

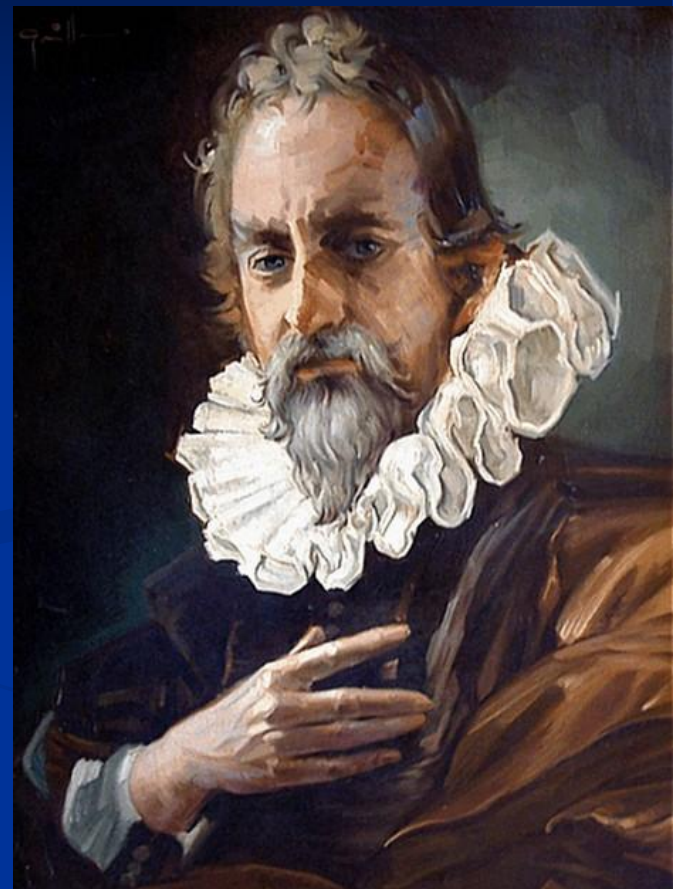
Легочная гипертония и легочное сердце.

В.Ф.Лукьянов

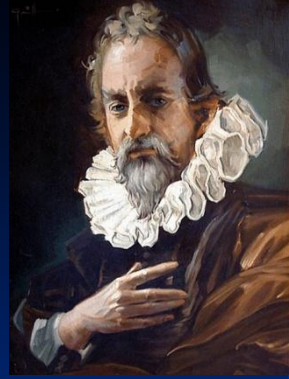
доцент кафедры терапии ФПК и ППС
Саратовского государственного медицинского
университета им. В.И.Разумовского

Мигель Сервет (1511-1553)

Мигель Сервет 27 октября 1553 года в Женеве был сожжен на костре вместе со своими книгами по приказу протестанского реформатора Жана Кальвина



Мигель Сервет



«Связь между левым и правым желудочком осуществляется не через разделяющую их перегородку, как это принято считать (по Галену), но чудесным образом кровь направляется из правого желудочка в легкие, где она светлеет, приобретая ярко-красный цвет, а затем проходит из артерии, похожую на вену, а вену, похожую на артерию, откуда она в конце концов попадает ... в левый желудочек»

«Божественный дух» наполняющий вены и артерии – обычный воздух.

Определение

ЛС - дилатация и (или) гипертрофия правого сердца, возникшая в результате гипертензии малого круга кровообращения вследствие заболеваний легких, деформации грудной клетки или поражения легочных сосудов.

Б.Е.Вотчал (1964)

Хроническое ЛС – это гипертрофия правого желудочка вследствие заболеваний, первично поражающих функцию или структуру легких.

ВОЗ (1961)

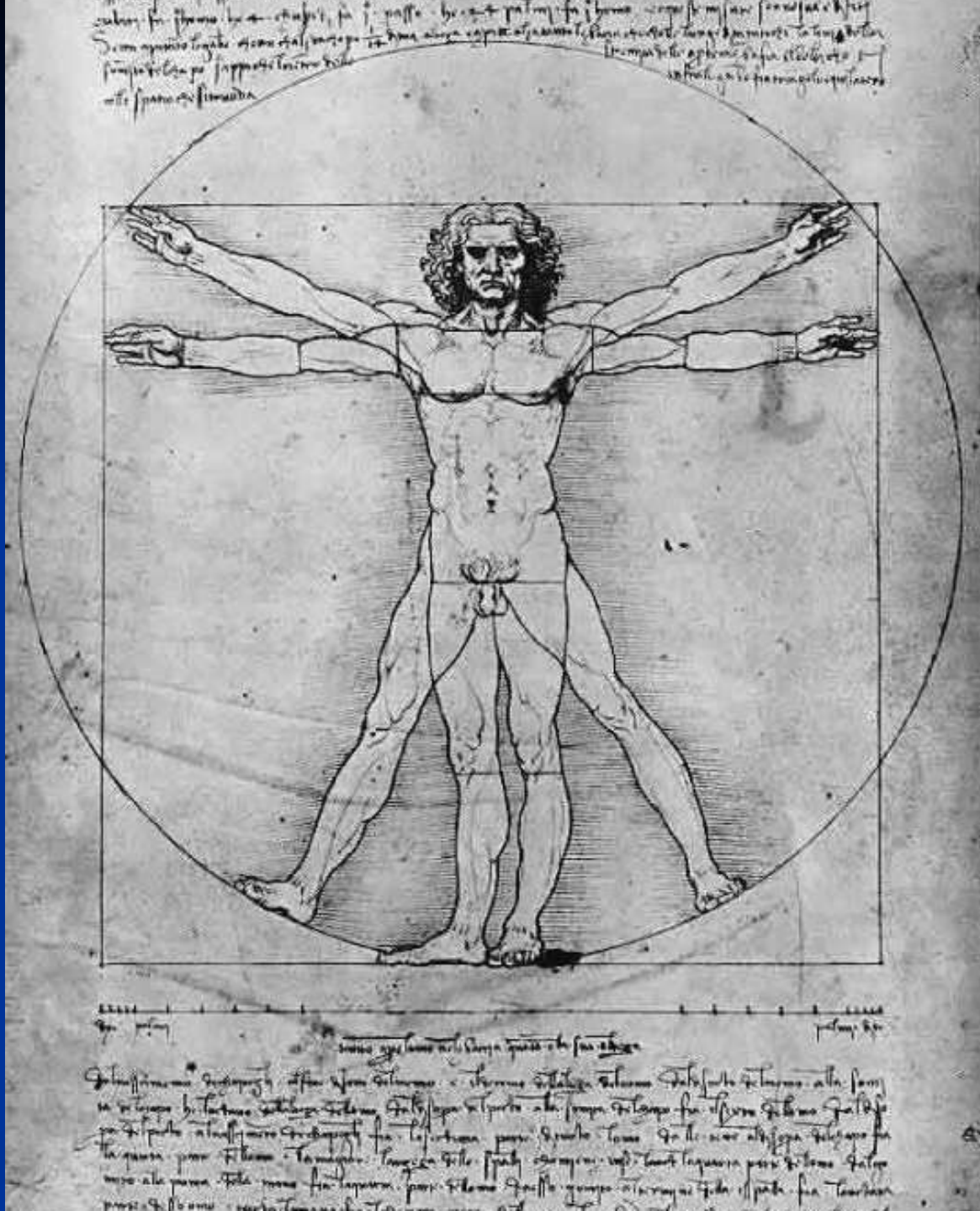
Эпидемиология

- Хроническое легочное сердце – 15-20% всех случаев ХСН и 7-10% всех болезней сердца (США, 1998)
- В России ХОБЛ диагностируется у 40% мужчин с ХСН и у 20% женщин, легочное сердце лежит в основе 10-15% всех больных госпитализированных с ХСН.

