

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней №4

зачтено
ЗНЗ

Реферат

на тему: Легочная гипертензия.

Выполнила:
Кулаева
Наталья Олеговна

г.Владикавказ, 2017г.

Легочная гипертензия (ЛГ) — это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), которое приводит к развитию правожелудочковой недостаточности и преждевременной гибели пациентов. Критериями диагностики легочной гипертензии служат показатели среднего давления в легочной артерии свыше 25 мм рт. ст. в состоянии покоя и свыше 30 мм рт. ст. при физической нагрузке. Наиболее часто легочная гипертензия встречается у молодых женщин 30-40 лет, которые страдают этим заболеванием в 4 раза чаще мужчин.

Классификация ЛГ

Клиническая классификация ЛГ (ESC/ERS, 2009)

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)

1.1 Идиопатическая

1.2 Наследуемая

1.2.1 Мутация гена *BMR2*

1.2.2 Мутация гена *ALK1* и гена, кодирующего эндоглин (с наследственной геморрагической телеангиэктазией или без нее)

1.3 Индуцированная приемом лекарственных средств и токсинов

1.4 Ассоциированная с:

1.4.1 системными заболеваниями соединительной ткани

1.4.2 ВИЧ-инфекцией

1.4.3 портальной гипертензией

1.4.4 врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)

1.4.5 шистосомозом

1.4.6 хронической гемолитической анемией

1.5 Персистирующая ЛГ новорожденных

1.6 Легочная вено-окклюзионная болезнь и легочный капиллярный гемангиоматоз

2. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца

2.1 Систолическая дисфункция

2.2 Диастолическая дисфункция

2.3 Клапанные пороки

3. ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксии

3.1 Хроническая обструктивная болезнь легких

3.2 Интерстициальные заболевания легких

3.3 Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями

3.4 Нарушения дыхания во время сна

3.5 Синдром альвеолярной гиповентиляции

3.6 Высокогорная ЛГ

3.7 Аномалии развития

4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЭЛГ)

5. ЛГ неизвестного или смешанного генеза

5.1 Заболевания крови (миелопролиферативные, спленэктомия)

5.2 Системные заболевания (васкулиты, саркаидоз, гистиоцитоз, лимфангиоматоз, нейрофиброматоз)

5.3 Метаболические нарушения (болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы)

5.4 Другие состояния со смешанным генезом ЛГ (сдавление легочных сосудов опухолью, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность у больных на гемодиализе)

Различают прекапиллярную и посткапиллярную формы ЛГ.

Для прекапиллярной формы ЛГ характерны показатели ДЛАСр. ≥ 25 мм рт. ст. по данным КПОС; давление заклинивания ЛА (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт.ст., сниженный или нормальный сердечный выброс (СВ), что встреч при ЛАГ, ЛГ вследствие патологии легких, ХТЭЛГ, смешанных формах ЛГ. Посткапиллярная ЛГ с показателями ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. и ДЗЛА > 15 мм рт. ст. характерна для ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца.

Этиология, патогенез

До настоящего времени точно не установлены процессы, играющие пусковую роль в развитии патологических изменений в легочных сосудах при ЛГ. Современные теории патогенеза ЛГ фокусируются на четырёх основных патофизиологических феноменах:

1. вазоконстрикции
2. редукции легочного сосудистого русла
3. снижении эластичности легочных сосудов
4. облитерации легочных сосудов (тромбоз in situ, пролиферация гладкомышечных клеток).

Основную роль играет повреждение эндотелия и его дисфункция с последующим нарушением баланса между сосудосуживающими и сосудорасширяющими веществами. Высвобождение хемоаттрактантов поврежденным эндотелием вызывает миграцию гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол; секреция вазоконстрикторных веществ способствует развитию тромбоза in situ, трансформируя состояние легочного сосудистого русла из обычного антикоагулянтного состояния в прокоагулянтное. В результате повреждение

эндотелия неуклонно прогрессирует и приводит к ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации.

Происходит повышенная пролиферация гладкомышечных, эндотелиальных клеток, фибробластов, внеклеточного матрикса (коллагена, эластина, фибронектина, тенасцина). Также в крови больных с ЛГ повышается уровень провоспалительных цитокинов, в тромбоцитах повышается метаболизм серотонина.

При исследовании вазоактивных субстанций была показана повышенная продукция тромбоксана и эндотелина-1, дефицит простациклина и NO.

У большинства больных с семейной ЛГ, а также у ряда больных со спорадическими случаями ЛГ – ИЛГ выявляется ассоциация с мутациями гена, локализующегося на 2 хромосоме и кодирующего рецептор типа II к протеину костного морфогенеза. Однако, до сих пор не установлена патобиологическая взаимосвязь между генетическими нарушениями и развитием ЛГ. Обращает на себя внимание высокая частота ИЛГ и низкая пенетрация при семейной ЛГ (примерно 20% мутаций приводит к манифестации заболевания) и указывают на то, что для развития заболевания необходимы дополнительные триггеры. Это может быть полиморфизм генов, кодирующих NO-синтазу, карбамил-фосфат синтазу, синтез переносчиков серотонина, или другие стимулы, ответственные за контроль роста легочных сосудистых клеток. У отдельных пациентов, а также в семьях с наследственной геморрагической телеангиэктазией (болезнь Ослера-Вебера-Рандю) описаны мутации генов рецепторов фактора некроза опухоли β , активин подобной киназы 1, эндоглина.

