

Клінічний випадок легеневої гіпертензії, асоційованої з рідкісною хворобою легень

Г.Д. Радченко, С.М. Кушнір, Ю.М. Сіренко

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

У статті проаналізовано клінічний випадок легеневої гіпертензії (ЛГ), асоційованої з рідкісним захворюванням легень – лімфангіолейоміоматозом. Висвітлюються питання: критерії діагностики цього захворювання, поширеність, основні шляхи патогенезу, зокрема механізми розвитку ЛГ, клінічні вияви, методи лікування. Зроблено висновки щодо особливостей цього випадку, а саме: це рідкісне захворювання легень, яке можливо діагностувати лише за наявності досвіду; захворювання діагностовано у відносно пізньому віці, що є нетиповим (як правило, більшість жінок з таким діагнозом – дітородного віку); за помірних змін функції легень спостерігалася значна ЛГ, яка потребувала додаткового обстеження в спеціалізованому центрі; незважаючи на діагностоване ураження легень та загальні рекомендації не призначати специфічну терапію при цій формі ЛГ, як виняток, простагландини були застосовані, що поліпшувало клінічний стан пацієнтки. Спираючись на останні рекомендації 6-го Всесвітнього симпозиуму із легеневої гіпертензії (Ніцца, 2018), розглядаються особливості діагностики та лікування ЛГ, пов'язані з гіпоксією і хворобами легень (група 3), та їх відмінності від легеневої артеріальної гіпертензії (група 1). Особливий наголос робиться на необхідності індивідуального підходу до призначення специфічної терапії ЛГ пацієнтам із захворюванням легень і підвищенням тиску в легеневій артерії та проведення клінічних досліджень із вивчення її впливу на перебіг захворювання.

Ключові слова: захворювання легень, легенева гіпертензія, діагностика, лікування, специфічна терапія легеневої гіпертензії, лімфангіолейоміоматоз легень.

Серед усіх хворих із легеневою гіпертензією (ЛГ) приблизно 10 % пацієнтів мають причиною ЛГ захворювання легень або інші стани, які характеризуються виникненням гіпоксії (синдром обструктивного нічного апное сну, проживання на високогір'ї, торакодіафрагмальні хвороби) [18, 19]. В основі підвищення тиску в легеневих артеріях лежить альвеолярна гіпоксія, що було доведено в класичних роботах Ейлером і Лільєстрандом (1946) і відоме як рефлекс Ейлера – Лільєстранда. У відповідь на альвеолярну гіпоксію вивільняються так звані медіатори вазоспазму: катехоламіни, гістамін, ангіотензин II, тромбоксан A₂ і деякі інші простагландини, вазопресин, деякі лейкотрієни. При цьому не тільки відбувається регуляція судинного тону, а й змінюється проникність судинної стінки, збільшуються тромбоутворення та про-

ліферація гладеньком'язових клітин судинної стінки, фібробластів. Ці зміни часто мають локальний характер, відповідно до ділянок гіпоventиляції альвеолярної тканини. До патогенетичних механізмів ЛГ при захворюваннях легень належить також порушення функції дихальних м'язів, підвищення внутрішньогрудинного тиску, збільшення хвилинного об'єму крові в результаті гіпоксичного подразнення хеморецепторів аортальної та синокаротидної зони, порушення реології крові з формуванням вторинної поліцитемії.

У статті проаналізовано клінічний випадок ЛГ, асоційованої з рідкісним захворюванням легень. Розглядаються критерії діагностики ЛГ, пов'язані з гіпоксією та хворобами легень, та особливості лікування, які базуються на останніх рекомендаціях [18, 19].

Клінічний випадок

Пацієнтка П., 58 років, госпіталізована в Центр легеневої гіпертензії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України зі скаргами на виражену задишку при незначному фізичному навантаженні, що значно обмежувала повсякденну фізичну активність (відповідає III функціональному класу за ВООЗ), сухий кашель, виражену слабкість і втомлюваність, набряки нижніх кінцівок, серцебиття та перебої в роботі серця при незначному навантаженні, порушення сну через задишку, відчуття «замерзання» фаланг пальців верхніх і нижніх кінцівок, яке турбувало з молодого віку (синдром Рейно). Задишка почала турбувати 10 років тому, коли почалися вікові порушення менструального циклу. Вона поступово прогресувала і більш виразною стала у грудні 2018 р. При обстеженні за місцем проживання у квітні 2019 р. було виставлено діагноз ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби. Але призначене лікування виявилось неефективним, і пацієнтка була скерована в Обласний кардіологічний диспансер, де після проведення ехокардіографії запідозрено ідіопатичну легенево-артеріальну гіпертензію (ЛАГ) і скеровано пацієнтку в Центр легеневої гіпертензії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, куди її госпіталізують у липні 2019 р. Серед супутніх станів: вузловий зоб (за даними ультразвукового обстеження, еутиреоз за даними гормонального обстеження), хірургічне видалення каменів лівої нирки (2016), хірургічне лікування катаракти лівого ока (2017), васкуліт (2014), часті загострення хронічного бронхіту. У квітні 2019 р. консультована пульмонологом за місцем проживання після проведення спіральної комп'ютерної томографії (КТ): неспецифічна інтерстиціальна пневмонія, дихальна недостатність II стадії. Було призначено метилпреднізолон, після якого відчувалася незначне полегшення стану.

Об'єктивно в пацієнтки: стан середньої тяжкості, ожиріння I ступеня, шкірні покриви ціанотичні (ціаноз збільшувався при фізичному навантаженні), ознаки синдрому Рейно, телеангіоектазії, «м'які» набряки пальців рук, гомілок, стоп, сатурація крові киснем (SpO_2) 85 %, у легенях крепітуючі хрипи з обох боків у нижніх відділах, частота дихальних рухів 20 за 1 хв, частота серцевих скорочень 100 за 1 хв, артеріальний тиск 140/90 мм рт. ст., систолічний шум у т. Боткіна, печінка збільшена (+6 см). Дані загальних лабораторних обстежень представлено в *табл. 1*. У пацієнтки вперше виявлено підвищення рівня глюкози в крові та сечі і, враховуючи підвищений рівень глікованого гемоглобіну (*табл. 2*), вперше виставлено діагноз цукрового діабету.

Пацієнтка була обстежена згідно із затвердженим локальним протоколом, який базується на рекомендаціях Європейського товариства кардіологів і Європейського респіраторного товариства (2015) [18] та уніфікованому протоколі, затвердженому МОЗ України (2016) [2]. Тест із шестихвилинною ходьбою продемонстрував значне зниження толерантності до фізичного навантаження: дистанція 267 м, задишка за Borg 6 балів, зниження SpO_2 до 75 % у кінці тесту. За даними додаткових лабораторних обстежень (*див. табл. 2*) виявлено помірно підвищений рівень NT-proBNP, що свідчить про перевантаження правого передсердя. При спіральній КТ: лімфоаденопатія, розширення легеневого ствола до 53 мм, легеневих артерій до 30 мм, легеневі поля помірно емфізематозні, виражена деформація легенево-бронхіальних структур за рахунок пневмофіброзу і пневмосклерозу, ущільнення за типом матового скла з кістозними змінами і сітчастим малюнком над всіма легеневи-ми полями, множинні фіброзно-бульозні зміни, в S5 зліва щільне вогнище до 0,6 см у діаметрі, справа та зліва нечисленні вогнища інтенсивності до 0,3 см у діаметрі, бронхи прохідні, стінки потовщені, деформовані (*рис. 1*). За даними скринінгової полісомнографії, ознак нічного апное не виявлено. При звичайній спірометрії: FVC 47 %, FEV1 53 %, FEV1/FVC 113 %.