Механизмы ЛС

- патологическое состояние, вызвавшее легочную гипертензию
- легочная гипертензия
- гипертрофия правого желудочка
- недостаточность кровообращения

ЭТИОЛОГИЯ



Эволюция представлений (ВОЗ, 1961)

1. **Бронхолегочные заболевания** (ХОБЛ, бронхиальная астма, туберкулез, бронхоэктазы, пневмокониозы, легочные фиброзы, гранулематозы и т.д.);
2. **Торакодиафрагмальные заболевания** (кифосколиоз, плевральный фиброз, нейромускулярная недостаточность, полиомиелит, ожирение);
3. **Васкулярные заболевания** (тромбозы, эмболии, артерииты, первичная легочная гипертензия, сдавление легочных сосудов).

Эволюция представлений (Эвиан, 1998)

1. **Легочная артериальная гипертензия** (*первичная ЛГ, коллагенозы и др*)
2. **Легочная венозная гипертензия** (*поражение левого сердца и др*)
3. **Легочная гипертензия, связанная с расстройством дыхательной системы или гипоксимией** (ХОБЛ, интерстициальная болезнь легких, синдром ночного апноэ, высокогорная болезнь и др.);
4. **Легочная гипертензия, связанная с хроническими тромботическими и/или эмболическими поражениями** (тромбозы проксимальных отделов легочной артерии, обструкция дистальных легочных артерий эмболии, тромбоз in situ).
5. **Легочная гипертензия при заболеваниях с непосредственным поражением легочного сосудистого русла** (воспалительные заболевания – саркоидоз и др,);

Эволюция представлений (Венеция, 2003)

1. **Легочная артериальная гипертензия** (*семейная, идиопатическая ЛГ, коллагенозы, портальная, ВИЧ и др*)
2. **Легочная гипертензия, ассоциированная с поражением левых отделов сердца.**
3. **Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями легких** (*ХОБЛ, интерстициальная болезнь легких, синдром ночного апное, и др.*);
4. **Легочная гипертензия, обусловленная хроническими тромботическими и/или эмболическими поражениями** (*тромбозы проксимальных отделов легочной артерии, тромбозы дистальных отделов легочной артерии, эмболии*).
5. **Другие** (*саркоидоз, гистиоцитоз X, сдавление легочных сосудов*).

Классификация ГЛ (Дана Пойнт, 2008)

1. Легочная артериальная гипертензия

1.1 Идиопатическая, 1.2 Семейная, 1.3. Индуцированная (лекарства, токсины). 1.4 Ассоциированная (системные заболевания, ВИЧ-инфекцией, портальная гипертензия, с врожденными пороками сердца, с шистоматозом)

2. Венно-окклюзионная болезнь легких

2.1. Систолическая дисфункция 2.2. Диастолическая дисфункция, 2.3 Клапаны

3. ЛГ, связанная с заболеваниями легких и (или) гипоксемией

3.1. ХОБЛ 3.2. Интерстициальные заболевания легких 3.3.Нарушения дыхания во сне 3.4. Высокогорная болезнь 3.5.Альвеолярная гиповентиляция 3.6. Аномалия развития

4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

5. ЛГ с неизвестными или смешанными механизмами

5.1. Гематологические заболевания 5.2 Системные нарушения 5.3. Метаболические нарушения, 5.4.Другие заболевания

Клиническая классификация ГЛ (Ницца, 2013)

■ Группа 1. ЛАГ

Идиопатическая

Наследственная

Лекарственная и токсининдуцированная

Ассоциированная с

- системными заболеваниями
- ВИЧ-инфекцией
- портальной гипертензией
- врожденными пороками сердца
- шистоматозом

Группа 1'. Легочная венооклюзионная болезнь
/ЛКГ

Группа 1'' Персистирующая ЛГ новорожденных

Клиническая классификация ГЛ (Ницца, 2013)

В новой классификации представлено 37 клинических синдромов, которые собраны в 5 групп в соответствии с морфологическими, патофизиологическими и терапевтическими характеристиками.

Легочная гипертензия – среднее давление в легочной артерии (ДЛА_{ср}; P_{АРм}) > 25 мм рт. ст. в покое.

Клиническая классификация ГЛ (Ницца, 2013)

Группа 1. Легочная АГ

Идиопатическая

Наследственная

Лекарственная и токсининдуцированная

Ассоциированная с

- системными заболеваниями
- ВИЧ-инфекцией
- портальной гипертензией
- врожденными пороками сердца
- шистоматозом

Группа 1'. Легочная веноокклюзионная болезнь

Группа 1'' Персистирующая ЛГ новорожденных

Клиническая классификация ГЛ (Ницца, 2013)

Группа 2.

ЛГ вследствие заболеваний ЛЖ.

- Систолическая дисфункция ЛЖ
- Диастолическая дисфункция ЛЖ
- Клапанная патология
- Врожденные/приобретенные заболевания ЛЖ (обструкция входного/выходного тракта) и врожденные кардиопатии.

Клиническая классификация ГЛ (Ницца, 2013)

Группа 3.

ЛГ, связанная с заболеваниями легких и (или) гипоксемией

- ХОБЛ
- Интерстициальные заболевания легких
- Смешанная рестриктивно-обструктивная патология легких.
- Нарушения дыхания во сне
- Заболевания, связанные с альвеолярной гиповентиляцией
- Высокогорная болезнь
- Аномалия развития

Клиническая классификация ГЛ

(Ницца, 2013)

Группа 4.

ХТЭЛГ (хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия)

Группа 5.

ЛГ с неясной многофакторной природой заболеваний

Гематологические заболевания: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия

Системные нарушения (саркоидоз, лимфангиолейомиоматоз, гистиоцитоз,)

Метаболические нарушения: болезнь накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы.

Другие заболевания: фиброзирующий медиастенит, сдавление опухолью, хроническая почечная недостаточность.

ВОЗ, 1961

Ницца, 2013

1. Бронхолегочные заболевания

2. Торакодиафрагмальные заболевания
(кифосколиоз, нейромышкулярная недостаточность, полиомиелит, ожирение)

3. Вазкулярные заболевания
(тромбозы, эмболии, артерииты, первичная легочная гипертензия, сдавление легочных сосудов).

Группа 1. **Легочная АГ**

Группа 2. **ЛГ вследствие заболеваний ЛЖ.**

Группа 3. **ЛГ, связанная с заболеваниями легких и (или) гипоксемией**

Группа 4. **ХТЭЛГ ТЭЛА**

Группа 5. **ЛГ с неясной многофакторной природой заболеваний**

Хронические респираторные заболевания приводящие к развитию ЛГ

- Обструктивные заболевания легких (*ХОБЛ, муковисцидоз, бронхоэктазы, бронхиолит*)
- Интерстициальные заболевания легких (*фиброз, системные заболевания, пневмонии*)
- Альвеолярная гиповентиляция
 - синдром ожирения-гиповентиляции, - кифосколиоз,
 - нейромышечные заболевания
- Нарушение дыхания во сне - центральное апное во сне,
 - синдром обструктивного апное во сне (СОАС)
 - синдром «перекреста» (ХОБЛ + СОАС)
- Высокогорная ЛГ
- Неонатальные поражения легких

Гемодинамическое определение ЛГ

Определение	Характеристика	Клиническая группа
Легочная гипертензия (ЛГ)	$PAPm \geq 25$ мм рт.ст.	Все группы (1-5)
Прекапиллярная ЛГ	$PAPm \geq 25$ мм рт.ст. $PAWP \leq 15$ мм рт.ст. СО в норме или снижен	1 – ЛАГ; 3 – ЛГ при легочных заболеваниях; 4 – ХТЭЛГ; 5 – ЛГ с неясными или мультифакторными причинами
Посткапиллярная ЛГ	$PAPm \geq 25$ мм рт.ст. $PAWP > 15$ мм рт.ст. СО в норме или снижен	2 – ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца
Пассивная ЛГ	$TPG \leq 12$ мм рт.ст.	
Реактивная ЛГ (непропорциональная)	$TPG > 12$ мм рт.ст.	