Таким образом, отдельные патобиологические процессы в клетках и тканях больных ЛГ установлены, однако взаимодействия этих механизмов в развитии и прогрессировании заболевания точно неизвестны. Наследственная предрасположенность реализуется под воздействием факторов риска, что приводит к изменениям различных типов клеток (тромбоциты, гладкомышечные, эндотелиальные, воспалительные клетки), а также в экстрацеллюлярном матриксе микроциркуляторного русла легких.

Дисбаланс между тромботическими, митогенными, провоспалительными, вазоконстриктивными факторами и механизмами обратного действия - антикоагулянтными, антимитогенными, вазодилатирующими, способствует вазоконстрикции и тромбозам, пролиферативным и воспалительным изменениям в легочном микроциркуляторном русле (приложение 1).

Именно эти механизмы ответственны за развитие и прогрессирование патологических обструктивных процессов в легочных сосудах при ЛГ, увеличению легочного сосудистого сопротивления, перегрузке и декомпенсации правого желудочка, гибели больных.

Диагностика ЛГ

Стратегия выявления ЛГ предполагает проведение комплексного обследования с целью установления диагноза, клинического класса и типа, а также оценки функционального и гемодинамического статуса пациентов. В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ (2007) целесообразно выделить четыре этапа диагностического процесса:

1. Подозрение на наличие у больного ЛГ (предварительный диагноз).
2. Верификация диагноза ЛГ.
3. Установление клинического класса ЛГ.
4. Оценка ЛГ (тип, функциональная способность больных)

Все клинические симптомы ЛГ не являются патогномоничными, что часто затрудняет раннюю диагностику. Спектр клинических симптомов (одышка, слабость, повышенная утомляемость, боли в области сердца, головокружения и синкопальные состояния) обусловлены, главным образом, двумя основными причинами - нарушенным транспортом кислорода и снижением сердечного выброса. Кроме того, характерными симптомами ЛГ являются кашель и кровохарканье.

На начальном этапе заболевание может протекать бессимптомно, тем не менее, одышка при физических нагрузках является наиболее частым дебютом заболевания.

Одышка инспираторного характера выражена в различной степени: от минимальной, возникающей лишь при значительной нагрузке, до имеющей место даже в покое. Как правило, с течением болезни одышка прогрессивно нарастает. При этом приступов удушья обычно не наблюдается.

Боли в грудной клетке у пациентов ЛГ обычно имеют неопределенный характер: давящие, ноющие, колющие, сжимающие; без четкого начала, продолжительностью от нескольких минут до суток, усиливаются при физических нагрузках, обычно не купируются приемом нитроглицерина. У ряда пациентов с ЛГ отмечаются типичные приступы стенокардии - интенсивные приступообразные боли сжимающего характера, локализующиеся за грудиной, иногда иррадиирующие в левую лопатку и левую руку, что может маскировать ишемическую болезнь сердца и даже острый инфаркт миокарда.

Более чем у половины больных ЛГ отмечаются головокружения и обмороки, провоцируемые физической нагрузкой. Обычная продолжительность обмороков до 2-5 минут, иногда до 20-25 минут. Большинство больных жалуется на сердцебиения и перебои в работе сердца (при этом на ЭКГ злокачественные нарушения ритма как правило не регистрируются, чаще - синусовая тахикардия).

Кашель отмечается у трети больных с ЛГ, связан, по-видимому, с застойными явлениями и присоединением воспалительных изменений в легких и бронхах. Кровохарканье (до 10% больных с ЛГ) обычно возникает однократно, но может продолжаться несколько дней, связано как с тромбоэмболиями в мелкие ветви легочной артерии, так и вследствие разрыва мелких легочных сосудов в связи с высокой ЛГ.

При физикальном осмотре пациентов с ЛГ наиболее часто выявляются признаки снижения СВ - бледность кожи, холодные конечности, малый пульс, при длительном течении заболевания наблюдается акроцианоз, изменение пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол».

При аускультации с большой долей вероятности можно установить наличие патологии легких и сердца, а также выраженность ЛГ. Характерными аускультативными признаками ЛГ являются акцент II тона над легочной артерией, пансистолический шум трикуспидальной недостаточности, диастолический шум Грехема Стилла (шум относительной недостаточности клапана ЛА).

При обнаружении тех или иных патологических изменений, указывающих на наличие ЛГ, необходимо провести ряд инструментальных обследований.