Дані ехокардіографії наведено в *табл. 3*, відзначено збільшення розмірів правих відділів серця, які значно переважають на лівими (індекс ексцентричності 1,6 у діастолу та 2,2 у систолу), збільшення діаметра легеневої артерії, значна швидкість регургітації на тристулковому клапані, що свідчить про високий тиск у легеневій артерії (розрахована величина систолічного артеріального тиску в легеневій артерії 103 мм рт. ст.). Висока ЛГ була підтверджена даними катетеризації правих відділів серця: середній артеріальний тиск у легеневій артерії 77 мм рт. ст., хвилиний об'єм крові (визначено методом термодилуції) 4,3 л/хв, серцевий індекс $2,2 \text{ л} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$, тиск у правому передсерді 6 мм рт. ст., тиск заклинювання в легеневій артерії 11 мм рт. ст., легеневий судинний опір $1237 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ (16 одиниць Вуда).

Враховуючи дані анамнезу (синдром Рейно з молодого віку, васкуліт, артралгії), об'єктивного обстеження (ознаки Рейно, телеангіоектазії, крепітуючі хрипи з обох боків) та дані інструментальних методів дослідження (пневмофіброз, наявність прекапілярної ЛГ) у пацієнтки було запідозрено захворювання сполучної тканини, можливо, склеродермія. Пацієнтка консультована ревматологом, було додатково рекомендовано провести аналіз крові на скринінг ревматичних хвороб, капіляроскопію, рентгенологічне дослідження кистей. Окрім того, пацієнтка була скерована до пульмо-

Таблиця 1

Характеристика пацієнтки за загальними лабораторними показниками

Показник	Результати 07.2019	Результати 10.2019
Загальний аналіз крові		
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л	10,8	7,04
Еритроцити, · 10 ¹² /л	5,80	6,69
Гемоглобін, г/л	174	192
Тромбоцити, · 10 ⁹ /л	187	224
ШОЕ, мм/год	2	2
Загальний аналіз сечі		
РН	5,0	5,0
Білок	Не виявлено	Не виявлено
Цукор, ммоль/л	8	–
Лейкоцити в п/з	Поодинокі	20–25
Кристали сечової кислоти в п/з	Поодинокі	У невеликій кількості
Кристали оксалатів в п/з	Поодинокі	У невеликій кількості
Аналіз сечі за Нечипоренком		
Лейкоцити, · 10 ⁶ /мл	1,25	6,0
Еритроцити, · 10 ⁶ /мл	–	–
Добова сеча		
Цукор у добовій сечі, ммоль/л	56	Не виявлено
Білок у добовій сечі, г/добу	Не виявлено	Не виявлено
Біохімічний аналіз крові		
Калій, ммоль/л	5,1	4,68
Натрій, ммоль/л	144	139
Білірубін, мкмоль/л	16	16
Креатинін, мкмоль/л	95	70
ШКФ, мл/хв	57	99
Сечова кислота, мкмоль/л	302	542
Аспартатамінотрансфераза, Од/л	33	22
Аланінамінотрансфераза, Од/л	–	20
Глюкоза, ммоль/л	7,8	5,2
Загальний холестерин, ммоль/л	4,0	4,3
Тригліцериди, ммоль/л	1,59	1,37
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,08	1,3
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,19	2,37
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,73	0,63

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Таблиця 2

Показники додаткових лабораторних досліджень

Показник	Результати 07.2019	Результати 10.2019
Тиреотропний гормон, мкОд/мл	3,284	2,020
NT-proBNP, пг/мл	1388	1207
Феритин, нг/мл	435,9	101,7
Глікований гемоглобін, %	8,7	–
Глюкоза, ммоль/л	11,3	–
Anti-ENA скринінг, Anti-U1 RNP, Anti-Sm, Anti-SSA/Ro 52, Anti-SSA/Ro 60, Anti-SSB/La, Anti-Scl-70, Anti-Jo-I, Anti-Centromere B	Негативний	–

NT-proBNP – N-термінальний фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду.

нологів для проведення оцінювання функції зовнішнього дихання методом бодиплетизмографії та дифузійної здатності легень. Паралельно проводилося лікування: оксигенотерапія (не менше 16 год/добу), діуретична терапія, антидіабетична, продовжена терапія глюкокортикостероїдами згідно зі схемою, відкоригованою ревматологом. Враховуючи високий рівень тиску в легеневій артерії та те, що можливою причиною ЛГ було

захворювання сполучної тканини (група 1 – ЛАГ), при якому призначається специфічна терапія, ех juvantibus було призначено інгаляційний ілопрост (40 мкг/добу) та силденафіл (60 мг/добу). На тлі призначеного лікування стан пацієнтки поліпшився. Через певні сімейні обставини пацієнтка була виписана при цій терапії ще до отримання результатів рекомендованих вище додаткових досліджень.