TPG – транспульмональный градиент давления ($PAPm - PAWP$)

Частота легочной гипертензии

Группа 1. ЛАГ в Европе: от 2 до 50 случаев на 1000 000 населения (0,005%).

Группа 2. Заболевания ЛЖ (посткапиллярная ЛГ)

- 60% с систолической дисфункцией
- 70% с диастолической дисфункцией
- до 65% при клапанной болезни сердца (митральный, аортальный)

Группа 3. ХОБЛ при обострении от 20% до 60%.

Интерстициальные болезни легких от 32 до 39%. Фиброз + эмфизема более 50%.

Группа 4. После ТЭЛА в среднем 0,5-2%, до 3,8%.

Частота основных причин ЛС

1. Патология левого сердца **> более 70%**
2. Заболевания легких (ХОБЛ) – **(5-15%)**
3. Заболевания обусловленные гипоксемией **(5-10%)** – *ожирение, кифосколиоз, нервно-мышечные заболевания, ночное апное, фиброторакс и др.*
4. Тромботические поражения сосудов
5. Врожденные пороки сердца, синдромы с высоким сердечным выбросом (*анемия, гипертироз, бери-бери*)
6. Первичное поражение легочных сосудов **(0,15%)**

A close-up photograph of a gorilla's face, looking through a metal grate. The gorilla's eyes are glowing with a bright red light, giving it a menacing appearance. The background is a textured, brownish metal surface with many small holes.

ПАТОГЕНЕЗ

ДАРВИНУ

ОТ

БЛАГОДАРНЫХ

ПРИМАТОВ

Патогенез

Первопричина

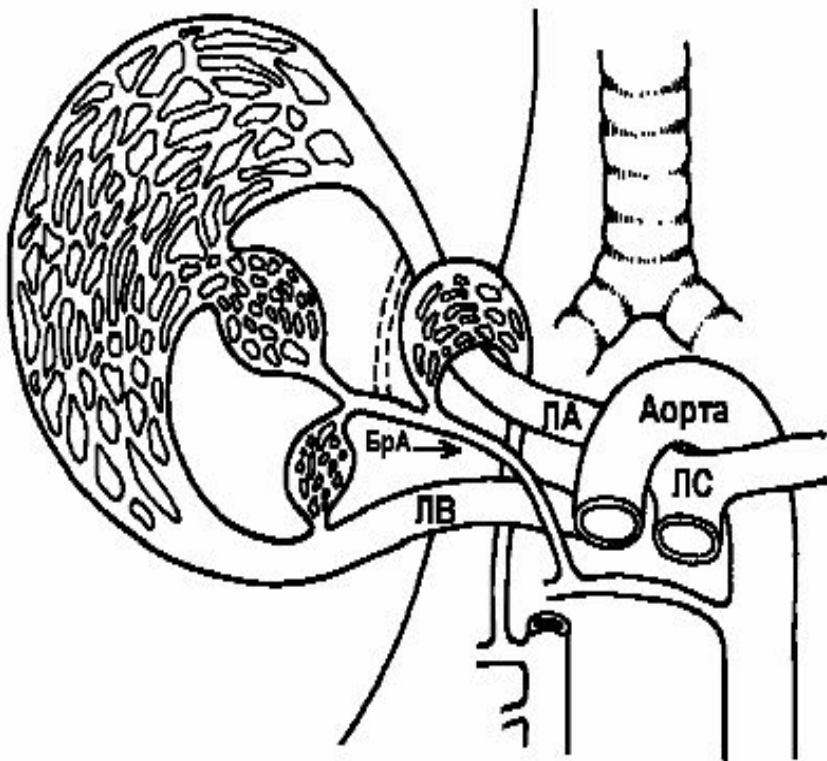
Повышение
давления
в ЛА

Гипертрофия
правого сердца

Сердечная
недостаточность



Легочное кровообращение



Давление в легочных сосудах очень низкое - САД в легочном стволе **25 мм рт.ст.**, ДАД - **8 мм рт.ст.**. Имеет ярко выраженный пульсирующий характер. Капиллярное давление в артериолярном отделе около 12 мм рт.ст., в венолярном отделе около 8 мм рт.ст., **давление в левом предсердии 5 мм рт.ст.**

Легочная артериальная гипертензия – определение.

- Легочная артериальная гипертензия – стойкое повышение СрДЛА выше 25 мм рт. ст. в покое или выше 30 мм рт. ст. при нагрузке, определенное **при катетеризации правых отделов** сердца в положении больного лежа.

ВОЗ, США,ЕОК (2004) .

Легочная артериальная гипертензия

■ Степени ЛГ (Stewart, 2005)

- Легкая – СрДЛА (РАР_m) 26-45 мм рт.ст
- Умеренная - СрДЛА (РАР_m) 46-65 мм рт.ст
- Тяжелая - СрДЛА (РАР_m) > 65 мм рт.ст

ЭХО-КГ легочная гипертензия > 35 или 40 мм рт.ст
(ВОЗ, 2004)

При отсутствии **гипертрофии правого желудочка** пороговым уровнем давления в легочной артерии для развития правожелудочковой недостаточности и кардиогенного шока является 70 мм рт.ст. (острое легочное сердце)

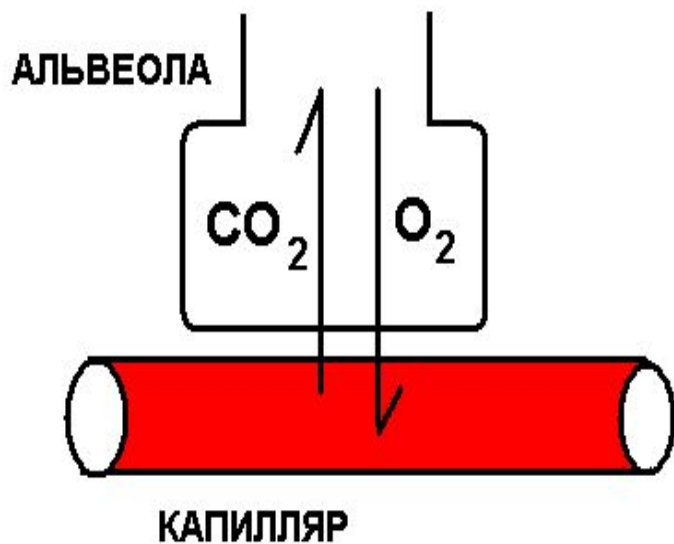
Легочная венозная гипертензия

- Легочная венозная (посткапиллярная) гипертензия – давление в легочных венах или левом предсердии **больше 12 мм рт.ст. ($N = 5$ мм рт.ст.)**
- При внезапном повышении давления в легочных венах **> 20-30 мм рт.ст.** возникает опасность отека легких