ЭКГ выявляет признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка, дилатации и гипертрофии правого предсердия (P-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо. Гипертрофия правого желудочка выявляется у 87%, отклонение электрической оси сердца вправо у 79% больных с ИЛГ. Учитывая, что чувствительность ЭКГ при ЛГ составляет лишь 55%, а специфичность 70%, ЭКГ не всегда является методом скрининга в диагностике ЛГ.

Основными рентгенологическими признаками ЛГ являются выбухание ствола и левой ветви легочной артерии, которые формируют в прямой проекции II дугу по левому контуру сердца, расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца. У большинства больных ИЛГ отмечается повышение прозрачности легочных полей на периферии за счет обеднения легочного рисунка.

Трансторакальная эхокардиография (ЭХОКГ) считается наиболее ценным неинвазивным методом диагностики ЛГ и всегда должна проводиться в случае подозрения на ее наличие. У пациентов с ЛГ выявляется расширение полостей правого предсердия и правого желудочка, утолщение передней стенки правого желудочка, изменяется характер движения межжелудочковой перегородки: в систолу она смещается парадоксально в сторону правого желудочка. Допплеровское исследование позволяет измерить скорость кровотока в сердце, что, в свою очередь, дает возможность неинвазивно определить давление в ЛА.

ЭхоКГ позволяет выявить причины ЛГ. Для выявления ВПС используются двумерная ЭхоКГ, доплеровское и контрастное исследования. Внутривенное введение физиологического

раствора позволяет определить открытое овальное окно, дефект межпредсердной перегородки. Для подтверждения наличия открытого овального окна или небольшого дефекта межпредсердной перегородки, оценки его точного размера требуется проведение чреспищеводной ЭхоКГ.

Катетеризация правых отделов сердца проводится с целью верификации диагноза ЛГ, оценки тяжести гемодинамических нарушений и проведения тестов на вазореактивность. Необходимо оценивать следующие параметры: давление в правом предсердии, давление в легочной артерии (систолическое, диастолическое, среднее), давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА), сердечный выброс (методом термодилуции или по Фику в случаях наличия системно-легочных шунтов), АД, легочное и системное сосудистое сопротивление, насыщение кислородом артериальной и венозной крови (а также крови из верхней полой вены при системно-легочных шунтах).

Легочная артериальная гипертензия определяется при среднем давлении в легочной артерии более 25 мм.рт.ст., в покое и более 30 при нагрузке, давлении ДЗЛА менее 15 мм.рт.ст., ЛСС более 3 мм.рт.ст./л/мин. (единицы Вуда). Катетеризация левых отделов сердца необходима в редких случаях, когда не удается измерить ДЗЛА.

Верификация диагноза ЛГ с помощью катетеризации правых отделов сердца необходима для больных с мягкой ЛГ по данным доплеровского исследования, имеющих II и III ФК (ВОЗ) для определения тактики лечения. У больных с умеренной и тяжелой ЛГ проведение катетеризации правых отделов сердца с определением гемодинамических показателей необходимо для оценки прогноза.

С помощью острых фармакологических проб (ОФП) во время катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии можно определить потенциальный успех лечения антагонистами кальция. Для проведения ОФП используются короткодействующие вазодилататоры, воздействующие на малый круг кровообращения: простагландин E₁ и ингаляционный оксид азота.

Положительная ОФП определяется при снижении среднего ДЛА более чем на 10 мм.рт.ст., достижении абсолютной величины среднего ДЛА менее 40 мм.рт.ст. при увеличении или отсутствии динамики сердечного выброса. Только четверть больных ИЛГ, которые имеют положительную ОФП, можно с успехом длительно лечить антагонистами кальция. Из-за возможных серьезных осложнений не следует назначать антагонисты кальция эмпирически, без проведения ОФП. У больных с хронической тромбоэмболией легочной артерии, врожденными пороками сердца необходимо также оценивать ОФП для определения потенциального успеха терапии антагонистами кальция.

Традиционно ангиопульмонография считается наилучшим методом для определения показаний к эндартерэктомии. У больных с подозрением на хроническую ТЭЛА, не

подтвержденную на сцинтиграфии легких, для диагностики дистальных обструкций легочного сосудистого целесообразно проведение ангиопульмонографии с селективным контрастированием правой и левой основных ветвей ЛА и анализом в множественных проекциях.

Следующий этап диагностики направлен на определение клинического класса ЛГ. На этом этапе необходимо провести легочные функциональные тесты (газовый состав артериальной крови), вентилиционно- перфузионную сцинтиграфию легких, компьютерную томографию, ангиопульмонографию.