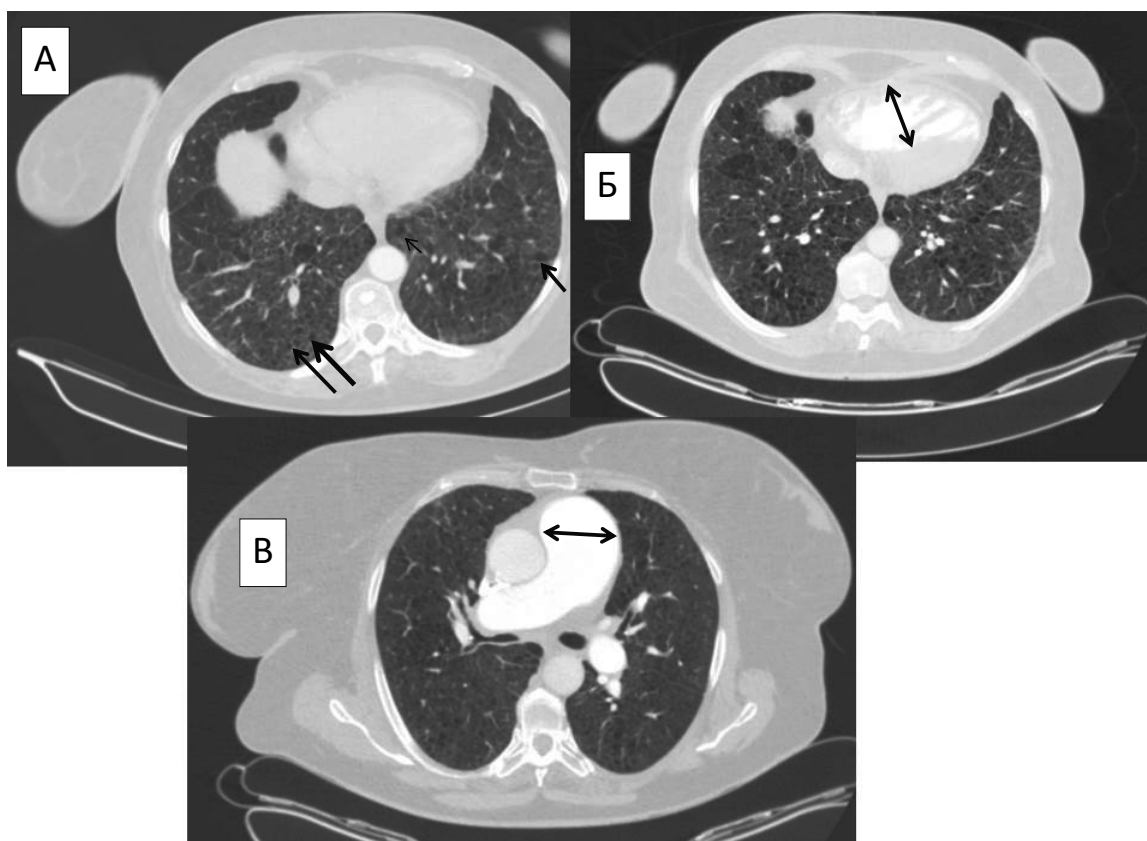


Рис. 1. Дані спіральної комп'ютерної томографії пацієнтки П., 58 років. А – фіброзні зміни в легенях, численні дрібні дифузні кісти (стрілки), характерно для лімфангіолейоміоматозу; Б – праві відділи серця превалюють над лівими; В – розширення стовбура легеневої артерії (стрілки).

Таблиця 3

Показники ехокардіографії

Показник	Результати 07.2019	Результати 10.2019
Аорта, см	3,7	3,4
Ліве передсердя, см	3,2	3,4
Площа лівого передсердя, см ²	13	16,4
Індекс об'єму лівого передсердя, мл/м ²	17	23
Площа правого передсердя, см ²	19	24,2
Індекс об'єму правого передсердя, мл/м ²	33	44
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	1,1	1,1
Товщина задньої стінки, см	0,9	0,8
Поздовжній розмір ПШ, см	9,5	8,3
Поперечний розмір ПШ, см	4,4	4,8
Товщина стінки ПШ, см	0,7	0,78
TAPSE, мм	17,3	14
Діаметр легеневої артерії, см	4,0	4,3
Розрахований систолічний тиск у легеневій артерії, мм рт. ст.	103	115
Швидкість регургітації на тристулковому клапані, м/с	4,9	5
Діаметр нижньої порожнистої вени, см	1,8	2,3
Колабування нижньої порожнистої вени, %	> 50	< 50, але > 25
Індекс ексцентричності в діастолу (ПШ/ЛШ)	1,6	1,8
Індекс ексцентричності в систолу (ПШ/ЛШ)	2,2	2,1

ПШ – правий шлуночок; TAPSE – систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця; ЛШ – лівий шлуночок.

Через 3 міс пацієнтка повторно обстежилася в центрі. При цьому суб'єктивно вона не відзначала поліпшення стану. Ілопрост не приймала через його значну вартість та відсутність у регіоні проживання за Програмою забезпечення безкоштовними ліками. Дані тесту із шестихвилинною ходьбою (дистанція 246 м, задишка за Borg 10 балів, SpO₂ до 69 % наприкінці тесту), ехокардіографія (див. табл. 3) та рівень NT-proBNP (див. табл. 2) об'єктивно підтверджували відсутність суттєвого позитивного ефекту від призначеної терапії. Результати проведених додаткових досліджень (скринінговий аналіз крові на ревматичні хвороби, капіляроскопія, рентгенографія кистей) свідчили про малоймовірний попередній діагноз склеродермії. Показники функції зовнішнього дихання (TLC 82,1 %, FEV 50,1 %, FVC 57 %) свідчили про наявність дихальної недостатності II стадії за змішаним типом з переважанням рестриктивного типу. Був проведений консиліум із залученням пульмонологів відділення технологій лікування неспецифіч-

них захворювань легень Національного інституту фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського, які допомогли встановити діагноз рідкісної хвороби легень – лімфангіолейоміоматоз (ЛАМ). Кінцевий діагноз був таким: легенева гіпертензія, асоційована з багатофакторним механізмом виникнення (група 5), III стадії (за даними катетеризації 2019). Недостатність тристулкового клапана I стадії. Дилатація стовбура легеневої артерії. Синусова тахікардія. III функціональний клас за ВООЗ. Дисліпідемія. Гіперурикемія. Лімфангіолейоміоматоз легень. Легенева недостатність II–III стадії. Хронічне запалення нирок I стадії (швидкість клубочкової фільтрації – 99 мл/хв): сечокам'яна хвороба нирок. Стан після видалення конкременту лівої нирки. Цукровий діабет 2-го типу, середнього ступеня тяжкості. Дифузний зоб, еутиреоз. Ожиріння I ступеня.

Лікування передбачало призначення оксипрогестерону капронату 12,5 % 2 мл внутрішньом'язово один раз на тиждень, препаратів кальцію,

оксигенотерапії, підтримувальної дози метилпреднізолону 6 мг на добу, діуретичної терапії. Щодо лікування легеневої гіпертензії, то прийом інгаляційного ілопросту було відновлено, і на цьому тлі пацієнтка почала почувати себе краще.

Обговорення

За даними Європейського респіраторного товариства, ЛАМ – це рідкісне захворювання легень, яке трапляється з частотою 1–5 осіб на 1 млн населення [26, 46]. У США у 2006 р. було зареєстровано 230 випадків цього захворювання згідно з реєстром ЛАМ Національного інституту серця, легень і крові [40]. Національний інститут фізіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського повідомляв про 22 випадки цього захворювання [1]. Частіше хворіють жінки дітородного віку. Нашій пацієнтці діагноз ЛАМ встановлено у віці 58 років, що не характерно для цього захворювання. Проте клінічна маніфестація хвороби у вигляді задишки була близько 10 років назад, у передменопаузальний період.

Вважається, що ЛАМ у 85 % виникає спорадично, а у 15 % асоціюється із туберозним склерозом (ЛАМ-КТС) [1]. Обидві форми ЛАМ пов'язують з мутаціями генів TSC1 і TSC2, та лише ЛАМ-КТС передається спадково за автосомно-домінантним типом [1]. Етіологія ЛАМ не відома, але важливу роль відіграють естрогенні гормональні порушення. Саме тому хвороба часто загострюється під час вагітності, перед менструаціями, поєднується із лейоміомою матки. Морфологічним субстратом хвороби є проліферація ЛАМ-клітин (атипові гладеньком'язові та епітеліальні клітини) навколо бронхіол, артерій, вен, лімфатичних судин, у міжальвеолярних перегородках та плеврі. У результаті звужується просвіт дрібних бронхіол з формуванням маленьких кист, які можуть розриватися, призводячи до рецидивних пневмотораксів. Розростання ЛАМ-клітин навколо артерій малого кола кровообігу призводить до зменшення їх просвіту, збільшення легеневого опору, розвитку ЛГ та легеневого серця. Ураження вен призводить до збільшення тиску в капілярах та виникнення геморагій, гемосидерозу та клінічно виявляється кровохарканням. Зміни лімфатичних судин призводять до виникнення хілотораксу та розвитку лімфоаденопатії, яка спостерігалася в нашій пацієнтки. Нелегеновими виявами ЛАМ є ангіоліптома нирок, менінгіома.