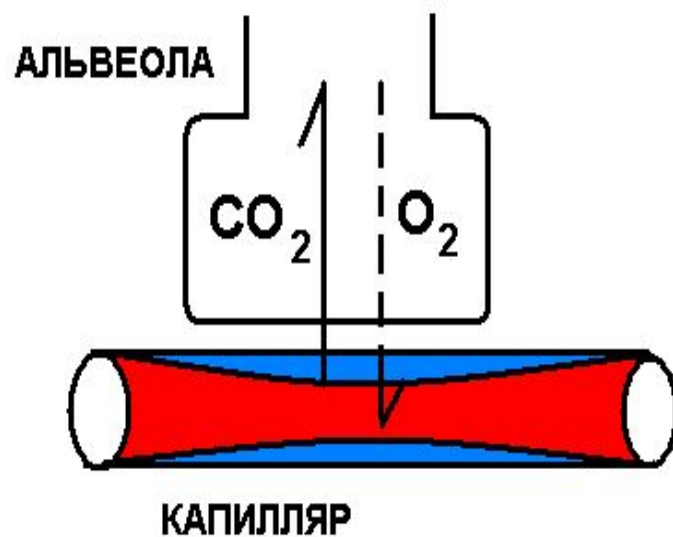
Феномен «межжелудочкового взаимодействия»

- **Эффект Бернгейма** — дилатированный ЖЛ сдавливает ПЖ и затрудняет его диастолическое наполнение
- **«Диастолическая интерференция желудочков»** - физическое нарушение механической функции одного желудочка связано с объемным переполнением другого желудочка.
- Кровоснабжение ПЖ происходит и в систолу, и в диастолу, а ЛЖ время систолы кровоснабжается на 20-30%. При повышении АД ЛА и нормальном системном АД происходит относительное обкрадывание ПЖ с развитием феномена «легочной грудной жабы» и отсутствием эффекта на нитраты (при снижении АГ в аорте).

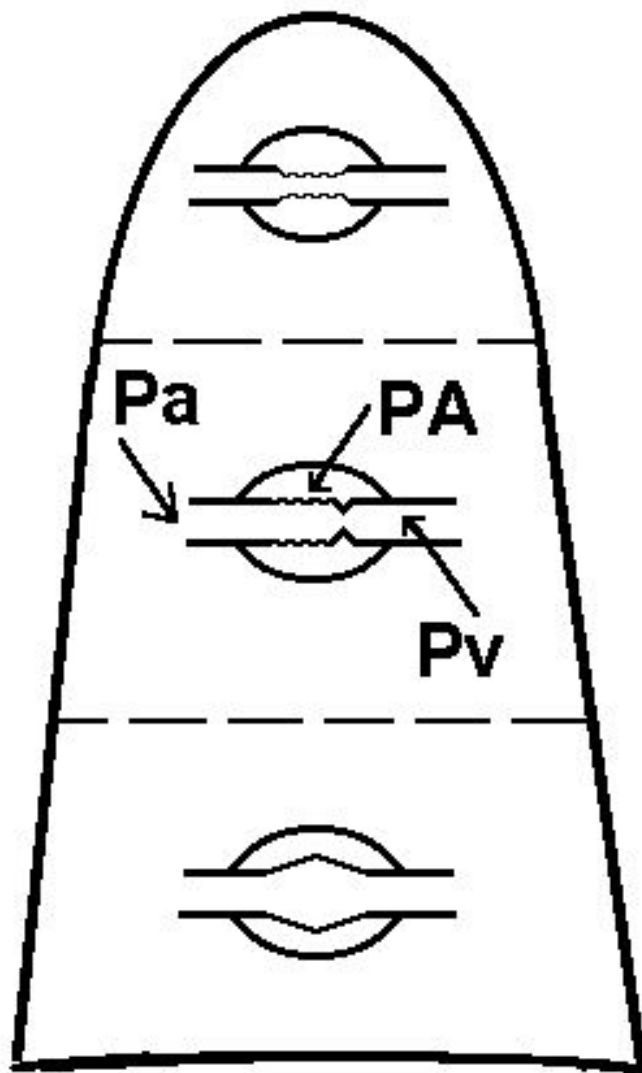
Дисбаланс «вентиляция – перфузия», как причина легочной гипертензии.



ОГРАНИЧЕНИЕ ВЕНТИЛЯЦИИ (ХОБЛ)



Зоны Веста: вентиляционное и перфузионное давление.



З О Н А 1

$$P_A \triangleright P_a \triangleright P_v$$

З О Н А 2

$$P_a \triangleright P_A \triangleright P_v$$

З О Н А 3

$$P_a \triangleright P_v \triangleright P_A$$

Гемодинамическое определение ЛГ

Определение	Характеристика	Клиническая группа
Легочная гипертензия (ЛГ)	$PAPm \geq 25$ мм рт.ст.	Все группы (1-5)
Прекапиллярная ЛГ	$PAPm \geq 25$ мм рт.ст. $PAWP \leq 15$ мм рт.ст. CO в норме или снижен	1 – ЛАГ; 3 – ЛГ при легочных заболеваниях; 4 – ХТЭЛГ; 5 – ЛГ с неясными или мультифакторными причинами
Посткапиллярная ЛГ	$PAPm \geq 25$ мм рт.ст. $PAWP > 15$ мм рт.ст. CO в норме или снижен	2 – ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца
Пассивная ЛГ	$TPG \leq 12$ мм рт.ст.	
Реактивная ЛГ (непропорциональная)	$TPG > 12$ мм рт.ст.	

TPG – транспульмональный градиент давления ($PAPm - PAWP$)