Исследование функции внешнего дыхания позволяет выявить вклад поражения дыхательных путей или паренхиматозного заболевания легких в развитие ЛГ: выявить обструктивные или рестриктивные изменения с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести поражения легких. Для больных ЛГ характерно уменьшение диффузионной способности монооксида углерода (40-80% от нормы), небольшое или умеренное снижение легочных объемов, нормальное или незначительно сниженное PaO_2 и обычно сниженное из-за альвеолярной гипервентиляции $PaCO_2$. Наличие необратимой обструкции дыхательных путей свидетельствует в пользу ХОБЛ как причины гипоксической ЛГ. Сниженные легочные объемы и диффузионная способность легких могут указывать на наличие интерстициального заболевания легких. Проведение полисомнографии позволяет исключить обструктивные нарушения во время сна и эпизоды десатурации.

Вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких – у больных ЛГ можно обнаружить как абсолютно неизмененную картину, так и небольшие периферические субсегментарные дефекты перфузии без нарушенной вентиляции. Этот метод является наиболее информативным в диагностике клинического класса 4 - хронической тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей. При этом дефекты перфузии обнаруживаются в долевыми и сегментарных зонах. В дифференциальной диагностике ИЛГ и хронической тромбоэмболии чувствительность вентилиционно- перфузионной сцинтиграфии легких составляет 90-100%, а специфичность 94-100%. У больных с паренхиматозной болезнью легких перфузионные дефекты совпадают с дефектами вентиляции.

Компьютерная томография (КТ) играет важную роль в дифференциальной диагностике ЛГ. Обеспечивая детальное изображение легочной паренхимы, позволяет диагностировать интерстициальные заболевания легких и эмфизему. При застойной левожелудочковой недостаточности может обнаруживаться феномен «матового стекла» и утолщение интерлобулярных септ. Диффузное двустороннее утолщение интерлобулярных септ, наличие мелких, плохо очерченных очаговых теней указывает на ЛКГА. КТ позволяет оценить состояние легочных полей, а также сердца и сосудов с помощью контрастирования полостей сердца и просвета сосудов при внутривенном введении 80-120 мл контрастного вещества. КТ- картина

хронической тромбоэмболии - полная окклюзия ЛА или ее ветвей, наличие эксцентрических дефектов вследствие тромбозов или реканализованные тромбы.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) используется у больных с ЛГ для оценки морфологических и функциональных изменений сердца и легочного кровообращения, обычно не используется в рутинной практике. Главным преимуществом метода является трехмерный (объемный) способ получения изображений без артефактов от костей и легочных полей, высокое пространственное разрешение, а также отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность, естественный контраст от движущейся крови. Чаще всего МРТ используется при обследовании пациентов с ИЛГ, тромбоэмболией легочной артерии, врожденными пороками сердца со сбросом крови слева направо.

Больным ЛГ также необходимо проводить рутинные лабораторные тесты: биохимический и общий анализы крови, исследовать коагулограмму, уровни D-димера, антитромбина III, протеина С для исключения тромбофилии, оценивать гормональную функцию щитовидной железы, определять титр антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину). Примерно треть больных ИЛГ имеют повышенный титр антинуклеарных антител (менее 1:80). Больные ЛГ с существенно повышенным титром антител или подозрением на наличие системного заболевания соединительной ткани нуждаются в консультации ревматолога. Всем больным в обязательном порядке следует проводить тест на ВИЧ-инфекцию.

Анализ крови и иммунологические показатели.

- общий (уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов),
- биохимический (оценка функции почек, печени, содержания белка),
- иммунологический (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт),
- коагулограмма крови,
- гормоны щитовидной железы, ТТГ,
- серологический тест на ВИЧ

УЗИ внутренних органов позволяет надежно исключить цирроз печени и /или портальную гипертензию. Использование цветовой доплерографии позволяет дифференцировать пассивную портальную гипертензию вследствие правожелудочковой сердечной недостаточности или вследствие возникновения транспеченочного венозного градиента при циррозе печени.

Для оценки тяжести ЛГ и динамики клинического состояния на фоне проводимой терапии необходима объективная оценка функциональной способности данной категории больных. При изучении толерантности к физическим нагрузкам наиболее часто используется тест 6-минутной ходьбы и кардиопульмональный нагрузочный тест с оценкой газообмена.

Для определения тяжести легочной гипертензии выделяют 4 класса пациентов с недостаточностью сердечно-легочного кровообращения.

I класс — пациенты с легочной гипертензией без нарушения физической активности. Обычные нагрузки не вызывают появления головокружения, одышки, болей в грудной клетке, слабости.

II класс — пациенты с легочной гипертензией, вызывающей незначительное нарушение физической активности. Состояние покоя не вызывает дискомфорта, однако, привычная физическая нагрузка сопровождается головокружением, одышкой, болями в грудной клетке, слабостью.

III класс — пациенты с легочной гипертензией, вызывающей значительное нарушение физической активности. Незначительная физическая нагрузка сопровождается появлением головокружения, одышки, болей в грудной клетке, слабости.

IV класс — пациенты с легочной гипертензией, сопровождающейся выраженными головокружением, одышкой, болями в грудной клетке, слабостью при минимальной нагрузке и даже в состоянии покоя.

