

**Д.И. САДЫКОВА**

Казанский государственный медицинский университет

УДК 616.24:616.12-008.331-07-08

Современные подходы к диагностике и лечению легочной гипертензии

Садыкова Динара Ильгизаровна

доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и последипломного образования

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. (843) 269-67-69, e-mail: sadykovadi@mail.ru

В статье изложены современная клиническая и функциональная классификация легочной гипертензии, диагностические алгоритмы. Рассматриваются средства стандартной терапии, новые медикаментозные подходы с использованием антагонистов рецепторов эндотелина, простаноидов, ингибиторов фосфодиэстеразы, а также перспективные лечебные стратегии.

Ключевые слова: легочная гипертензия, антагонисты рецепторов эндотелина, простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, антагонисты кальция.

D.I. SADYKOVA

Kazan State Medical University

Modern approaches to diagnostic and treatment of pulmonary hypertension

The paper examines the current clinical and functional classification of pulmonary hypertension, the diagnostic algorithms. Discusses the tools of standard therapy, new medications approaches using endothelin receptor antagonists, prostanoids, phosphodiesterase inhibitors, as well as promising therapeutic strategies.

Keywords: pulmonary hypertension, endothelin receptor antagonists, prostanoids, phosphodiesterase 5 inhibitors, calcium antagonists.

Термин «легочная гипертензия» (ЛГ) объединяет группу заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [1]. ЛГ может быть идиопатической (ИЛАГ), когда установить причину повышения давления в легочной артерии не удастся, или вторичной. Вторичная ЛГ развивается при различных заболеваниях, таких как системная склеродермия, врожденные пороки сердца, ВИЧ-инфекция и другие. Распространенность ЛГ в общей популяции составляет 20-50 на 100000 населения.

У всех больных ЛГ независимо от этиологии заболевания патоморфологические изменения сходны с таковыми у больных ИЛАГ и характеризуются сужением легочных сосудов, гипертрофией их стенки, фиброзом и тромбозом интимы in situ. Типичные симптомы – нарастающая одышка при физической

нагрузке, утомляемость и обмороки. Клинические симптомы неспецифичны, поэтому диагноз часто устанавливается поздно (до 3 лет после появления симптомов), что задерживает адекватное лечение и приводит к ухудшению прогноза.

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ (2007) выделяют 5 клинических классов [2].

Клиническая классификация ЛГ.

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ):

1.1. Идиопатическая ЛАГ (ИЛАГ);

1.2. Семейная;

1.3. Ассоциированная с:

1.3.1. Системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ);

1.3.2. Врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты);

1.3.3. Портальной гипертензией;

1.3.4. ВИЧ-инфекцией;

1.3.5. Лекарственными и токсическими воздействиями;

1.3.6. Другими заболеваниями (поражения щитовидной железы, болезнь Гоше, обменные болезни, наследственная геморрагическая телеангиэктазия Рандю-Ослера, гемоглобинопатии, миелопролиферативные болезни, спленэктомия);

1.4. Ассоциированная со значительным поражением вен и капилляров:

1.4.1. Легочная вено-окклюзионная болезнь;

1.4.2. Легочный капиллярный гемангиоматоз;

1.5. Персистирующая ЛАГ новорожденных.

2. Легочная гипертензия, ассоциированная с поражениями левых отделов сердца:

2.1. Нарушение наполнения левого желудочка;

2.2. Поражения клапанного аппарата сердца (митральные пороки);

3. Легочная гипертензия, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксемией:

3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких;

3.2. Интерстициальные заболевания легких;

3.3. Нарушения дыхания во время сна;

3.4. Альвеолярная гиповентиляция;

3.5. Высокогорная ЛГ;

3.6. Неонатальные поражения легких;

4. Легочная гипертензия вследствие хронических тромботических или эмболических заболеваний:

4.1. Тромбоэмболическая обструкция проксимальных легочных артерий (ЛА);

4.2. Тромбоэмболическая обструкция дистального русла ЛА;

4.3. Нетромботические легочные эмболии (опухоли, паразитарные заболевания, инородные тела);

5. Смешанные формы: саркоидоз, гистиоцитоз X, лимфангиоматоз, компрессия легочных сосудов (аденопатия, фиброзирующий медиастит).