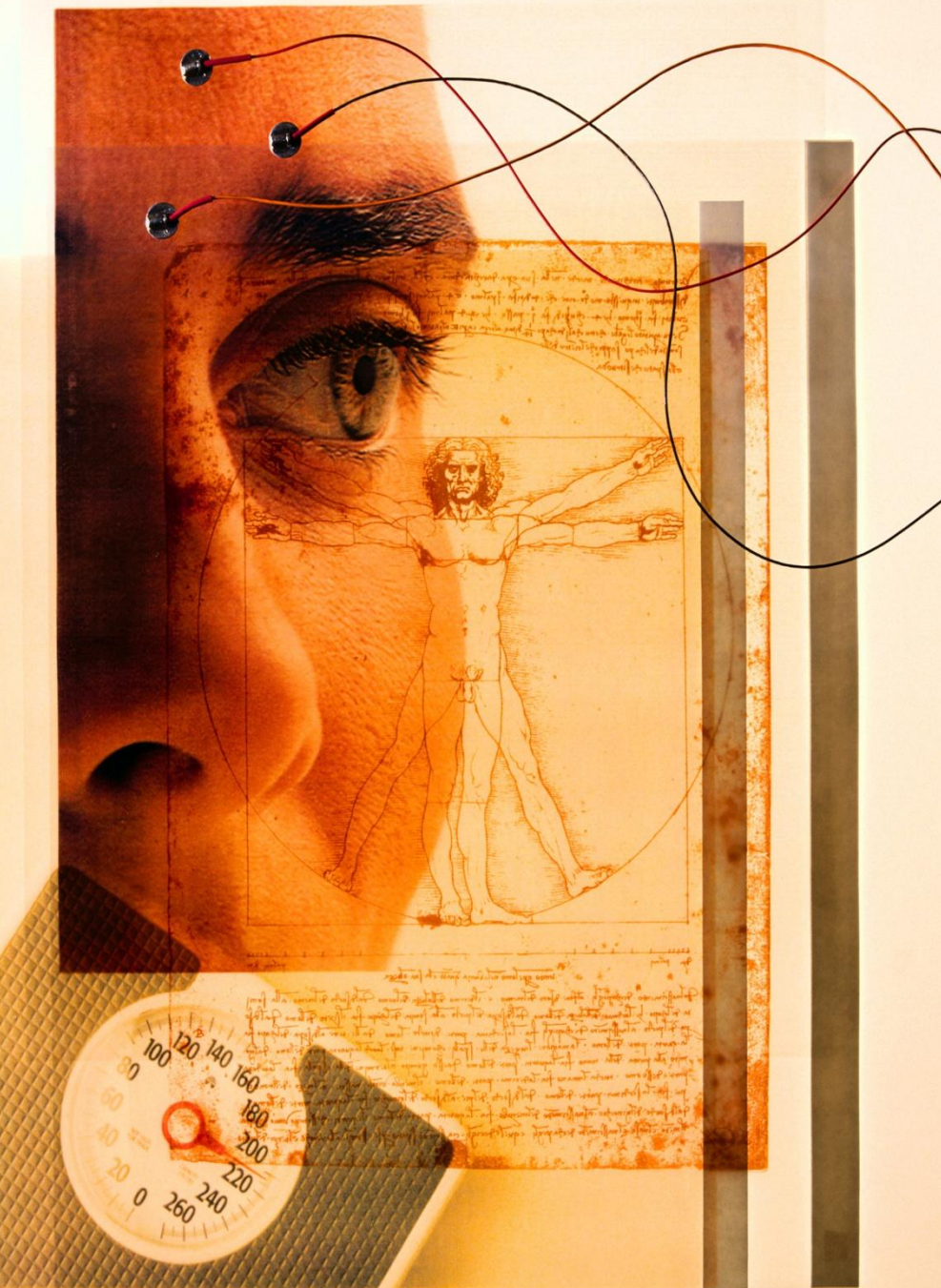
Механизмы легочной гипертензии

АКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ

- **Нересператорная дисфункция** (рост - КХ, эндотелинов, F-простагландинов, ангиотензина; снижение - АХ, брадикинина, E-простагландина, простациклина и NO)
- **Респераторная дисфункция** (гипоксия, гиперкапния, ацидемия)

ПАССИВНЫЕ ФАКТОРЫ

- **Увеличение объема крови в легких**
- **Увеличение вязкости крови**



КЛИНИКА ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА

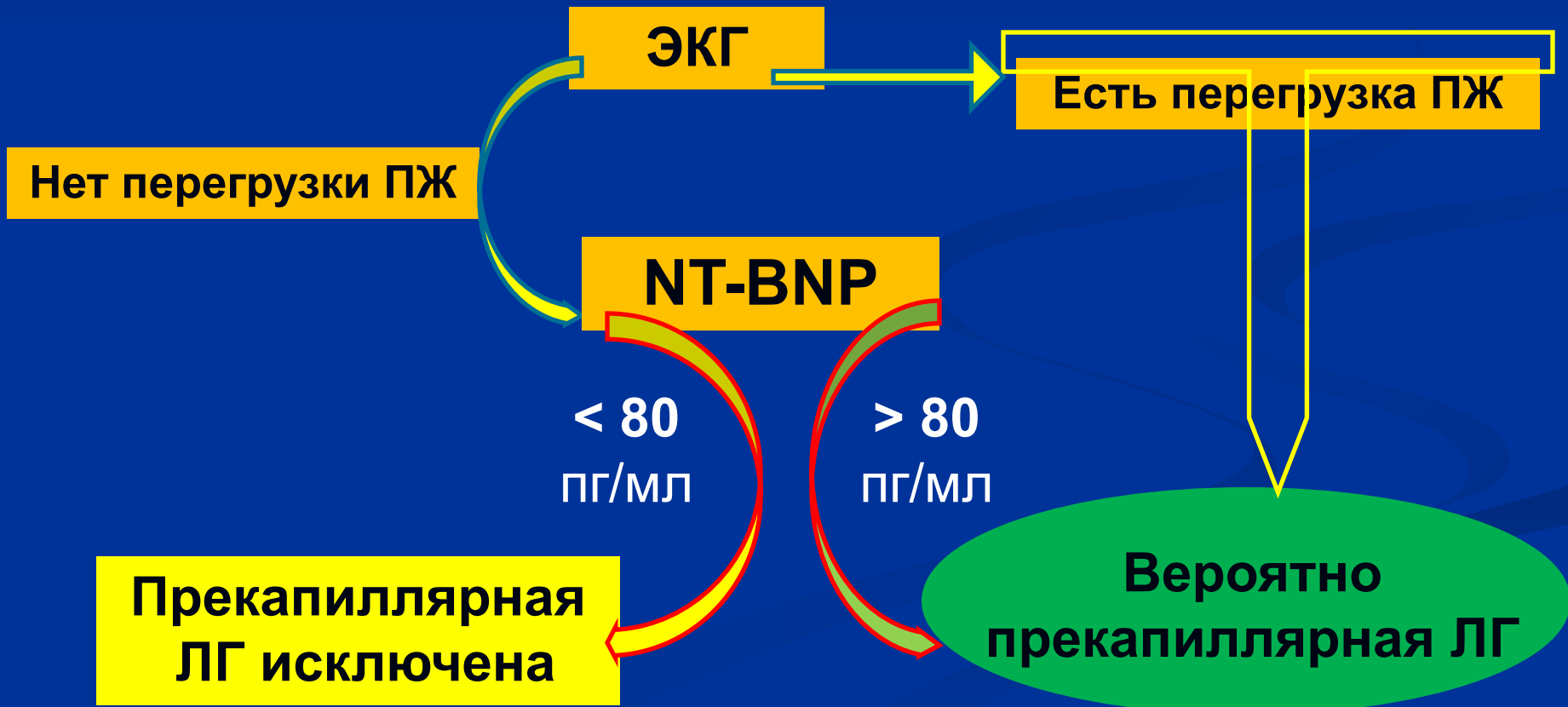
Клинические проявления легочной гипертензии.

- Одышка 60%
- Обмороки и/или предобморочные состояния 33%
- Слабость 20%
- Боли в грудной клетке 10%
- Отеки ног 7%

Типичная триада:
одышка, боль, обморок
при физической нагрузке.

Диагностический алгоритм прекапиллярной ЛГ

Клиника + СДла ≥ 36 мм рт.ст.



Нагрузочное тестирование

□ 6-ти минутный тест

> 500 м прогноз +

< 300 м прогноз -

□ Пульс-оксиметрия

□ Оценка самочувствия по шкале Борга

Оценка, баллы	Модифицированная шкала Борга
0	Отсутствует
0,5	Очень, очень легкая
1	Очень легкая
2	Легкая
3	Умеренная
4	В некоторой степени тяжелая
5	Тяжелая
6	
7	Очень тяжелая
8	
9	Очень, очень тяжелая
10	Максимально тяжелая

Клинические данные, позволяющие предполагать ЛГ

- **Характерное заболевание:** (ХОБЛ, ТЭЛА, ожирение, пороки, коллагенозы и др)
- **Характерные симптомы:** одышка при нагрузке, утомляемость, падение АД, атипичная боль в грудной клетке.
- **Характерные признаки:** акцент II тона на ЛА, систолический шум трехстворчатого клапан, III тон правожелудочковый, набухание шейных вен, гепатомегалия, отеки, асцит.