Клінічними виявами ЛАМ є задишка, що прогресує (87 %), пневмоторакс (65 %), кашель (51 %), біль у грудній клітці (34 %), хілоторакс (28 %), кровохаркання (22 %) [23]. За критеріями Європейського респіраторного товариства [26], діагноз ЛАМ може бути визначений, вірогідний та можли-

вий. Визначеним ЛАМ вважається в разі 1) наявності характерних ознак при спіральній КТ високої роздільної здатності та при біопсії легень; 2) наявності характерних ознак при спіральній КТ високої роздільної здатності та будь-яких виявів із таких: ангіоміоліптома (нирки), торакальна або перитонеальна хільозна ефузія, лімфангіолейоміома або ураження лімфатичних вузлів ЛАМ-клітинами, наявність туберозного комплексу. Вірогідним діагноз вважається в разі: 1) наявності характерних ознак при спіральній КТ високої роздільної здатності та відповідної клінічної історії; 2) наявності сумісних (таких, що не суперечать) ознак при спіральній КТ високої роздільної здатності та будь-чого з такого: ангіоміоліптома (нирки), торакальна або перитонеальна хільозна ефузія. Можливим є діагноз за наявності лише характерних ознак при спіральній КТ високої роздільної здатності. Найбільш характерними для ЛАМ КТ-ознаками є наявність тонкостінних кист різних розмірів (від кількох міліметрів до кількох сантиметрів) у кількості більше 10. Якщо їх кількість становить 2–10, то ознаки вважаються сумісними. У нашій пацієнтки діагноз був, скоріше за все, вірогідним.

Хоча критерії ЛАМ легень розроблені і є специфічними, рідкісність цієї хвороби обумовлює необхідність певного досвіду у встановленні такого діагнозу. У нашій пацієнтки ні пульмонологи за місцем проживання, ні спеціалісти з візуалізації не змогли правильно встановити діагноз. Встановлення діагнозу в нашому центрі стало можливим лише через співпрацю з Інститутом фізіатрії та пульмонології імені Ф.Г. Яновського в рамках єдиного медичного простору Національної академії медичних наук України.

Прогноз при цьому захворюванні є не дуже сприятливим. Летальний результат можна очікувати в строки від 3–5 до 15 років. В основному він визначається станом пацієнта: ступенем порушення функції дихання та дифузійної здатності, гіпоксемії. Вважається, що емпіричне застосування препаратів прогестерону може сповільнити прогресування хвороби. Окрім того, призначають препарати кальцію через часті вияви остеопорозу. Ефективність глюкокортикостероїдів не доведена. Оксигенотерапія є обов'язковою при сатурації < 90 %. При виражених порушеннях функції легень рекомендована двостороння трансплантація легень.

Поширеність ЛГ при захворюваннях легень достатньо висока. Так, при хронічних обструктивних хворобах ІV стадії середній тиск у легеневій артерії > 20 мм рт. ст. реєструється у 90 % пацієнтів та приблизно 1–5 % хворих мають значну ЛГ (≥ 35 мм рт. ст.) [11]. Поширеність ЛГ за даними ехокардіографії при інтерстиціальних захворюван-

нях легень (ідіопатичний легеневий фіброз або ідіопатична інтерстиціальна пневмонія) становить 8–15 % на ранній стадії захворювання та > 60 % на пізніх стадіях [31, 39, 42]. При цьому майже не існує кореляції між ступенем порушення функції легень та ступенем підвищення тиску в легеневій артерії. При саркоїдозі ЛГ трапляється у 5,4–74 % пацієнтів, та вона має дуже складний механізм виникнення: фіброзне ремоделювання та облітерація легеневої артерії (як при ідіопатичній ЛАГ), компресія центральних легеневої артерії збільшеними лімфатичними судинами та медіастинальною фіброзною тканиною, венооклюзійне ураження, ураження серця з розвитком дисфункції лівих відділів серця, портальна гіпертензія з розвитком портопультмональної ЛГ [35]. Гемодинамічно при саркоїдозі ЛГ може бути прекапілярною та посткапілярною (при переважанні ураження серця). Саме тому цю ЛГ спеціалісти відносять до групи 5 (з неясним або багатофакторним механізмом розвитку). До цієї ж групи належить ЛГ при ЛАМ легень та легеневому гістіоцитозі. При гістіоцитозі ЛГ частіше є високою, при ЛАМ – м'якою або помірною, і ступінь залежить від ступеня ураження паренхіми легень [16, 28].

Діагностика ЛГ передбачає загальноприйняті обстеження: циркулюючі біомаркери, оцінку функції дихання, ехокардіографію та спіральну КТ високої роздільної здатності. Згідно з даними певних досліджень та положенням, затвердженим на 6-му Всесвітньому конгресі з ЛГ 2018 р., рівень мозкового натрійуретичного пептиду має меншу чутливість і специфічність при помірній ЛГ та значною мірою може залежати від стану лівих відділів серця [4, 30, 32]. При ідіопатичному легеневому фіброзі й обструктивних захворюваннях легень ЛГ асоціюється з низькою дифузійною здатністю легень, зменшенням толерантності до фізичного навантаження, порушенням газообміну [17, 21]. Ехокардіографія є кращим методом скринінгу на виявлення ЛГ. Розрахований за величиною трикуспідальної регургітації систолічний тиск у легеневій артерії добре корелює з тиском, визначеним при катетеризації правих відділів серця в загальній групі пацієнтів, але індивідуальні коливання можуть бути значними [22]. Тому дуже важливо враховувати й інші показники, що характеризують наявність ЛГ (розміри правих відділів серця, легеневої артерії, співвідношення правих і лівих відділів серця), в тому числі й ті, що визначаються за даними КТ (відношення діаметра легеневої артерії до діаметра висхідної аорти (> 1,1)) [3, 15, 34].

Катетеризацію правих відділів серця вважають золотим стандартом для діагностики ЛГ, але вона не є рекомендованою для проведення всім пацієнтам із захворюванням легень, а лише тим

хворим, які мають значне підвищення рівня артеріального тиску в легеневій артерії (як це було в нашої пацієнтки), або яким буде проводитися трансплантація легень, або які будуть входити у спеціальні реєстри/клінічні дослідження, для заперечення дисфункції лівих відділів серця та для вирішення питання щодо призначення специфічної терапії. Окрім того, катетеризація правих відділів серця може обговорюватися: 1) коли клінічне погіршення стану, прогресування обмежень фізичної активності та/або порушення газообміну не відповідають ступеню порушення функції легень; 2) для визначення прогнозу у випадках коли це є дуже важливим. При захворюваннях легень ЛГ вважається значною, якщо підвищення рівня середнього тиску в легеневій артерії становить > 35 мм рт. ст. або > 25 мм рт. ст. при низькому серцевому індексі (< 2,0 л · хв · м⁻²) [32].

У більшості клінічних досліджень за участю пацієнтів з ЛАГ (група 1) критеріями вилучення були значні порушення функції легень: TLC < 60–70 %, FEV1 < 55–80 % або FEV1/FVC < 50–70 % [32]. Для цих досліджень рутинно не застосовували методи візуалізації для заперечення наявності захворювання легень, хоча при паренхіматозних ураженнях показники функції легень часто можуть бути вищими за вказані критерії вилучення, і, можливо, частина пацієнтів із легеневою захворюваннями також потрапила в ці клінічні дослідження. Окрім того, відомо, що пацієнти з ЛАГ (група 1) часто страждають на хронічні легеневою захворювання (наприклад, при вроджених вадах серця є частими хронічні бронхіти, зокрема й обструктивні), і в цьому випадку дві хвороби можуть існувати паралельно. Критерії для диференціації між групами 1 та 3 представлено в *табл. 4*. У випадках, коли не вдається чітко визначитися з групою ЛГ, рекомендовано скеровувати пацієнта в референтний центр, де є можливість залучити до обстеження кваліфікованих пульмонологів.