ЛГ имеет многофакторную патофизиологию, включающую различные биохимические реакции и типы клеток. Повышение легочного сосудистого сопротивления связано с различными механизмами, в том числе с вазоконстрикцией, редукцией легочного сосудистого русла, снижением эластичности легочных сосудов и облитерацией легочных сосудов.

Легочная вазоконстрикция, вероятно, является ранним компонентом процесса формирования ЛГ. Избыточная вазоконстрикция связана с патологической функцией калиевых каналов в гладкомышечных клетках и с эндотелиальной дисфункцией. У больных с ЛГ в плазме снижается уровень вазодилатирующего и антипролиферативного вещества, каким является вазоактивный интестинальный пептид.

Эндотелиальная дисфункция приводит к хроническому снижению продукции вазодилататоров, таких как оксид азота и простациклин, наряду с избыточной выработкой вазоконстрикторов, таких как тромбоксан A_2 и эндотелин-1. Многие из этих нарушений повышают сосудистый тонус и способствуют ремоделированию сосудов.

Процесс ремоделирования легочных сосудов охватывает все слои сосудистой стенки и характеризуется пролиферативными и обструктивными изменениями с участием нескольких типов клеток, включая эндотелиальные, гладкомышечные клетки и фибробласты. Кроме того, в адвентиции повышается продукция экстрацеллюлярного матрикса, в том числе коллагена, эластина, фибронектина и теназина. Также в развитии заболевания играют роль воспалительные клетки и тромбоциты. Фактически, воспалительные клетки участвуют во всех патологических изменениях при ЛГ, и в плазме больных повышается уровень провоспалительных цитокинов. Также у таких пациентов выявляется нарушение метаболизма серотонина, легочного вазоконстрикторного вещества, депонированного в тромбоцитах. У больных ЛГ выявляются протромботические нарушения, и тромбы присутствуют как в микроциркуляторном русле, так и в эластических легочных артериях.

Таким образом, дисбаланс между тромбогенными, митогенными, провоспалительными и вазоконстрикторными факторами в противоположность антикоагулянтным, антимитотическим и вазодилатирующим механизмам могут инициировать и закреплять такие процессы, как вазоконстрикция, пролиферация, тромбоз и воспаление в системе легочной микроциркуляции. Эти механизмы ответственны за возникновение и прогрессирование патологических обструктивных изменений, типичных для ЛГ. Последующее нарастание легочного сосудистого сопротивления ведет к перегрузке правого желудочка и затем к правожелудочковой недостаточности и смерти.

Клиническая картина

Основные симптомы ЛГ, формирующие его клиническую картину, представлены одышкой инспираторного характера различной степени выраженности. Как правило, с течением болезни одышка прогрессивно нарастает. При этом приступы удушья обычно не наблюдаются [3]. Отмечаются боли в грудной клетке, имеющие неопределенный характер: давящие, ноющие, колющие, сжимающие. Они не имеют четкого начала, длятся от нескольких минут до суток, усиливаются при физических нагрузках, обычно не купируются приемом нитроглицерина.

Головокружения и обмороки возникают более чем у 50% пациентов и чаще всего провоцируются физической нагрузкой. Появляется бледность, затем цианоз кожи лица, конечностей, возможно выключение сознания. Продолжительность обмороков длится 2-5 мин, иногда до 20-25 мин.

Сердцебиения и нарушения сердечного ритма регистрируются обычно в виде синусовой тахикардии. Кашель возникает примерно у 1/3 больных. Часть пациентов отмечают кровохарканье, которое может продолжаться от одного до нескольких дней.