Факторы, влияющие на прогноз больных ЛГ:

- ФК (ВОЗ)
- Наличие признаков правожелудочковой сердечной недостаточности
- Толерантность к физическим нагрузкам
- Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы
- Уровень пикового потребления кислорода
- ЭХОКГ- параметры
- Наличие перикардального выпота
- Размеры правого предсердия, левого желудочка
- Гемодинамические параметры (давление в правом предсердии, среднее давление в легочной артерии, сердечный выброс)
- Уровень сатурации венозной крови
- Данные ОФП
- Наличие гиперурикемии
- Уровень мозгового натрийуретического пептида
- Уровень тропонина, норадреналина в плазме крови
- Уровень эндотелина-1 в плазме крови.

Лечение ЛГ

На протяжении многих десятилетий в лечении больных ЛГ наблюдался крайне медленный прогресс. Ситуация существенно изменилась в последние годы, благодаря значительному увеличению числа контролируемых исследований. Антагонисты кальция, антикоагулянты,

сердечные гликозиды, кислородотерапия в настоящее время, несмотря на отсутствие соответствующих рандомизированных исследований, составляют стандартную терапию, широко применяемую у больных ЛГ. Вместе с тем появились новые группы лекарственных препаратов, эффективность и безопасность которых доказана результатами контролируемых исследований.

Для всех без исключения больных ЛГ актуальны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания вследствие влияния внешних факторов. В повседневной жизни пациенты с ЛГ должны избегать условий возникновения таких потенциально опасных симптомов, как выраженная одышка, синкопе, боли в груди. Запрещаются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме. В то же время больным ЛГ следует поддерживать адекватное состояние скелетной мускулатуры, выполняя ежедневные дозированные физические нагрузки, не вызывающие вышеуказанных симптомов, что способствует улучшению качества жизни и уменьшению тяжести клинической симптоматики.

Гипоксия усугубляет вазоконстрикцию при ЛГ, поэтому во время полетов на авиатранспорте для больных с ЛГ необходимо обсуждать возможность проведения дополнительной кислородотерапии.

Беременность, роды, ЗГТ в постменопаузальном периоде связаны с повышенным риском ухудшения течения заболевания и смертности. В соответствии с мнением экспертов ВОЗ, рекомендациям Европейского общества кардиологов больным с ЛГ беременность противопоказана, так как материнская смертность составляет 30-50%. Всем пациенткам репродуктивного возраста должны быть рекомендованы соответствующие методы контрацепции. В случае беременности больная должна быть предупреждена о высоком риске фатального исхода и необходимости прерывания беременности.

Профилактика инфекционных заболеваний является крайне важной задачей для больных ЛГ. Следует рекомендовать пациентам вакцинирование от гриппа и пневмококковой инфекции. Возникновение пневмонии усугубляет течение ЛГ и является причиной смертельных исходов у 7% больных ЛГ.

Медикаментозное лечение.

Антикоагулянты и дезагреганты. Показания для назначения оральных антикоагулянтов (ОАК) у больных ЛГ связаны с традиционными факторами риска венозных тромбозов, такими как сердечная недостаточность, малоподвижный образ жизни, а также предрасположенностью к тромботическим изменениям в легочных сосудах - микроциркуляторном русле и эластических легочных артериях.

Благоприятные эффекты ОАК у больных ЛГ показаны в одноцентровых ретроспективных исследованиях у больных ИЛГ и ЛГ, развившейся вследствие приема аноректиков. Целевой

уровень международного нормализованного отношения (МНО) при ИЛГ составляет 1,5-2,5. При других формах ЛГ решение о назначении ОАК должно в каждом случае приниматься индивидуально на основании оценки соотношения риск/эффективность.

В качестве альтернативы варфарину у пациентов ЛГ с повышенным риском кровотечений или непереносимости препарата, ранее предлагалось использовать небольшие дозы гепарина (до 15000-20000 ЕД в сутки) до повышения активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5-1,7 раза по сравнению с нормой. В последние годы успешно внедрен в клиническую практику новый класс антикоагулянтов - низкомолекулярные гепарины. Это фрагменты стандартного гепарина с молекулярным весом от 1000 до 10000 дальтон. Изменение молекулярной массы существенно изменило фармакокинетику препаратов: большинство белков плазмы с ними не связываются, а это обеспечивает отличную биодоступность при применении низкомолекулярных гепаринов в небольших дозах и предсказуемость антикоагулянтного эффекта при фиксированной дозе. Наиболее доступными низкомолекулярными гепаринами являются надопарин и эноксапарин. В течение 1-го месяца терапии применяются дозы надопарина 15000 UAXa IC 2 раза в день или эноксапарина 1 мг/кг веса 2 раза в день, в последующем - меньшие профилактические дозы: надопарин 7500 UAXa IC 1-2 раза в день и эноксапарин 20-40 мг x 1-2 раза.