Специфічна терапія ЛГ. Дані щодо застосування специфічних препаратів при захворюваннях легень обмежуються результатами нерандомізованих та кількох нечисленних рандомізованих клінічних досліджень, які проводилися із залученням пацієнтів, хворих на інтерстиціальні легеневою хвороби, ХОЗЛ та саркоїдоз. У пацієнтів з ХОЗЛ, попри позитивні зміни гемодинамічних показників при тривалому застосуванні силденафілу і бозентану [12, 37, 44, 45], не спостерігалось значного поліпшення толерантності до фізичного навантаження, клінічної симптоматики та якості життя [12, 37]. Виняток становило дослідження Р. Vitulo та співавторів, в якому відзначено поліпшення якості життя у хворих, які застосовували

Таблиця 4

Критерії диференціації груп легеневої гіпертензії 1 та 3 [32]

Критерії на користь групи 1 (ЛАГ; домінує гемодинамічний профіль)	Тест	Критерії на користь групи 3 (ЛГ, асоційована із захворюванням легень; домінує профіль обструктивного/ рестриктивного захворювання)
Ступінь ураження легень		
Нормальна/незначно знижена: FEV1 > 60 % (ХОЗЛ) FVC > 70 % (ІЛФ) Знижена дифузійна здатність щодо обструктивно-рестриктивних змін	Оцінка функції легень	Помірна/дуже порушена: FEV1 < 60 % (ХОЗЛ) FVC < 70 % (ІЛФ) Дифузійна здатність відповідає обструктивно-рестриктивним змінам
Відсутність або тільки незначні зміни дихальних шляхів або аномалії паренхіми	КТ високої роздільної здатності	Характерні зміни дихальних шляхів та/або аномалії паренхіми
Гемодинамічний профіль		
Помірно-значна ЛГ	Катетеризація правих відділів серця, ехокардіографія	М'яка-помірна ЛГ
Додаткові тести		
Наявні	Інші фактори ризику (ВІЛ, ЗСТ, BMPR2 мутація)	Відсутні
Виснаження циркуляторного резерву: Збережений резерв дихання Знижений кисневий пульс Низький CO/VO ₂ крок Змішана венозна сатурація нижче від норми Немає змін або знижена PaCO ₂ під час навантаження	Кардіопульмональний тест з навантаженням	Виснаження циркуляторного резерву: Знижений резерв дихання Нормальний кисневий пульс Нормальний CO/VO ₂ крок Змішана венозна сатурація вище від нижньої межі норми Підвищений PaCO ₂ під час навантаження

FVC – форсована життєва ємність легенів; FEV1 – об'єм форсованого видиху за першу секунду; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; ІЛФ – ідіопатичний легеневий фіброз; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; ЗСТ – захворювання сполучної тканини; BMPR2 – рецептор кісткового морфогенетичного протеїну типу II (bone morphogenetic protein receptor type II); VO₂ – споживання кисню тканинами; PaCO₂ – парціальний тиск вуглекислого газу.

силденафіл [45]. За даними метааналізу K. Prins та співавторів (*рис. 2*), специфічна терапія статистично значуще не збільшувала дистанцію у тесті з шестихвилинною ходьбою [37].

Деякі автори вважають, що вазодилатаційна терапія може погіршувати газообмін через розширення тих судин, які доставляють кров в альвеоли, що не вентилюються, та виникнення «обкрадання» альвеол, що вентилюються [5]. Але це погіршення може бути компенсоване підвищенням серцевого викиду та поліпшенням доставки кисню в тканини. Окрім того, не в усіх дослідженнях спостерігалося порушення газообміну. Так, у спостереженнях D.J. Lederer та співавторів і G. Calcaiani та співавторів призначення силденафілу й тадалафілу не погіршувало газообміну [10, 29].

Таким чином, хоча в цілому, специфічна терапія при ХОЗЛ поки що розчаровує (позитивні гемодинамічні зміни не асоціюються із поліпшен-

ням симптомів та толерантності до фізичного навантаження), певні успішні спостереження свідчать про вірогідну користь специфічної терапії при ХОЗЛ та значній ЛГ. При цьому в настановах зазначається, що перед тим, як рекомендувати специфічне лікування для пацієнтів з ХОЗЛ, необхідно отримати переконливі докази його ефективності в рандомізованих клінічних дослідженнях [32]. У ці дослідження слід залучати також пацієнтів із меншою ЛГ (< 35 мм рт. ст.) та низьким серцевим викидом або високим легеневим опором.

Застосування специфічної терапії при ідіопатичній інтерстиціальній пневмонії, а саме амбризентану в дослідженні ARTEMIS та ріоцигату в дослідженні RISE-IP, продемонструвало небезпечність зазначених препаратів для цієї категорії хворих. Так, під впливом амбризентану спостерігалося збільшення прогресування захворювання та частоти госпіталізацій з приводу респіраторних