Функциональная классификация, предложенная ВОЗ, используется для оценки тяжести состояния пациентов с ЛГ и ожидаемой продолжительности жизни. При I и II функциональном классе медиана выживаемости составляет 6 лет, при III – 2,5 года, при IV – 6 месяцев.

Функциональная классификация ЛГ, предложенная ВОЗ [2, 3]:

I функциональный класс (ФК). Физическая активность не ограничена. Обычные физические нагрузки не вызывают выраженную одышку или дискомфорт, боль в грудной клетке или головокружения.

II ФК. Небольшое ограничение физической активности. Комфорт в состоянии покоя. Обычные физические нагрузки сопровождаются одышкой, слабостью, болью в грудной клетке или головокружением.



III ФК. Значительное ограничение физической активности. Небольшие физические нагрузки вызывают одышку, слабость, боль в грудной клетке, головокружение.

IV ФК. Симптомы появляются при любой физической нагрузке. Одышка и/или слабость могут присутствовать даже в покое. Дискомфорт возрастает при минимальной физической активности.

Скрининг.

Периодическое обследование пациентов, у которых повышен риск развития ЛГ, позволяет на более ранней стадии начать лечение или более интенсивное наблюдение. Скрининг ЛГ с помощью доплер-эхокардиографии рекомендуется в следующих группах пациентов:

1. Генетические мутации, ассоциирующиеся с ЛГ, или наличие ИЛАГ у близкого родственника;
2. Системная склеродермия;
3. Врожденные пороки сердца и артериально-легочные шунты;
4. Портальная гипертензия у пациентов, ожидающих трансплантацию печени.

Диагностика и рекомендуемые клинические исследования.

Ранняя диагностика ЛГ — это ключ к улучшению результатов лечения. Если не проводится лечение, прогноз у больных ЛГ неблагоприятный. При ИЛАГ ожидаемая продолжительность жизни составляет в среднем 2,5 года после установления диагноза, в то время как 60% больных системной склеродермией и ЛАГ умирают в течение первых 2 лет. Своевременный диагноз позволяет рано начать лечение и может привести к улучшению прогноза.

Диагноз ЛГ устанавливается при уровне среднего давления в легочной артерии (СДЛА) более 25 мм рт. ст. в покое. Диагноз ЛАГ устанавливается при СДЛА более 25 мм рт. ст. в покое и более 30 мм рт. ст. при физической нагрузке и нормальном уровне давления заклинивания в легочной артерии (8-12 мм рт.ст.) [2, 3].

Стратегия диагностики ЛГ предполагает проведение комплексного обследования с целью установления диагноза, клинического класса и типа, а также оценки функционального и гемодинамического статуса пациентов. Целесообразно выделить следующие этапы диагностического и дифференциально-диагностического процесса [1]:

I. Подозрение на наличие ЛГ:

- клинические симптомы;
- физикальное обследование;
- процедуры скрининга;
- случайные находки.

II. Верификация диагноза ЛГ:

- ЭКГ;
- рентгенография органов грудной клетки;
- трансторакальная эхокардиография;
- катетеризация правых отделов сердца с проведением острых фармакологических тестов.

III. Установление клинического класса ЛГ:

- функциональные легочные тесты;
- анализ газового состава артериальной крови;
- вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких;
- компьютерная томография;
- ангиопульмонография.

IV. Оценка ЛГ:

- тип — анализы крови (общий: определение количества гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрита; биохимический: оценка функции почек, печени, содержания белка; иммунологический: выявление антител к кардиолипину, волчаночного антикоагулянта; коагулограмма, тест на ВИЧ, УЗИ внутренних органов);
- функциональная способность больных - тест 6-минутной ходьбы, кардиопульмональный тест (пиковое потребление кислорода, анаэробный порог).

Цели лечения ЛГ — увеличение выживаемости и улучшение качества жизни.