Важно помнить о возможности назначения дезагрегантов больным ЛГ. Наиболее популярным препаратом из этой группы является аспирин (кислота ацетилсалициловая), простой в применении препарат, назначение которого не сопряжено с необходимостью лабораторного контроля. Предпочтительно использование специальной формы аспирина, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, высвобождаемой в щелочной среде кишечника, что сводит к минимуму риск ulcerогенного действия.

Диуретики. Мочегонные препараты позволяют улучшить клиническое состояние больных ЛГ и рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации, хотя специальные рандомизированные исследования до настоящего времени не проводились. Право выбора конкретного препарата остается за клиницистами. Дозы диуретиков должны аккуратно титроваться во избежание резкого падения объема циркулирующей крови и снижения системного давления. Применяются петлевые диуретики: фуросемид 20-120 мг/сутки, кислота этакриновая 50-100 мг/сутки, торасемид 5-10 мг/сутки. Целесообразно дополнительное назначение антагониста альдостерона: спиронолактон 25-150 мг. Во всех случаях назначения диуретиков необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек.

Кислородотерапия. Большинство пациентов ЛГ имеют незначительную артериальную гипоксию в покое. Исключением являются пациенты с ЛГ на фоне врожденных пороков сердца, у которых вследствие шунтирования крови справа-налево развивается рефрактерная к

кислородотерапии гипоксемия. У ряда больных с выраженной гипоксемией обнаруживается вторичное открытие овального окна. Эффективность длительных (до 12-15 часов в сутки) ингаляций кислорода (2л/мин.) показана у больных ЛГ на фоне ХОБЛ. При этом важно поддерживать сатурацию крови на уровне не менее 90%.

Сердечные гликозиды и инотропные препараты. Снижение сократимости правого желудочка при ЛГ является одним из важнейших механизмов развития и прогрессирования сердечной недостаточности, поэтому инотропные препараты могут быть показаны больным ЛГ. Внутривенное введение дигоксина больным ИЛГ способствует некоторому повышению сердечного выброса и сопровождается существенным уменьшением уровня норадреналина в плазме крови. Сердечные гликозиды могут назначаться в редких случаях мерцательной аритмии у больных ЛГ для урежения желудочкового ритма. Добутамин у больных ЛГ используется лишь в терминальной стадии заболевания и в ряде случаев позволяет достичь стабилизации состояния.

Антагонисты кальция. Вазоконстриктивная теория патогенеза ЛГ базируется на присутствии гипертрофии меди в легочных артериях и артериолах, а также снижении легочного сосудистого сопротивления при назначении вазодилататоров. Очевидно, только у меньшей части больных ЛГ при назначении вазодилататоров, в частности антагонистов кальция, возможно достичь клинически значимого снижения давления в легочной артерии.

Благоприятные клинические и прогностические эффекты антагонистов кальция, применяемых в высоких дозах больным ЛГ с положительной острой пробой, были показаны в одноцентровых нерандомизированных исследованиях. К числу рекомендованных для лечения ЛГ в настоящее время относятся дигидропиридиновые антагонисты кальция и дилтиазем.

Выбор препарата определяется исходной частотой сердечных сокращений. Пациентам с частотой сердечных сокращений в покое менее 80 ударов в минуту следует рекомендовать антагонисты кальция дигидропиридинового ряда. Амлодипин является препаратом выбора для пациентов ЛГ с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности. Суточные дозы препаратов, доказавшие эффективность, достаточно высокие: для нифедипина – 120-240 мг, для амлодипина – до 10-15мг. При относительной тахикардии (частота сердечных сокращений в покое более 80 ударов в минуту) следует отдать предпочтение дилтиазему.

Титрование дозы препарата должно проводится постепенно в течение нескольких недель до максимально переносимой. Иногда системная гипотония, отеки голеней и стоп препятствуют увеличению дозы. Назначение дигоксина и/или диуретиков в некоторых случаях позволяет справиться с побочными эффектами антагонистов кальция.

Терапия антагонистами кальция показана: пациентам с сердечным индексом более 2,1 л/мин/м² и/или сатурацией O₂ венозной крови более 63% и/или давлением в правом предсердии менее 10 мм.рт.ст. и с положительным ответом на острое назначение вазодилататора. Пациенты,

наилучшим образом реагирующие на назначение антагонистов кальция, как правило, демонстрируют снижение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления до 50% от исходного, часто- нормальных значений.

У пациентов с сердечным индексом более 2,1 л/мин/м² и/или сатурацией O₂ венозной крови более 63% и/или давлением в правом предсердии менее 10мм.рт.ст. и с отрицательной острой пробой успех назначения вазодилататора маловероятен и может вызвать побочные эффекты.

При сердечном индексе менее 2,1 л/мин/м² и/или сатурацией O₂ венозной крови менее 63% и/или давлением в правом предсердии более 10мм.рт.ст. антагонисты кальция абсолютно противопоказаны.

Простагландины. Простагландины – перспективная группа препаратов - помимо вазодилатирующего обладают антиагрегантным и антипролиферативным действием. Это группа липидных соединений уникальной структуры, образуемых из единого субстрата арахидоновой кислоты. В физиологических условиях они являются медиаторами многих биологических функций, в том числе участвуют в регуляции сосудистого тонуса.