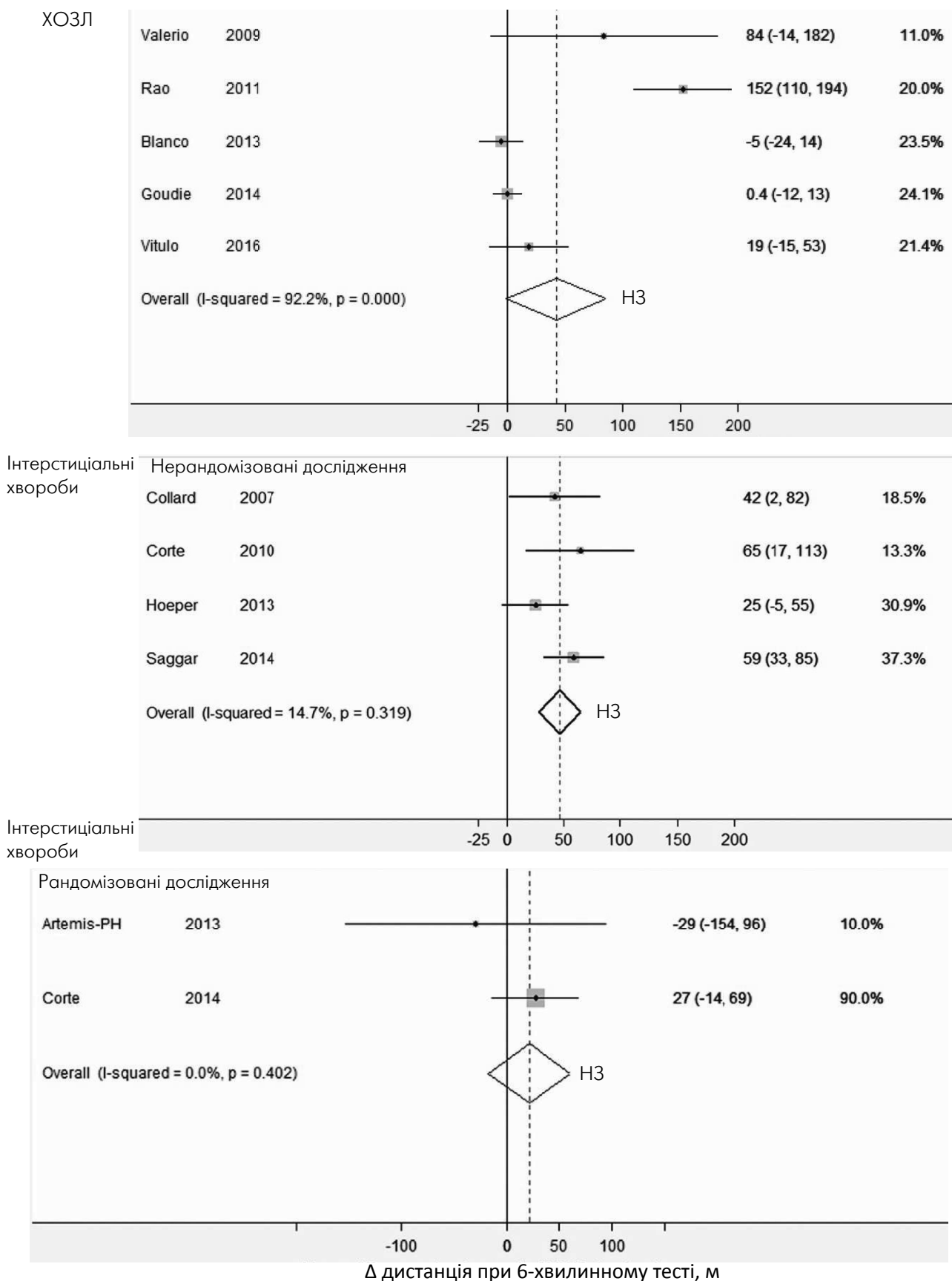


Рис. 2. Дані метааналізу щодо впливу специфічної терапії на дистанцію 6-хвилинного тесту в пацієнтів із легеневою гіпертензією, асоційованою із захворюваннями легень [37]. НЗ – статистично не значуще.

порушень [38]. Ріоцигуат показав збільшення смертності та ризику серйозних побічних ефектів [33]. Саме тому амбризентан та ріоцигуат протипоказані в пацієнтів з ідіопатичною інтерстиціальною пневмонією. Гемодинамічні поліпшення спостерігали при застосуванні ріоцигуату та трепростинілу [25, 41], але не на тлі амбризентану та бозентану [13, 39]. У дослідженні STEP-IPF не відзначено статистично значущого збільшення дистанції у тесті з шестихвилинною ходьбою на тлі специфічної терапії у хворих з ідіопатичним фіброзом легень [43], на відміну від спостережень (рис. 2) із застосуванням силденафілу, ріоцигуату та трепростинілу [37]. За даними метааналізу, статистично значуще збільшення дистанції у тесті з шестихвилинною ходьбою спостерігалось лише в нерандомізованих дослідженнях (див. рис. 2). У рандомізованих дослідженнях зміни були статистично незначущими [37]. У найбільшому спостереженні за участю 151 пацієнта з ідіопатичною інтерстиціальною пневмонією відповідь на застосування специфічної терапії була такою ж, як і у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ [24]. Якість життя поліпшувалася на тлі прийому силденафілу та трепростинілу, але не інших препаратів [41, 43]. Призначення інгаляційного ілопросту, оксиду азоту та силденафілу не погіршувало газообмін [9,

20, 36], тоді як на тлі епопростинілу через «обкрадання» спостерігалось погіршення.

Таким чином, застосування специфічної терапії при інтерстиціальних хворобах легень має суперечливі результати. Наразі ріоцигуат та амбризентан протипоказані. Немає даних щодо позитивного впливу інших антагоністів ендотелінових рецепторів. Свідчення щодо силденафілу є конфліктними, щодо терапії простаноїдами – частіше позитивними, але обмеженими.

При саркоїдозі [6, 8], гістоцитозі та ЛАМ легень [14] існує мала кількість даних щодо застосування специфічної терапії (в основному із нерандомізованих досліджень). Єдине рандомізоване дослідження з бозентаном у пацієнтів із саркоїдозом показало поліпшення гемодинамічних показників, але не толерантності до фізичного навантаження [7]. Наразі рутинне застосування специфічної терапії при цих хворобах не рекомендоване.

Таким чином, специфічна терапія при захворюваннях легень якщо і давала позитивний результат, то він обмежувався лише гемодинамічними показниками або клінічною симптоматикою. Не існує добре спланованих досліджень впливу терапії на виживання. В одному дослідженні поліпшення виживання відзначалося в пацієнтів зі значною ЛГ, але не із м'якою-помірною [27]. На теперішній

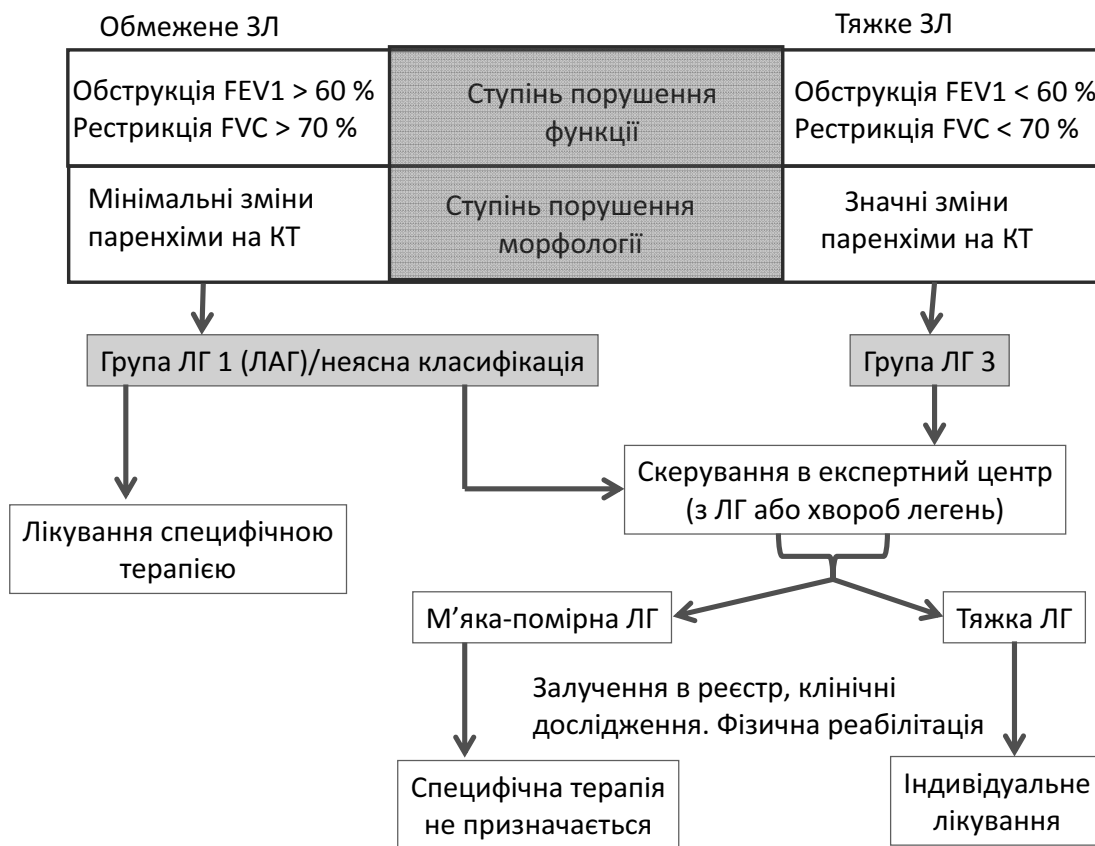


Рис. 3. Алгоритм призначення специфічного лікування пацієнтам з легеневою гіпертензією та захворюваннями легень (ЗЛ) [32].