Задачи терапии:

- улучшение клинической симптоматики;
- повышение толерантности к нагрузкам (дистанция в тесте 6-МХ более 380 м);
- ФК (ВОЗ) до II;
- улучшение качества жизни;
- улучшение гемодинамических параметров:
Ц — сердечный индекс (СИ) более 2,4 л/мин/м²;
Ц — давление в правом предсердии менее 10 мм рт. ст.;
Ц — снижение общего легочного сосудистого сопротивления (ОЛСС) более чем на 30%;
Ц увеличение времени до развития клинического ухудшения.

В настоящее время выделяются два вида лечения ЛГ — стандартная терапия, включающая антикоагулянты и антиагреганты, антагонисты кальция, кислородотерапию, при развитии явлений недостаточности кровообращения — сердечные гликозиды и диуретики, а также специфическая терапия, воздействующая на патогенетические механизмы развития заболевания — простагландины, антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), оксид азота и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5).

Стандартная терапия.

Для предотвращения эмболии легочных сосудов и/или развития тромбоза *in situ* при ЛГ используются антикоагулянты непрямого действия, в частности, варфарин внутрь после вечернего приема пищи 2,5-5 мг [3]. Дальнейший режим дозирования устанавливают индивидуально под контролем международного нормализованного отношения (МНО), которое для пациентов с ИЛАГ, ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани или приеме аноректиков должно сохраняться на уровне 1,5-2,5. При ЛГ на фоне хронической тромбоземболии легочной артерии целевыми уровнями МНО являются 2,5-3,0. Кроме того, при ЛАГ показаны дезагреганты, в частности, ацетилсалициловая кислота внутрь 100 мг/сут.

Оксигенотерапия рекомендуется больным с ЛГ на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), у которых необходимо достижение парциального давления O₂ в артериальной крови менее 8 кПА на протяжении не менее 15 часов в сутки. Рекомендуется длительная постоянная оксигенотерапия больным ЛГ с парциальным давлением O₂ в артериальной крови менее 8 кПА (60 мм рт. ст.).

Снижение сократительной способности правого желудочка является одним из важнейших механизмов прогрессирования сердечной недостаточности у больных ЛГ, что определяет показания для назначения сердечных гликозидов. Кратковременное внутривенное назначение дигоксина у больных ИЛАГ вызывает некоторое повышение сердечного выброса, а также сопровождается существенным уменьшением уровня норадреналина в крови [4].

Мочегонные препараты позволяют улучшить клиническое состояние больных ЛГ и рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации правого желудочка. Целесообразно при соединении антагонистов альдостерона. Во всех случаях назначения диуретиков необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также функцию почек.

Специфическая терапия.

Антагонисты кальция.

Критериями потенциальной эффективности терапии антагонистами кальция у больных с ЛГ является положительная фармакологическая проба с вазодилататорами (оксид азота, простагландин E₁): снижение СДЛА более чем на 10 мм рт. ст. до уровня менее 40 мм рт. ст. при повышении или неизменной величине сердечного выброса. Показаниями к назначению антагонистов кальция являются сердечный индекс более 2,1 л/мин/м², насыщение венозной крови кислородом более 63%, давление в правом предсердии менее 10 мм рт. ст. Дозу препаратов подбирают, начиная с минимальной, с учетом уровня ДЛА и показателей гемодинамики. При декомпенсации правого желудочка препаратом выбора является амлодипин.

Антагонисты кальция абсолютно противопоказаны:

- при сердечном индексе менее 2,1 л/мин/м²;
- при насыщении кислородом крови в легочной артерии менее 63%;
- при давлении в правом предсердии более 10 мм рт. ст.

У больных ЛГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани тесты на вазореактивность часто не позволяют установить возможную эффективность длительной терапии антагонистами кальция, а высокие дозы последних плохо переносятся. Благоприятные эффекты длительной терапии антагонистами кальция в высоких дозах показаны у детей с ИЛАГ.