Клинические варианты течения

1. **Респираторный вариант:** одышка, удушье, цианоз, хрипы в легких, кашель.
2. **Церебральный вариант:** энцефалопатия, снижение интеллекта, повышенная возбудимость, агрессивность, эйфория; головокружения, головные боли по утрам. В тяжелых случаях могут быть эпизоды с потерей сознания, судорогами.
3. **Ангинозный вариант («легочная грудная жаба»).** Выраженные и почти всегда длительные боли в области сердца без типичной иррадиации в левую руку, шею.
4. **Абдоминальный вариант.** Боли в эпигастральной области, тошнотой, рвотой, вплоть до развития язвенного дефекта в желудке.
5. **Коллаптоидный вариант.** Полуобмороки или обмороки, бледность, слабость, страх, похолодание конечностей, холодный пот, падения АД, нитевидный

Инструментальная диагностика

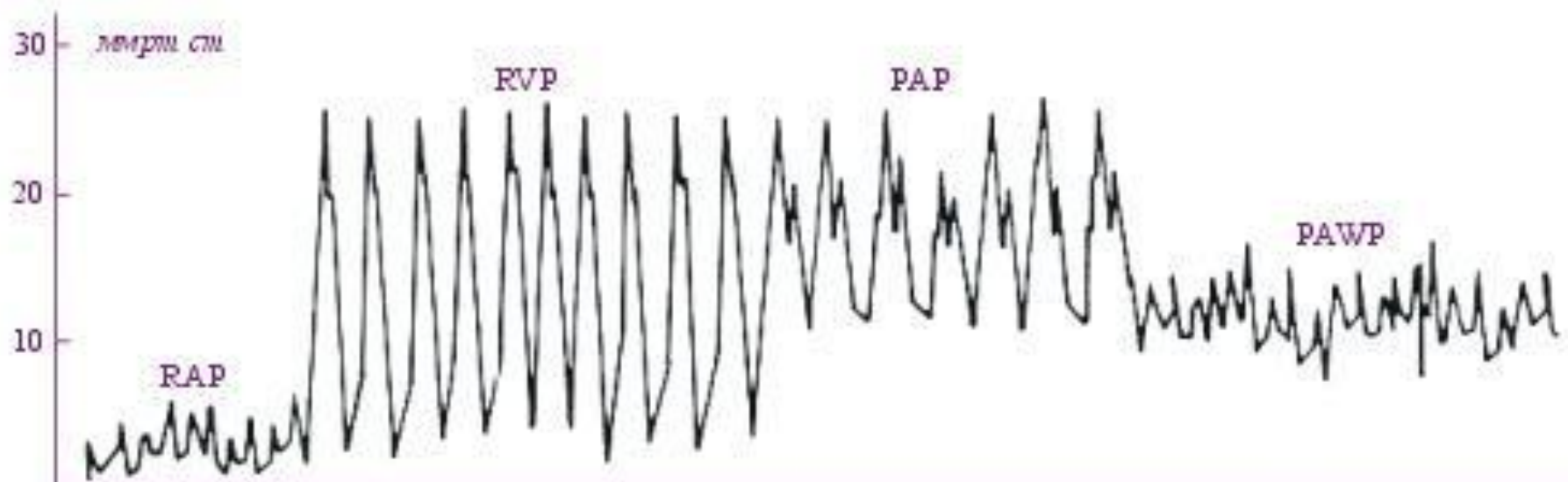
Давление в легочной артерии

- Инвазивное определение
- Допплер-ЭХО-кардиография

Гипертрофия правого сердца

- ЭКГ
 - S-тип при бронхолегочных причинах ЛС
 - R-тип васкулярных причинах ЛС
- ЭХО-кардиография

Инвазивное определение АД ЛА – ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ.



Положительная проба с вазодиллятатором

- Положительная проба - **снижение среднего давления в легочной артерии** по меньшей мере на 10 мм рт.ст. и до уровня не выше 40 мм рт. ст. при условии, что **сердечный выброс увеличивается или не изменяется** после ингаляции NO, внутривенного введения эпопростенола или аденозина (АТФ).
- Цель пробы – назначение антагониста кальция.

Допплер-эхокардиография

Метод: $СДЛА = 4 * V * V$

V — макс. скорость трикуспидального потока в систолу

Более точно: $СДЛА = 4 * V * V + \text{давление в ПП}$

Давление в ПП, если спадение нижней полой вены на вдохе $> 50\%$, то 5 мм рт. ст., если $< 50\%$, то 15 мм рт. ст.

- Качественная локация систолического потока трехстворчатого клапана у 39-86% больных.
- На вдохе лучше видно, но меняется скорость (мерить во время спокойного выдоха или усреднять 5-10 циклов).
- Отклонение угла локации от прямого более чем на 20 градусов дает неправильные показатели.
- СДЛА растет с возрастом и весом

Допплер-эхокардиография

- Расчетные от истинных показателей отличаются на 3-38 мм рт.ст.
- Катетеризация показана когда расчетное ДЛА выше 45 мм рт.ст.
- Если расчетное ДЛА меньше 25 мм рт.ст. легочная гипертензия исключается

ЭХО-КГ критерии легочной гипертензии > 35 или 40 мм рт.ст (ВОЗ, 2004)

Допплер-эхокардиография (рекомендации экспертов ВОЗ, 2004).

- У больных с клиническими подозрениями на ЛАГ доплер-ЭхоКГ следует использовать в качестве скрининга, который может определить ЛГ, хотя у части больных метод м.б. неточным.
- У больных с клиническими подозрениями на ЛАГ доплер-ЭхоКГ использовать для определения систолического давления в ПЖ и сопутствующих изменений (дилатация ПП, ПЖ, выпот в перикард).
- У бессимптомных больных с высоким риском ЛАГ доплер-ЭхоКГ следует использовать для определения повышенного давления в ЛА.

Эхокардиография – нормальные значения.

- Диаметр ПЖ в конце диастолы – 25 - 38 мм
- Толщина свободной стенки не более 5 мм
- Диаметр выносящего тракта ПЖ - 14-29 мм
- Диаметр НПВ впадающий в ПП – 12-23 мм
- Диаметр легочной артерии - не более 28 мм

Диаметр левой ветви ЛА – 8-16 мм

Диаметр правой ветви ЛА – 9-13 мм

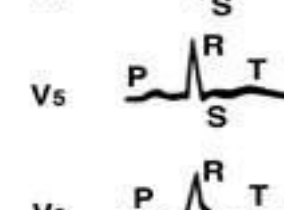
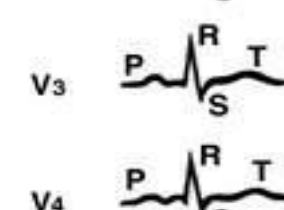
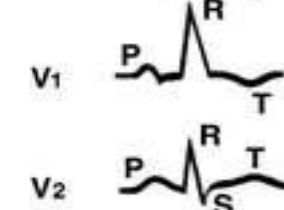
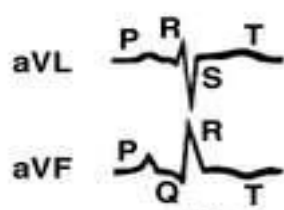
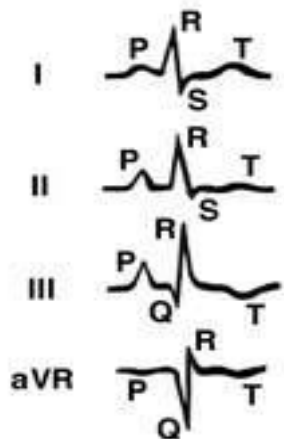
- Объем ПП – 60-65 мл
- Переднезадний размер ПП – 2,9-4,6 см
- Верхненижний размер ПП -3,4-4,9 см
- Площадь ПП – 8,3-19,5 кв. см.