момент існують такі рекомендації щодо застосування специфічної терапії (рис. 3). Якщо в пацієнта мінімальні зміни паренхіми та незначні порушення функції легень, то такий пацієнт може розглядатися як такий, що належить до групи 1 або 5 (багатофакторний або неясний механізм). У першому варіанті специфічна терапія призначається, в другому – пацієнт має бути скерований в експертний центр з ЛГ або пульмонологічний для встановлення діагнозу і ЛГ, і самої хвороби легень. Якщо пацієнт має виражені порушення функції легень та/або виражені зміни паренхіми легень, то він має бути скерований в експертний центр. За наявності м'якої-помірної ЛГ (середній тиск у легеневій артерії < 35 мм рт. ст.) специфічна терапія не призначається. При тяжкій ЛГ вона може розглядатися в індивідуальному порядку, враховуючи дані клінічних досліджень та етіологію захворювання. Так, у нашій пацієнтки відзначалися виражені зміни паренхіми та функції легень і виражена ЛГ.

Діагноз ЛАМ легень дозволяє віднести цю ЛГ до 5-ї групи. Одним із патогенетичних механізмів виникнення ЛГ при ЛАМ є проліферація ЛАМ-клітин навколо артерій малого кола кровообігу, що призводить до зменшення їх просвіту, збільшення легеневого опору. Це дуже схоже на зміни, які відбуваються в пацієнтів із ЛАГ. Тому теоретично призначення специфічної терапії, яка має антипроліферативні властивості, могло б поліпшити стан пацієнтів. Найбільше позитивних ефектів описано

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея та концепція – Г.Р.; збір матеріалу – С.К.; написання тексту – Г.Р., С.К.; формулювання висновків, обговорення – Г.Р., Ю.С.; редагування тексту – Ю.С.

Література

1. Редкие интерстициальные заболевания легких / Под ред. В. К. Гаврисюка. – К.: ООО Велес, 2012. – 148 с.
2. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Легенева гіпертензія у дорослих. 2016 // Артеріальна гіпертензія. – 2016. – № 3. – С. 51–83.
3. Alkukhun L., Wang X.F., Ahmed M.K. et al. Non-invasive screening for pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis // *Respir. Med.* – 2016. – Vol. 117. – P. 65–72. doi: 10.1016/j.rmed.2016.06.001.
4. Andersen K.H., Iversen M., Kjaergaard J. et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease // *J. Heart Lung Transplant.* – 2012. – Vol. 31. – P. 373–380. doi: 10.1016/j.healun.2011.11.020.
5. Barbera J.A., Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management // *Drugs.* – 2009. – Vol. 69. – P. 1153–1171 doi: 10.2165/00003495-200969090-00002.
6. Barnett C.F., Bonura E.J., Nathan S.D. et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience // *Chest.* – 2009. – Vol. 135. – P. 1455–1461. doi: 10.1378/chest.08-1881.
7. Baughman R.P., Culver D.A., Cordova F.C. et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial // *Chest.* – 2014. – Vol. 145. – P. 810–817. doi: 10.1378/chest.13-1766.
8. Baughman R.P., Judson M.A., Lower E.E. et al. Inhaled iloprost for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis* // *Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2009. – Vol. 26. – P. 110–120. PMID:20560291.
9. Blanco I., Ribas J., Xaubet A. et al. Effects of inhaled nitric oxide at rest and during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis // *J. Appl. Physiol.* – 2011. – Vol. 110. – P. 638–645. doi: 10.1152/jappphysiol.01104.2010.
10. Calcaianu G., Canuet M., Schuller A. et al. Pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy in COPD patients with severe pulmonary hypertension and mild-to-moderate airflow limitation // *Respiration.* – 2016. – Vol. 91. – P. 9–17. doi: 10.1159/000441304.
11. Chaouat A., Bugnet A.-S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – 172. – P. 189–194. doi: 10.1164/rccm.200401-006OC.
12. Chen X., Tang S., Liu K. et al. Therapy in stable chronic

- obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis // *J. Thorac. Dis.*– 2015.– Vol. 7.– P. 309–319. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.02.08.
13. Corte T.J., Keir G.J., Dimopoulos K. et al.; BPHIT Study Group. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*– 2014.– Vol. 190.– P. 208–217. doi: 10.1164/rccm.201403-0446OC.
 14. Cottin V., Harari S., Humbert M. et al.; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies «Orphelines» Pulmonaires (GERM^{OP}). Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: characteristics in 20 patients // *Eur. Respir. J.*– 2012.– Vol. 40.– P. 630–640. doi: 10.1183/09031936.00093111.
 15. D'Andrea A., Stanziola A., Di Palma E. et al. Right ventricular structure and function in idiopathic pulmonary fibrosis with or without pulmonary hypertension // *Echocardiography.*– 2016.– Vol. 33.– P. 57–65. doi: 10.1111/echo.12992.
 16. Fartoukh M., Humbert M., Capron F. et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2000.– Vol. 161.– P. 216–223. doi: 10.1164/ajrcm.161.1.9807024.
 17. Furukawa T., Kondoh Y., Taniguchi H. et al. A scoring system to predict the elevation of mean pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis // *Eur. Respir. J.*– 2018.– Vol. 51.– P. 1701311. doi: 10.1183/13993003.01311-2017.
 18. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (1).– P. 67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
 19. Galiè N., McLaughlin V.V., Rubin L.J., Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension // *Eur. Respir. J.*– 2019.– Vol. 53 (1).– P. 1802148. Published 2019 Jan 24. doi:10.1183/13993003.02148-2018.
 20. Ghofrani H.A., Wiedemann R., Rose F. et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial // *Lancet.*– 2002.– Vol. 360.– P. 895–900. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11024-5.
 21. Glaser S., Obst A., Koch B. et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis – the predictive value of exercise capacity and gas exchange efficiency // *PLoS One.*– 2013.– Vol. 8.– P. e65643. doi: 10.1371/journal.pone.0065643.
 22. Greiner S., Jud A., Aurich M. et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population // *J. Am. Heart Assoc.*– 2014.– Vol. 3.– P. e001103. doi: 10.1161/JAHA.114.001103.
 23. Hoeper M.M., Behr J., Held M. et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias // *PLoS One.*– 2015.– Vol. 10.– P. e0141911. doi: 10.1371/journal.pone.0141911.
 24. Hoeper M.M., Halank M., Wilkens H. et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial // *Eur. Respir. J.*– 2013.– Vol. 41.– P. 853–860. doi: 10.1183/09031936.00213911.
 25. Harari S., Torre O., Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: What do we know and what we looking for? // *Eur. Respir. Rev.*– 2011.– Vol. 20 (119).– P. 34–44. doi: 10.1183/09059180.00011010.
 26. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis // *Eur. Respir. J.*– 2010.– Vol. 35.– P. 14–26. doi: 10.1183/09031936.00076209.
 27. Lange T.J., Baron M., Seiler I. et al. Outcome of patients with severe PH due to lung disease with and without targeted therapy // *Cardiovasc. Ther.*– 2014.– Vol. 32.– P. 202–208. doi: 10.1111/1755-5922.12084.
 28. Le Pavec J., Lorillon G., Jais X. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies // *Chest.*– 2012.– Vol. 142.– P. 1150–1157. doi: 10.1378/chest.11-2490.
 29. Lederer D.J., Bartels M.N., Schluger N.W. et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial // *COPD.*– 2012.– Vol. 9.– P. 268–275. doi: 10.3109/15412555.2011.651180.
 30. Leuchte H.H., Baumgartner R.A., Nounou M.E. et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2006.– Vol. 173.– P. 744–750. doi: 10.1164/rccm.200510-1545OC.
 31. Nadrous H.F., Pellikka P.A., Krowka M.J. et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis // *Chest.*– 2005.– Vol. 128.– P. 2393–2399. doi: 10.1378/chest.128.4.2393.
 32. Nathan S., Barbera J., Gaine S. et al. Number 10 in the series «Proceedings of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension» / Ed. N. Galiè, V.V. McLaughlin, L.J. Rubin, G. Simonneau. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia // *Eur. Respir. J.*– 2019.– Vol. 53.– P. 1801–1914. doi: 10.1183/13993003.01914-2018.
 33. Nathan S.D., Behr J., Collard H.R. et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study // *Lancet Respir. Med.*– 2019.– Vol. 7 (9).– P. 780–790. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30250-4.
 34. Nowak J., Hudzik B., Jastrze Bski D. et al. Pulmonary hypertension in advanced lung diseases: echocardiography as an important part of patient evaluation for lung transplantation // *Clin. Respir. J.*– 2018.– Vol. 12.– P. 930–938. doi: 10.1111/crj.12608.
 35. Nunes H., Humbert M., Capron F. et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis // *Thorax.*– 2006.– Vol. 61.– P. 68–74. doi: 10.1136/thx.2005.042838.
 36. Olschewski H., Ghofrani H.A., Walmrath D. et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 1999.– Vol. 160.– P. 600–607. doi: 10.1164/ajrcm.160.2.9810008.
 37. Prins K.W., Duval S., Markowitz J. et al. Chronic use of PAH-specific therapy in World Health Organization Group III Pulmonary Hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Pulm. Circ.*– 2017.– Vol. 7.– P. 145–155. doi: 10.1086/690017.
 38. Raghu G., Behr J., Brown K.K. et al. ARTEMIS-IPF Investigators. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial // *Ann. Intern. Med.*– 2013.– Vol. 158.– P. 641–649. doi: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003.