Простагландины.

Простациклин, продуцируемый преимущественно эндотелиальными клетками, оказывает мощное вазодилатирующее действие во всех сосудистых бассейнах, является мощным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов, оказывает цитопротективный и антипролиферативный эффекты. Роль нарушенной продукции простациклина у больных ЛГ доказывается как снижением экспрессии простациклинсинтазы в ЛА, так и уменьшением экскреции его метаболитов с мочой. Это является основанием для использования простациклина для лечения больных ЛГ, хотя до сих пор не установлено, служит ли нарушение синтеза простациклина причиной или следствием ЛГ.

В последние годы применение простациклина в клинической практике расширилось за счет создания его стабильных аналогов с различными фармакокинетическими особенностями, но с качественно сходными фармакодинамическими свойствами [5, 6]. За рубежом применяются стабильные аналоги простагландина I₂ (простациклин) с мощным вазодилатирующим действием на сосуды малого круга кровообращения [7, 8]. В нашей стране применяется препарат из этой группы — простагландин E₁. Введение препарата начинают с дозы 5-10 нг/кг/мин, которую постепенно увеличивают до 30 нг/кг/мин внутривенно капельно (курсами по 2-3 недели). Возможно сочетание с антагонистами кальция. Простагландины E₁ и I₂ показаны при ЛГ III и IV ФК (ВОЗ), при сердечном индексе менее 2,1 л/мин/м², насыщении кислородом венозной крови менее 63%, давлении в правом предсердии более 10 мм рт. ст. Кроме того, простагландины можно назначать перед транс-

плантацией легких в случае неэффективности традиционного лечения.

В рандомизированных исследованиях была показана эффективность эпопростенола (синтетического простациклина) у больных ЛГ на фоне системной склеродермии, а также в неконтролируемых исследованиях у детей с ИЛАГ [9].

Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ).

Этот класс лекарственных препаратов реализует свое действие посредством блокады действия эндотелина-1 (ЭТ-1) — пептида эндотелиального происхождения, характеризующегося мощными вазоконстрикторными и митогенными свойствами в отношении гладкомышечных клеток за счет связывания с двумя типами рецепторов — типа А, локализующимися на гладкомышечных клетках и типа В, локализующимися на эндотелиальных и гладкомышечных клетках или исключительно рецепторами типа А [10]. В нашей стране зарегистрирован препарат этой группы — неселективный антагонист рецепторов эндотелина — бозентан. Бозентан — это пероральный антагонист эндотелиновых рецепторов, который блокирует как EТ_А, так и EТ_В рецепторы. Рецепторы обоих типов опосредуют патогенные эффекты эндотелина при различных патологических состояниях, таких как ЛАГ. Помимо уменьшения вазоконстрикции препарат подавляет фиброз, воспаление и гипертрофию сосудов [11].

У детей доза бозентана титруется в зависимости от массы тела. В открытом неконтролируемом исследовании у детей с ЛАГ в возрасте 4-17 лет (BREATHE-3) улучшение гемодинамических параметров наблюдалось к 12 неделе лечения бозентаном в виде монотерапии или в комбинации с эпопростенолом [12, 13].

Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 10% пациентов, обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом действия бозентана на уровень печеночных ферментов является дозозависимая конкуренция с желчными солями, что приводит к их задержке, оказывая на гепатоциты цитотоксичный эффект [14, 15]. Рекомендуется ежемесячный контроль уровня трансаминаз в крови на фоне терапии бозентаном.

Оксид азота и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5).

Оксид азота — мощный эндогенный вазодилататор, селективно действующий на сосуды малого круга кровообращения. Назначаются 2-3-х недельные курсы ингаляций оксида азота 20-40 ppm по 5-6 часов в сутки.

Силденафила цитрат — мощный селективный ингибитор фосфодиэстеразы типа 5, который предотвращает деградацию циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ) и вызывает снижение легочного сосудистого сопротивления и перегрузку правого желудочка [16].