Простагландин E₁ – вазодилатирующий простагландин, обладающий антиагрегантным и антипролиферативным действием, который первым показал эффективность при лечении больных ЛГ. Благодаря очень короткому периоду полувыведения (3-5 мин) возможно быстрое титрование дозы до максимальной, и при необходимости можно почти моментально остановить действие препарата. 90% препарата инактивируется в легких, поэтому при внутривенном введении его поступление в большой круг кровообращения крайне мало, вследствие чего не отмечается выраженной артериальной гипотонии..

Наличие антиагрегантного эффекта делает простагландин E₁ привлекательным с учетом выраженных нарушений в системе гемостаза у больных ЛГ. Препарат назначается внутривенно в виде инфузии со скоростью 5-30нг/кг/мин. Курсовое лечение препаратом в суточной дозе 60-80 мкг в течение 2-3 недель проводится на фоне длительной терапии антагонистами кальция.

Простациклин – мощный эндогенный вазодилататор с целым спектром дополнительных эффектов – антиагрегационным, антипролиферативным и цитопротективным, которые направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов: уменьшение повреждения эндотелия и гиперкоагуляции.

Илопрост – химический стабильный аналог простациклина для внутривенного применения, приема внутрь и ингаляционного использования в аэрозольной форме.

Илопрост был изучен в 12-недельном мультицентровом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании 207 пациентов с функциональным классом III и IV с ИЛАГ, ЛАГ, связанной со спектром склеродермических болезней или аппетит-супрессивных средств, или ЛГ, связанной с неоперабельной хронической тромбоэмболической болезнью. Это

исследование использовало новую сложную конечную точку: улучшение функционального класса по крайней мере на 1 уровень и улучшение теста 6МПТ по крайней мере на 10% в отсутствии клинического ухудшения. Частые побочные эффекты ингаляционного илопроста включают кашель, головную боль, гиперемию и боль в челюстях. Илопрост был одобрен FDA в 2004 г. для функционального класса III и IV ЛАГ.

Антагонисты рецепторов эндотелина. Эндотелин-1 (ЭТ-1) – это пептид эндотелиального происхождения, характеризующийся мощным вазоконстрикторным и митогенным свойствами в отношении гладкомышечных клеток. ЭТ-1 связывается с двумя типами рецепторов - типа А (ЭТА), локализующимися на гладкомышечных клетках и типа В (ЭТВ), локализующимися на эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Активация ЭТА- и ЭТВ-рецепторов гладкомышечных клеток вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. Стимуляция ЭТВ-рецепторов способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции оксида азота и освобождению простагличина. Исследования экспрессии ЭТ-1 в легочной ткани подтверждают его роль в патогенезе ЛГ, однако не установлено, является ли повышенная продукция ЭТ-1 причиной или следствием ЛГ [6]. Активация системы эндотелина у больных ЛГ является обоснованием для использования антагонистов рецепторов к эндотелину, блокирующих ЭТА-рецепторы или одновременно оба типа рецепторов-ЭТА и ЭТВ.

Бозентан - первый препарат из класса антагонистов рецепторов к ЭТ, блокирующий оба типа рецепторов. В рандомизированных исследованиях у больных ЛГ он продемонстрировал способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам, ФК, гемодинамические и эхокардиографические параметры.

Препарат в настоящее время рекомендован для больных с ПФК и при ЛАГ на фоне врожденных системно-легочных шунтов и синдроме Эйзенменгера. Начальная доза бозентана составляет 62,5 мг 2 раза в сутки. Спустя 4 недели доза должна увеличиваться до 125 мг 2 раза в сутки.

Оксид азота и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5. Оксид азота- мощный эндогенный вазодилататор, селективно действующий на сосуды малого круга кровообращения. Оксид азота образуется из L-аргинина под действием кальций-зависимой NO- синтазы. Диффундируя через альвеолярную мембрану, оксид азота попадает в гладкомышечные клетки артерий и артериол, повышая уровень циклического гуанозин-фосфата (цГМФ), который инициирует каскад реакций, приводящих в конечном счете к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Затем оксид азота поступает в системный кровоток, где инактивируется путем связывания с оксигемоглобином с образованием метгемоглобина и нитратов. При ЛГ нарушается синтез оксида азота. В клетках эндотелия больных ИЛГ при иммуногистохимических исследованиях показано снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы.

В 80-е годы ингаляционный оксид азота использовался с целью проведения ОФП для оценки реактивности легочных сосудов и выявления больных с потенциально позитивным эффектом вазодилататоров. Описаны случаи длительного эффективного и безопасного применения ингаляций оксида азота максимально до 1,5 лет у больных ИЛГ.