39. Raghu G., Nathan S.D., Behr J. et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild to moderate restriction // *Eur. Respir. J.*– 2015.– Vol. 46.– P. 1370–1377. doi: 10.1183/13993003.01537-2014.
40. Ryu J.H., Moss J., Beck G. The NHLBI lymphangiomyomatosis registry: Characteristics of 230 patients at enrollment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2006.– Vol. 173 (1).– P. 105–111. doi: 10.1164/rccm.200409-1298OC.
41. Saggiar R., Khanna D., Vaidya A. et al. Changes in right heart haemodynamics and echocardiographic function in an advanced phenotype of pulmonary hypertension and right heart dysfunction associated with pulmonary fibrosis // *Thorax.*– 2014.– Vol. 69.– P. 123–129. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204150.
42. Shorr A.F., Wainright J.L., Cors C.S. et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant // *Eur. Respir. J.*– 2007.– Vol. 30.– P. 715–721. doi: 10.1183/09031936.00107206.
43. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman D.A., Schwarz M., Anstrom K.J., Collard H.R., Flaherty K.R., Hunninghake G.W. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis // *New Engl. J. Med.*– 2010.– Vol. 363.– P. 620–628. doi: 10.1056/NEJMoa1002110.
44. Valerio G., Bracciale P., Grazia D.A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // *Ther. Adv. Respir. Dis.*– 2009.– Vol. 3.– P. 15–21. doi: 10.1177/1753465808103499.
45. Vitulo P., Stanzola A., Confalonieri M. et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled multicenter clinical trial // *J. Heart Lung. Transplant.*– 2017.– Vol. 36.– P. 166–174. doi: 10.1016/j.healun.2016.04.010
46. Zhang X., Travis W. Pulmonary Lymphangiomyomatosis // *Arch. Pathol. Lab. Med.*– 2010.– Vol. 134.– P. 1823–1828. doi: 10.1043/2009-0576-RS.1.

Клинический случай легочной гипертензии, ассоциированной с редкой болезнью легких

А.Д. Радченко, С.Н. Кушнир, Ю.Н. Сиренко

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

В статье проанализирован клинический случай легочной гипертензии (ЛГ), ассоциированной с редким заболеванием легких – лимфангиолейомиоматозом. Освещаются вопросы: критерии диагностики этого заболевания, распространенность, основные пути патогенеза, в частности механизмы развития ЛГ, клинические проявления, методы лечения. Сделаны выводы об особенностях этого случая, а именно: это редкое заболевание легких, которое можно диагностировать только при наличии опыта; заболевание диагностировано в относительно позднем возрасте, что является нетипичным (как правило, большинство женщин с таким диагнозом – детородного возраста), при умеренном изменении функции легких наблюдалась значительная ЛГ, которая требовала дополнительного обследования в специализированном центре; несмотря на диагностированное поражение легких и общие рекомендации не назначать специфическую терапию при этой форме ЛГ, как исключение, простагландины были применены, что улучшало клиническое состояние пациентки. Опираясь на последние рекомендации 6-го Всемирного симпозиума по легочной гипертензии (Ницца, 2018), рассматриваются особенности диагностики и лечения ЛГ, связанные с гипоксией и болезнями легких (группа 3), и их отличия от легочной артериальной гипертензии (группа 1). Особый акцент делается на необходимости индивидуального подхода к назначению специфической терапии ЛГ пациентам с заболеванием легких и повышением давления в легочной артерии и проведению клинических исследований по изучению ее влияния на течение заболевания.

Ключевые слова: заболевания легких, легочная гипертензия, диагностика, лечение, специфическая терапия легочной гипертензии, лимфангиолейомиоматоз легких.

Clinical case of pulmonary hypertension, associated with rare lung disease

G.D. Radchenko, S.M. Kushnir, Yu.M. Sirenko

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

This article is clinical presentation of pulmonary hypertension case, associated with rare lung disease – lymphangiomyomatosis. There are elucidated: diagnostic criteria of this disease, its prevalence, pathogenesis, including mechanisms of pulmonary hypertension development, clinical presentations and methods of treatment. Authors concluded some special features of this case: rare disease that could be diagnosed by only experienced staff; late patient's age is atypical for this disease (usual this disease is diagnosed in younger women (childbirth potential age); moderate lung function disorders were accompanied by severe pulmonary hypertension, that needed additional examination in expert center; in spite of general recommendations not to use specific therapy in patients with lung disease the prostaglandins were used in this patient with improving of clinical symptoms. Based on summary of 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (Nice, 2018) there were discussed the particularities of pulmonary hypertension diagnosis and treatment in patients with lung disease or chronic hypoxia (group 3) and their differences with pulmonary arterial hypertension (group 1). It was stressed the necessity of individual approaches in specific therapy using in patients with lung diseases and high pulmonary artery pressure and providing the clinical trials for evaluation of this therapy influence on prognosis.

Key words: lung diseases, pulmonary hypertension, diagnosis, treatment, specific therapy of pulmonary hypertension, lymphangiomyomatosis.