В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при ИЛАГ, ЛГ, ассоциированной с СЗСТ, врожденных пороках сердца, тромбоэмболии ЛА и вызывал улучшение гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам [17, 18, 19].

В рандомизированном исследовании SUPER-1 (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension) у 278 больных с ЛАГ, получавших силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки. Пациенты отмечали улучшение клинической симптоматики и увеличение толерантности к физическим нагрузкам. Одобренная доза составляет 20 мг 3 раза в сутки. Однако стабильный эффект лечения отмечался при применении дозы 80 мг 3 раза в сутки.



Перспективные лечебные стратегии.

Несмотря на прогресс в лечении больных ЛАГ, их функциональный статус и выживаемость остаются неудовлетворительными. В настоящее время интенсивно изучаются возможности воздействия на различные патофизиологические механизмы формирования болезни с целью достижения максимального улучшения клинической симптоматики и прогноза. Проводятся исследования II и III фазы со следующими лекарственными препаратами — NO-независимые стимуляторы и активаторы ЦГМФ, ингаляционный вазоактивный интестинальный пептид, непростоаноидный агонист рецепторов простаглицлина, тканевой специфический двойной антагонист рецепторов эндотелина, ингибиторы тирозинкиназы, антагонисты серотонина.

На экспериментальных моделях изучается стратегия генной терапии. На монокроталиновой модели ЛГ у крыс показана эффективность терапии стволовыми клетками [20].

Комбинированная терапия.

Известно, что термин «комбинированная терапия» подразумевает одновременное использование более чем одного класса специфических лекарственных средств при лечении больных ЛАГ, например, АРЭ в сочетании с простааноидами или ИФДЭ-5 или иными новыми препаратами.

Во многих специализированных центрах по лечению ЛАГ комбинированная терапия является стандартом лечения, однако длительность этой терапии, ее эффективность и безопасность до конца не изучены.

Серии клинических исследований показали, что различные комбинации эффективны и безопасны. Относительно небольшое исследование BREATHE-2 выявило тенденцию к улучшению гемодинамических параметров при назначении комбинированной терапии эпопростенолом и бозентаном [12].

В исследовании PACES силденафил присоединяли к внутривенной терапии эпопростенолом у 267 больных ЛАГ. Через 12 недель лечения отмечалась достоверная динамика в тесте 6-МХ, времени до развития клинического ухудшения. Случаи гибели пациентов за период наблюдения наблюдались только в группе плацебо.

Важно подчеркнуть, что показанием для комбинированной терапии у больных ЛАГ является отсутствие стабильного клинического эффекта. Из-за риска системной гипотонии требуется особая предосторожность при совместном применении специфической терапии ЛАГ с антигипертензивными препаратами, такими как β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и др. [3].

Лечение аритмий

Важной клинической проблемой у больных с ЛГ является лечение аритмий. По сравнению с пациентами, страдающими левожелудочковой сердечной недостаточностью (СН), злокачественные нарушения ритма, такие как желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, отмечаются при ЛАГ более редко. Трепетание или мерцание предсердий встречаются в одинаковой степени и приводят к клиническому ухудшению и развитию явлений правожелудочковой сердечной недостаточности. Лечение трепетания предсердий более эффективно, чем лечение мерцательной аритмии. Восстановление синусового ритма у больных ЛГ улучшает выживаемость по сравнению с больными, имевшими постоянную форму мерцательной аритмии, 80% из которых погибали в течение 2 лет. Тем не менее, отсутствуют данные контролируемых исследований или проспективных наблюдений о том, что целью терапии должно быть удержание стабильного синусового ритма. При выборе антиаритмических препаратов предпочтение отдается

тем, которые не обладают отрицательным инотропным действием, в частности, амиодарону.

