛГ, функціонування яких залежатиме, з одного боку, від можливостей проведення діагностичного пошуку, а з іншого — від забезпечення хворих із ЛАГ специфічним лікуванням. Кроком у розв'язанні проблеми ЛГ стало ухвалення в квітні 2014 р.

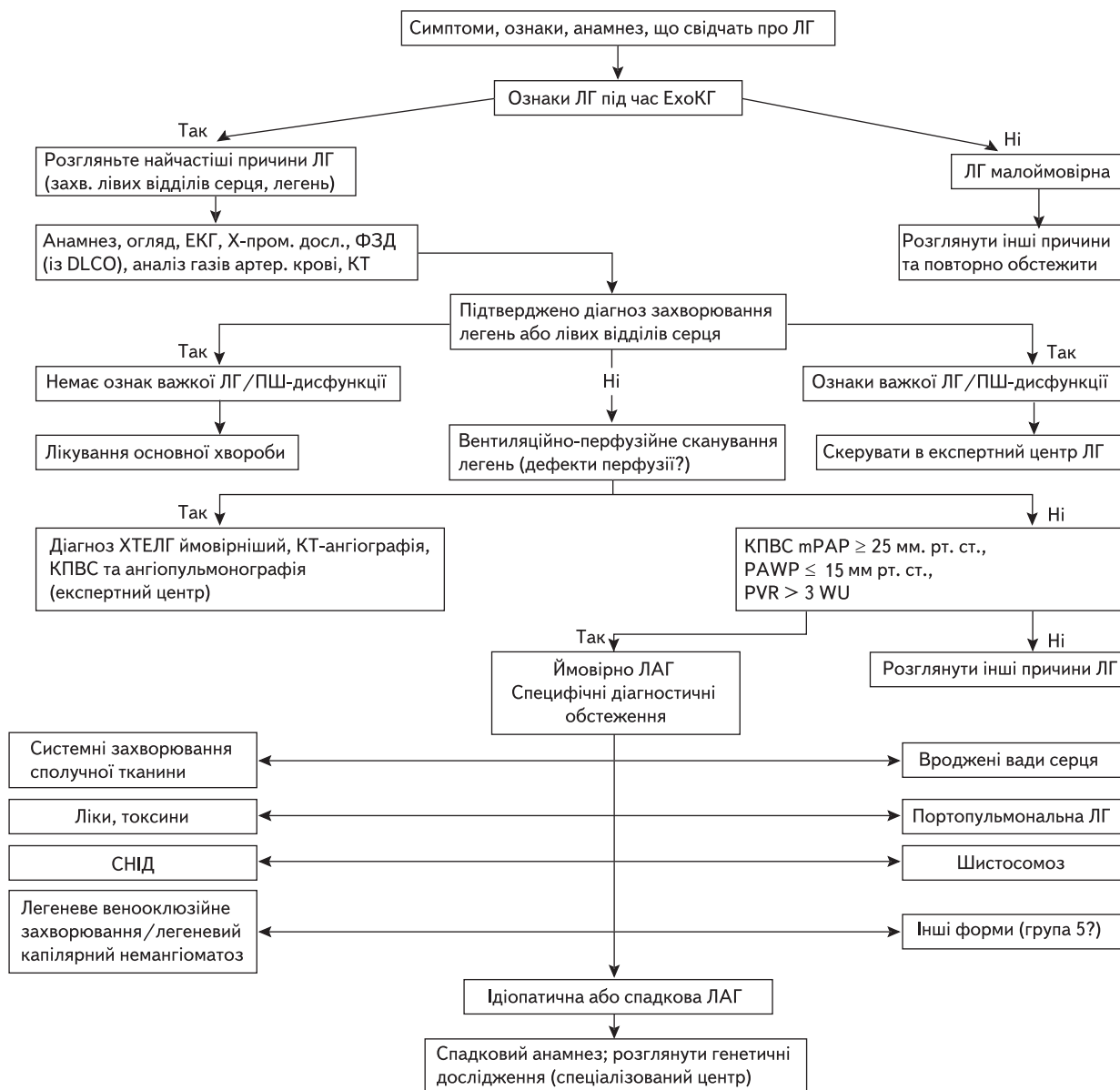


Рисунок. **Діагностичний алгоритм у випадках легеневої гіпертензії**

Закону України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань». Сподіває-

мось, що хворі на ЛАГ, які, за словами Робіна Барста, перебувають у «королівстві близької смерті», дістануть реальні шанси на поліпшення якості та прогнозу життя в Україні.