ЭКГ-диагностика

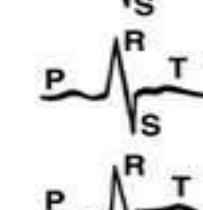
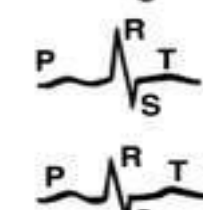
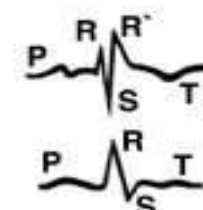
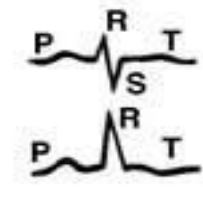
ЭКГ – диагностика гипертрофии правого сердца характеризуется следующими признаками

- – ЭКОНОМИЧНОСТЬ,
- - СКРИНИНГОВОСТЬ
- - НИЗКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ

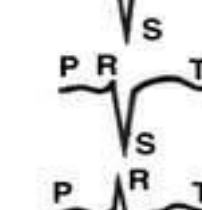
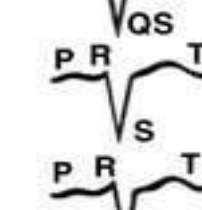
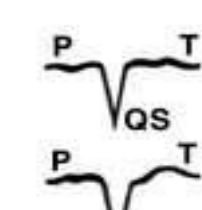
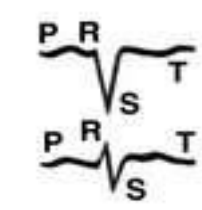
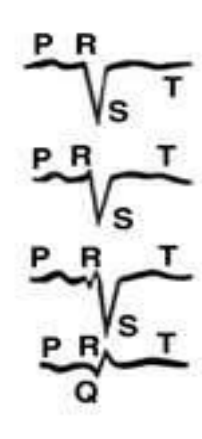
ЭКГ варианты ЛС