Предсердная септостомия. Обоснованием для проведения предсердной септостомии явились наблюдения, показавшие, что выживаемость больных с синдромом Эйзенменгера и ИЛАГ с открытым овальным окном лучше, чем в случае неизменной межпредсердной перегородки. Создание шунта справа налево позволяет снизить среднее давление в правом предсердии и перегрузку правого желудочка, а также увеличить преднагрузку левого желудочка и, таким образом, сердечный выброс [21]. В созданных условиях улучшается транспорт O_2 , несмотря на десатурацию артериальной крови, уменьшается симпатическая гиперактивация. Процедура противопоказана при среднем давлении в правом предсердии >20 мм рт. ст, сатурации $O_2 < 80\%$ в покое. В результате вмешательства наблюдается уменьшение синкопе, повышение толерантности к физической нагрузке. Проведение предсердной септостомии рекомендовано только больным с IV ФК (ранее также III ФК) с частыми синкопе и/или рефрактерной правожелудочковой сердечной недостаточностью, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, в т. ч. перед трансплантацией.

Трансплантация.

Применение специфической терапии существенно уменьшило потребность в трансплантации. К сожалению, примерно 25% больных ИЛАГ не отмечают существенного улучшения при назначении специфической терапии. Прогноз больных с III-IV ФК остается крайне неблагоприятным и зависит от этиологии. Так, у больных ЛАГ на фоне СЗСТ он хуже, чем при ИЛАГ. Наилучшая выживаемость отмечается у больных ЛГ на фоне врожденных пороков сердца, наихудший прогноз — при легочной вено-окклюзионной болезни, легочном капиллярном гемангиоматозе, когда медикаментозная терапия практически неэффективна [22].

Пациентов с худшим прогнозом следует включать в лист ожидания трансплантации комплекса сердце-легкие или билатеральной трансплантации легких. Точная статистика осложнений в виде развития систолической дисфункции правого желудочка и/или диастолической дисфункции левого желудочка неизвестна.

Согласно данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких, при синдроме Эйзенменгера вследствие простых пороков выбором может быть изолированная трансплантация легкого с одновременной коррекцией порока. При желудочковых дефектах лучшие исходы наблюдаются при трансплантации комплекса сердце-легкие. Пятилетняя выживаемость у больных ЛАГ составляет в среднем 45-50%.

Оценка эффективности лечения.

Через 3-4 месяца от начала медикаментозной терапии необходимо оценить динамику состояния больных ЛАГ — клиническая симптоматика, толерантность к физическим нагрузкам (улучшение дистанции в тесте 6-МХ более 380м), ФК (ВОЗ) - до II. При отрицательной динамике функционального статуса или отсутствии изменений необходимо проведение трансторакальной ЭхоКГ и катетеризации правых отделов сердца. Вопрос о комбинированной специфической терапии у больных с ЛАГ должен обсуждаться при определении следующих параметров:

- сердечный индекс менее 2,4 л мин/м²;
- давление в правом предсердии более 10 мм рт. ст.;
- СДЛА более 30-40 мм рт. ст.;
- снижение общего легочного сосудистого сопротивления менее чем на 30%.

Современные медикаментозные подходы с использованием препаратов специфической терапии (антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, простагландины) и их комбинаций открывают новые перспективы эффективного лечения больных ЛАГ, улучшают их прогноз. Однако, все они относятся к дорогостоящим, и за рубежом включаются в специальные программы по лекарственному обеспечению этой категории больных.