Література

1. Ігнатенко Г.А. Первинна легенева артеріальна гіпертензія. — Донецьк: Донбас, 2009. — 536 с.
2. Конопльова Л.Ф., Коваленко В.М., Амосова К.М. та ін. Діагностика та лікування легеневої гіпертензії. Рекомендації робочої групи з легеневої гіпертензії // Укр. кардіол. журн. — 2014. — Додаток 3. — С. 3—40.
3. Скандал, пов'язаний із препаратом Медіатор, викликав бурю у французькому медичному середовищі // Медицина світу. — 2011. — Т. XXXI, № 1. — С. 12—19 (за матеріалами Asher M. The Lancet). — 2011. — Т. 377, № 9769. — P. 890—892.
4. Abraham W.T., Adamson P.B., Bourge R.C. et al. Wireless pulmonary artery haemodynamics monitoring in chronic heart failure: a randomized controlled trial // Lancet. — 2011. — Vol. 377. — P. 658—666.
5. Archer S.L., Weir K., Wilkins M. R. The Basic Science of Pulmonary Arterial Hypertension for Clinicians: new

- concepts and experimental therapies // *Circulation*. — 2010. — Vol. 121. — P. 2045–2066.
6. Austin E.D., Ma L., DeLuc C. et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (Caveolin-1) associated with pulmonary arterial hypertension // *Circ. Cardiovascular. Genet.* — 2012. — Vol. 5. — P. 336–343.
 7. Benza R.L., Gomberg-Maitland M., Miller D.P. et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension // *Chest*. — 2012. — Vol. 141. — P. 354–362.
 8. Benza R.L., Miller D.P., Gomberg-Maitland M. et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension insights from the Registry to Evaluate Early and Long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL) // *Circulation*. — 2010. — Vol. 122. — P. 164–172.
 9. Bonderman D., Wexberg P., Martischnig A.M. et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* — 2011. — Vol. 37. — P. 1096–1103.
 10. Brown L.M., Chen H., Halpern S. et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from REVEAL registry // *Chest*. — 2011. — Vol. 140. — P. 376–387.
 11. Champion H.C., Michelakis E.D., Hassoun P.M. et al. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120. — P. 992–1007.
 12. Condliffe R., Kiely D.G., Peacock A.J. et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 179. — P. 151–157.
 13. Cottin V., Nunes H., Brillet P-Y. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct under-recognized entity // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 586–593.
 14. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 115. — P. 343–349.
 15. Dhillon S., Kaker A., Dosanjh A. et al. Irreversible pulmonary hypertension associated with the use of interferon alpha for chronic hepatitis // *C. Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55. — P. 1785–1790.
 16. Fisher M.R., Forfia P.R., Chamera E. et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 179. — P. 615–621.
 17. Forfia P.R., Fisher M.R., Mathai S.C. et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 174. — P. 1034–1041.
 18. Fujimoto N., Borlaug B.A., Lewis G.D. et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure // *Circulation*. — 2013. — Vol. 127. — P. 55–62.
 19. Galie N., Corris P., Frost A. et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62, Suppl. D. — P. D60–D72.
 20. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 20. — P. 2493–2537.
 21. Ghio S., Klersy C., Magrini G. et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of the right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary hypertension // *Int. J. Cardiol.* — 2010. — Vol. 140. — P. 1906–1912.
 22. Hoeper M.M., Huscher D., Ghofrani H.A. et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry // *Int. J. Cardiol.* — 2013. — Vol. 168. — P. 871–880.
 23. Hoeper M.M., Bogaard H.J., Condliffe R. et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62, Suppl. D. — P. D42–D50.
 24. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era // *Circulation*. — 2010. — Vol. 122. — P. 156–163.
 25. Jing Z.C., Jiang X., Han Z.Y. et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. J.* — 2009. — Vol. 33. — P. 1354–1360.
 26. Keiler H., Artama M., Engeland A. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries // *BMJ*. — 2011. — Vol. 344. — P. d8012.
 27. Khanna D., Gladue H., Channick R. et al. Scleroderma Foundation and Pulmonary Hypertension Association Recommendations for screening and detection of connective tissue disease — associated pulmonary arterial hypertension // *Arthr. Rheum.* — 2013. — Vol. 65. — P. 3194–3201.
 28. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62, Suppl. D. — P. D92–D99.
 29. Ma L., Roman-Campos D., Austin E. et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension // *N. Eng. J. Med.* — 2013. — Vol. 40. — P. 351–361.
 30. Machado L.D., Eickelberg O., Elliot C.G. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62, Suppl. D. — P. S32–S42.
 31. McGoon M.D., Benza R.L., Eschibano-Subias P. et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62, Suppl. D. — P. D51–D59.
 32. Mitoff P.R., Beauchesne L., Dick A.J. et al. Imaging the failing right ventricle // *Current opinion in cardiology*. — 2012. — Vol. 27. — P. 148–153.
 33. Montani D., Bergot E., Gunther S. et al. Pulmonary hypertension in patients treated with dasatinib // *Circulation*. — 2012. — Vol. 125. — P. 2128–2137.
 34. Nasim M.T., Ogo T., Ahmed M. et al. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension // *Hum. Mutat.* — 2011. — Vol. 32. — P. 1385–1389.
 35. Oudiz R.J. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease // *Clinics in chest medicine*. — 2007. — Vol. 28. — P. 233–241.
 36. Raymond R.J., Hinderliter A.L., Willis P.W. et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in