Силденафил - мощный селективный ингибитор фосфодиэстеразы тип 5, предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение легочного сосудистого сопротивления и перегрузки правого желудочка. К настоящему времени уже накоплены данные, демонстрирующие хорошую переносимость и эффективность силденафила у больных с ЛГ различной этиологии. В клинических исследованиях силденафил применялся в разовых дозах 25-100мг 2-3 раза в день и вызывал улучшение гемодинамики и толерантности к физическим нагрузкам у больных ЛГ. Описаны редкие побочные эффекты препарата: головная боль, заложенность носа, приливы, нарушения зрения, диспепсия. Силденафил рекомендуется больным ЛГ, у которых неэффективна стандартная медикаментозная терапия. Другой дольше действующий ингибитор PDE, tadalafil, в настоящее время проходит клинические исследования. Как sildenafil, tadalafil был одобрен ранее FDA для лечения эректильной дисфункции. Однако, это требует дополнительных исследований у пациентов с ЛАГ.

Комбинированная терапия. Использование для лечения пациентов ЛГ комбинации лекарственных препаратов, воздействующих на различные патофизиологические механизмы, является чрезвычайно привлекательным подходом. При этом возможно одновременное назначение двух препаратов либо присоединение второго или третьего препарата к предшествующей терапии, которая оказалась недостаточно эффективной [8].

Возможности использования комбинации бозентана с простагландинами или силденафилом у больных ИЛГ и ЛГ на фоне коллагеновых сосудистых заболеваний со II и III ФК (ВОЗ) исследуются в рандомизированных исследованиях.

Хирургическое лечение. Включает предсердную септостомию, тромбэндартерэктомию, трансплантацию легких и комплекса сердце-легкие.

Предсердная септостомия – то есть создание перфорации в межпредсердной перегородке, стала применяться у больных с правожелудочковой сердечной недостаточностью после наблюдений Rozkovec и соавт. о том, что больные ИЛГ с вторичным открытием овального окна имеют лучшую выживаемость, чем те, у которых межпредсердная перегородка сохранена. Создание сброса крови справа-налево позволяет снизить давление в правом предсердии, улучшить функцию правого желудочка, увеличить преднагрузку левого желудочка и сердечный выброс, что приводит к уменьшению частоты головокружений, синкопе, повышению толерантности к физической нагрузке. Однако с учетом риска возникновения опасной для жизни артериальной гипоксемии и, как следствие, увеличения смертности, особенно у больных с

тяжелой правожелудочковой недостаточностью кровообращения, предсердная септостомия показана при неэффективности всех видов медикаментозного лечения или как подготовительный этап перед трансплантацией легких.

Предсердная септостомия рекомендована больным ЛГ с III и IV ФК (ВОЗ) с частыми синкопе или рефрактерной к терапии правожелудочковой сердечной недостаточности.

Смертность больных при проведении предсердной септостомии составляет 5-15%.

Тромбэндартерэктомия. Данный вид хирургического лечения больных ЛГ с тромботической обтурацией проксимальных отделов легочных артерий позволяет уменьшить ОЛСС, улучшить систолическую функцию правого желудочка, толерантность к физическим нагрузкам, увеличить продолжительность жизни больных.

Тромбэндартерэктомия показана пациентам с ТЭЛА, ИБС, клапанными пороками, ИЛГ (при относительно невысоком ДЛЖА).

Основным противопоказанием к проведению тромбэндартерэктомии является выраженное поражение паренхимы лёгких (ОФВ1 < 30%).

Трансплантация легких или комплекса легкие-сердце. В единственном проспективном неконтролируемом исследовании было показано, что 3-х и 5-летняя выживаемость после проведенных трансплантаций одного или обоих легких, комплекса сердце-легкие у больных ЛГ составила 55 и 45% соответственно. Операции трансплантации одного или обоих легких, комплекса сердце-легкие проводятся у больных ИЛГ [3]. При синдроме Эйзенменгера трансплантация одного или обоих легких может комбинироваться с коррекцией дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки. Показатели выживаемости после трансплантации одного или обоих легких у больных ЛГ практически одинаковы, поэтому в зависимости от клинической ситуации оправдано использование любого подхода. В большинстве центров предпочитают выполнять билатеральную трансплантацию легких в связи с меньшим числом послеоперационных осложнений.

Трансплантация комплекса сердце-легкие показана больным с синдромом Эйзенменгера и терминальной стадией сердечной недостаточности кровообращения, в случае сложных пороков сердца, при дефекте межжелудочковой перегородки.

99

Список используемой литературы:

1. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 4: Заболевания сердечно-сосудистой системы (II) / Под. Ред. акад. Е.И. Чазова. – М.: Практика, 2014, - 976 с.
2. Кардиология: национальное руководство / ред. Е.В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800с.
3. Национальные клинические рекомендации. Сборник/ Под ред. Р.Г.Оганова. – 3-е издание. – М.: Изд-во «Силиция-Полиграф», 2012
4. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система: учебное пособие/ Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский.- 3-е издание. - М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013г.- 896с.
5. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015г.