Острой проблемой сегодняшнего дня является льготное обеспечение пациентов с ЛАГ с помощью государственных источников финансирования. Незамедлительное ее решение сможет существенно изменить положение с лечением больных ЛАГ в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е., Наконечников С.Н. Легочная гипертензия: актуальные вопросы диагностики и лечения. — Фармака. — 2012. — № 5 (238). — С. 52-56.
2. Российские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. — 2007.
3. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the ECS and ERS, endorsed by the ISHLT // Eur. Heart. J. — 2009. — Vol. 30. — P. 2493-537.
4. Rich S., Seiditz M., Dodin E. et. al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension // Chest. — 1998. — Vol. 114. — P. 787-92.
5. Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et. al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347. — P. 322-9.
6. McLaughlin W., Oudiz R.J., Frost A. et. al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 174. — P. 1257-63.
7. Lang I., Gomes-Sanches M., Kneussi M. et. al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium in pulmonary hypertension // Chest. — 2006. — Vol. 129. — P. 1636-43.
8. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et. al. Effect of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind placebo-controlled trial // JACC. — 2002. — Vol. 39. — P. 1496-502.
9. Rubin L.J., Mendoza J., Hood M. et. al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial // Ann. Intern. Med. — 1990. — Vol. 11. — P. 485-91.
10. Galie N., Rubin U., Jansa P. et. al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized, controlled trial // Lancet. — 2008. — Vol. 371. — P. 2093-2100.
11. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et. al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension // N. Engl. J. Med. — 2002. — P. 896-903.
12. Humbert M., Barst R.J., Robbins I.M. et. al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2 // Eur. Respir. J. — 2004. — Vol. 24. — P. 353-9.
13. Galie N., Rubin L.J., Jansa P. et. al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized, controlled trial // Lancet. — 2008. — Vol. 371. — P. 2093-100.
14. Humbert M., Segal E.S., Kiely D.G. et. al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 30, № 2. — P. 338-44.
15. Barst R.J., Langleben D., Badesch D. et. al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist, sitaxsentan // JACC. — 2006. — Vol. 47. — P. 2049-56.
16. Ghofrani H.A., Rose F., Schermuly R.T. et. al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 42. — P. 158-164.
17. Michelakis B.K., Tymchak W., Noga M. et. al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 2066-9.
18. Ghofrani H.A., Rose F., Schermuly R.T. et. al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension // JACC. — 2003. — Vol. 42. — P. 158-64.
19. Galie N., Brundage B., Ghofrani H.A. et. al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension // Circulation. — 2009. — Vol. 119. — P. 2894-903.
20. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Новые возможности в лечении больных легочной артериальной гипертензией: Европейские рекомендации 2009 года // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2010. — № 2. — С. 86-99.
21. Sandoval J., Caspar J., Pulido T. et. al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension // JACC. — 1998. — Vol. 32. — P. 297-304.
22. Trulock E.R., Edwards L.B., Taylor D.O. et. al. Registry of the International Society for heart and lung transplantation // J. Heart. Lung. Transplant. — 2006. — Vol. 25. — P. 880-92.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

СОСКИ ЗАМЕДЛЯЮТ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ

«Использование сосок может весьма негативно сказываться на темпах эмоционального развития детей», — к такому неожиданному исследованию недавно пришли ученые из США. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Американская академия педиатрии ранее в совместном заявлении уже призывали родителей к ограничению использования сосок, поскольку в определенных случаях они могут увеличивать риск ушных инфекций и стоматологических нарушений. С соской во рту ребенок в меньшей степени оказывается способным выражать свои эмоции. Приспособление ограничивает возможности развития мимики, и ребенок не может развивать свои первичные коммуникативные навыки. Получаемый эффект аналогичен тому, что уже наблюдался в исследованиях у пациентов, получавших инъекции ботокса, чтобы парализовать мышцы лица и уменьшить морщины. После таких инъекций люди традиционно имеют более узкий диапазон эмоций, и часто их собеседники сталкиваются с проблемами в идентификации эмоции таких людей. Уровень эмоционального ответа у людей, пользовавшихся в детстве сосками, традиционно, был на 20%-40% ниже нормально показателя, в зависимости от того, насколько часто они пользовались соской в детстве.

По материалам Euker Alert. Подготовил Юрий Шустов
Источник: Medlinks.ru