- patients with pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39. — P. 1214—1219.
37. Rich S., Dantzer D.R., Ayres S.M. et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study // *Ann. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 107. — P. 216—223.
38. Savale L., Chaumais M-C., Cottin V. et al. Pulmonary hypertension with benfluorex exposure // *Eur. Respir. J.* — 2012. — Vol. 40. — P. 1164—1172.
39. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62, Suppl. D. — P. D34—D42.
40. Sun P.Y., Jiang X., Gomberg-Maitland M. et al. Prolonged QRS Duration Predicts Adverse Outcome: A New Predictor of Adverse Outcome in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension // *Chest.* — 2012. — Vol. 141. — P. 374—380.
41. Tei C., Dujardin K.S., Hodge D.O. et al. Doppler-echocardiographic index for assessment of global right ventricular function // *J. Am. Soc. Echocardiography.* — 1996. — Vol. 9. — P. 838—847.
42. Tunariu N., Gibbs S.J., Win Z. et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multi-detector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension // *J. Nucl. Med.* — 2007. — Vol. 48. — P. 680—684.
43. Vonk-Noordegraaf A., Haddad F., Chin K.M. et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62, Suppl. D. — P. D22—D33.
44. Van de Veerdonk M.C., Marcus J.T., Bogaard H.J. et al. State of the art: advanced imaging of the right ventricle and pulmonary circulation in humans // (2013 Grover Conference series). *Pulmonary circulation.* — 2014. — Vol. 4. — 158 p.

Х.О. Семен

Особенности диагностики легочной артериальной гипертензии

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

В статье на основании анализа клинического случая обговаривается современный диагностический алгоритм легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). ЛАГ рассматривается как орфанное заболевание с распространенностью 10,6—26,0 случаев на 1 млн взрослого населения и заболеваемостью 2,0—7,6 случая. Диагностика идиопатической ЛАГ требует исключения заболеваний, которые могут сопровождаться легочной гипертензией и правожелудочковой сердечной недостаточностью. Обговаривается диагностическая и прогностическая ценность методов исследования, которые используют для диагностики ЛАГ. Акцентировано внимание на необходимости в достоверной оценке гемодинамических изменений в легочной артерии и правых камерах сердца на основании их катетеризации. Приводится современная клиническая классификация с основными диагностическими подходами к ЛАГ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, идиопатическая легочная артериальная гипертензия, диагностика.

К.О. Семен

Modern approaches to the diagnosis of pulmonary arterial hypertension

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

The article presents discussion of the modern diagnostic algorithm of pulmonary arterial hypertension (PAH) based on the analysis of the particular clinical case. PAH is an orphan disease with the estimated prevalence 10.6—26.0 cases per million of adult population and incidence from 2.0 to 7.6 cases. Diagnostics of idiopathic PAH requires exclusion of other disorders that might be associated with pulmonary hypertension and right-sided heart failure. The diagnostic and prognostic significance of studies used to prove PAH diagnosis is discussed. Particular attention is paid to the relevance of hemodynamics evaluation by right heart catheterization. The addenda to the clinical classification and basic diagnostic approaches to PAH have been presented.

Key words: pulmonary arterial hypertension, idiopathic pulmonary arterial hypertension, diagnostics.