а

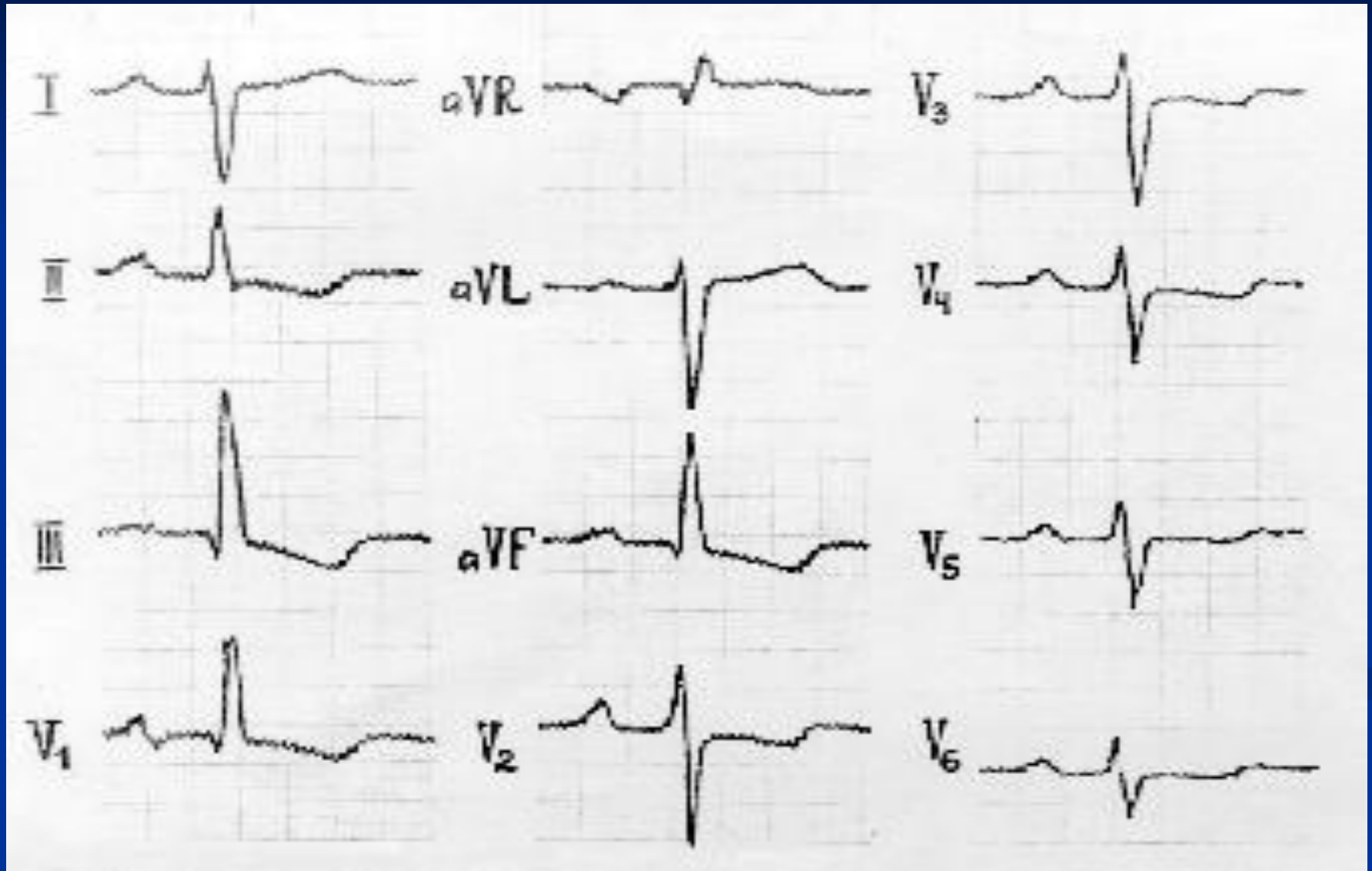


б



В

R-тип гипертрофии ПЖ



S-тип гипертрофии ПЖ

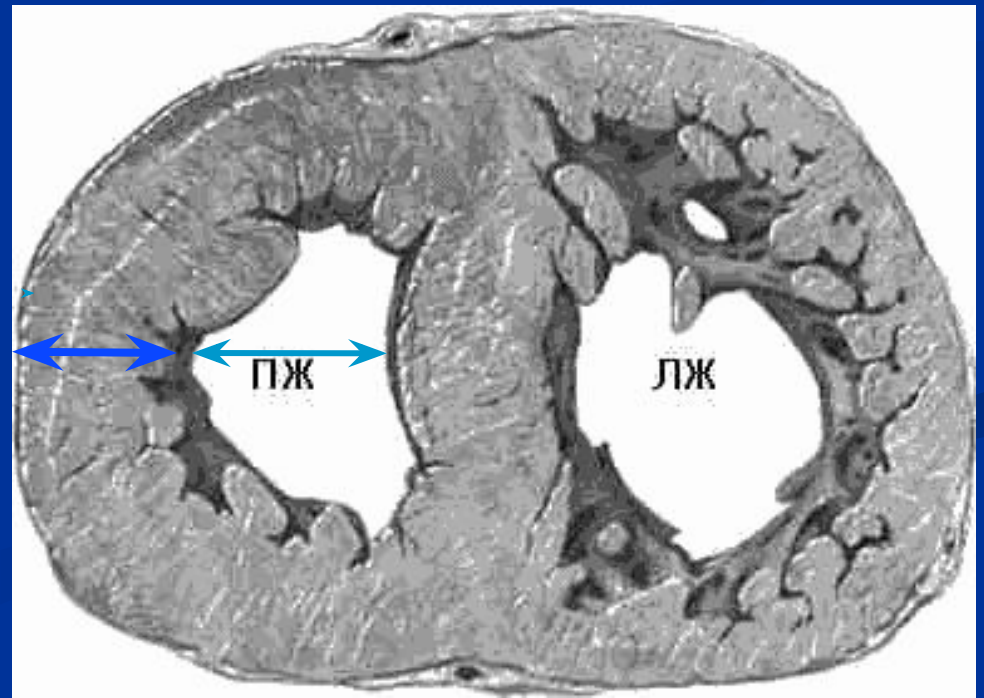


Легочное сердце на аутопсии.



Нормальный диаметр ПЖ в конце диастолы - 25-38 мм
Толщина свободной стенки более 5 мм (ЭХО-КГ).

При аутопсии более 4 мм,
масса ПЖ более 80 грамм.



Классификация

Классификация

- **Острое ЛС**, как правило, декомпенсированное, развивается в течение нескольких часов, дней вследствие тромбоэмболии ветвей легочной артерии, астматического статуса, распространенной пневмонии.
- **Подострое ЛС** формируется в течение нескольких недель или месяцев, по своему генезу может быть бронхолегочным, васкулярным или торакодиафрагмальным.
- **Хроническое ЛС** обычно формируется происходит в течение длительного времени (10-20 лет).

(I26-I28) ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ И НАРУШЕНИЯ ЛЕГОЧНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

I26 Легочная эмболия.

I26.0 Легочная эмболия с упоминанием об остром ЛС

I26.9 Легочная эмболия без упоминания об остром ЛС

I27 Другие формы легочно-сердечной недостаточности

I27.0 Первичная легочная гипертензия

I27.1 Кифосколиотическая болезнь сердца

I27.8 Другие уточненные формы легочно-сердечной недостаточности

I27.9 Легочно-сердечная недостаточность неуточненная

I28 Другие болезни легочных сосудов

I28.0 Артериовенозный свищ легочных сосудов

I28.1 Аневризма легочной артерии

I28.8 Другие уточненные болезни легочных сосудов

I28.9 Болезнь легочных сосудов неуточненная

Варианты развития ЛС

1. Патология левого сердца (**ХСН**) > более 70%
2. Заболевания легких (**ХОБЛ**) – (5-15%)
3. Заболевания обусловленные гипоксемией (**5-10%**) – *ожирение, кифосколиоз, нервно-мышечные заболевания, ночное апное, фиброторакс и др.*
4. Тромботические поражения сосудов (**ТЭЛА**)
5. Врожденные пороки сердца, синдромы с высоким сердечным выбросом (*анемия, гипертирозоз, бери-бери*)
6. Первичное поражение легочных сосудов (**0,15%**)

**ХОБЛ
и легочное
сердце.**

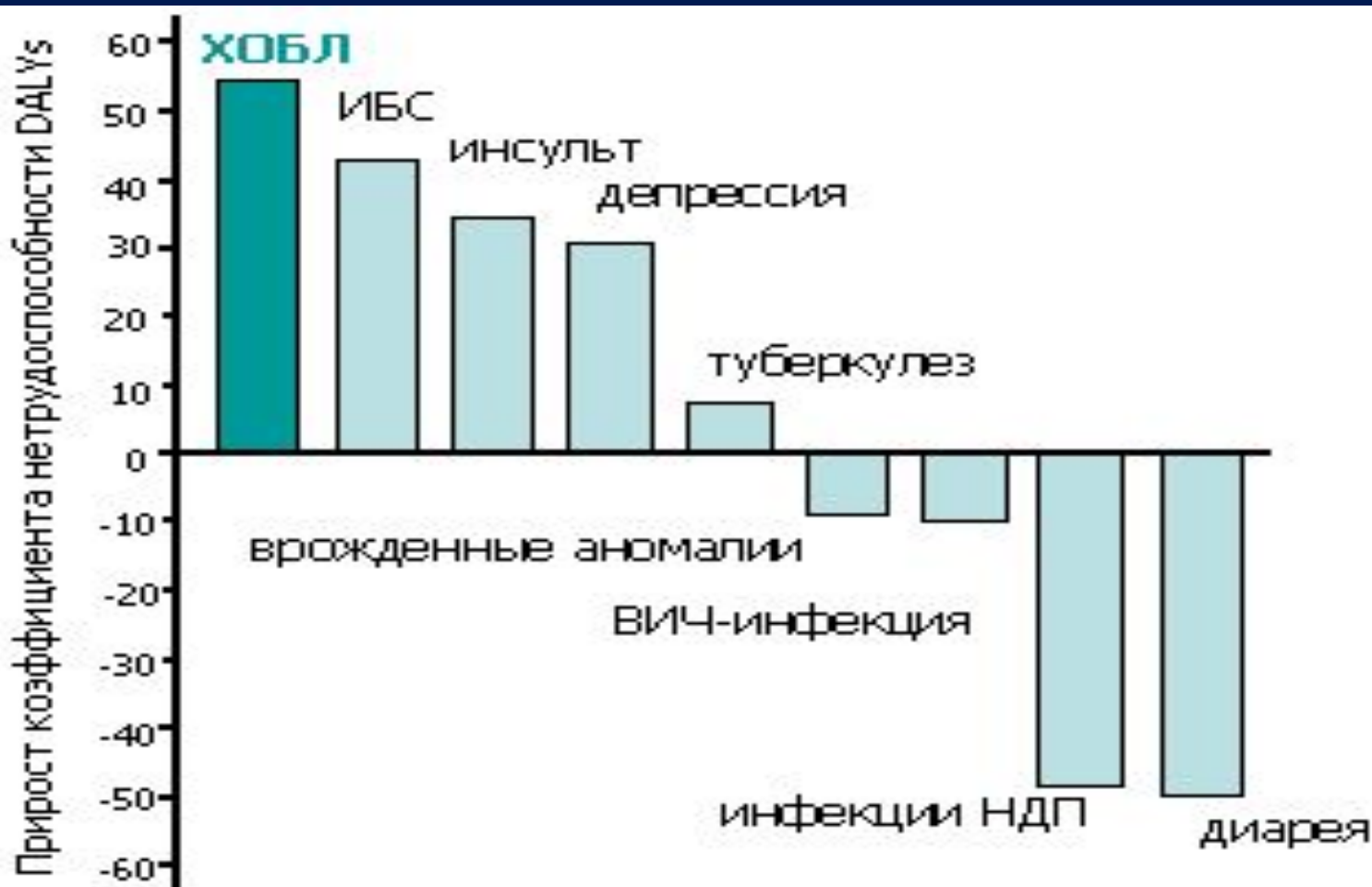


ХОБЛ – наиболее частая причина легочного сердца

- ✓ продолжительный кашель,
- ✓ продукция мокроты,
- ✓ одышка, усиливающаяся при прогрессировании заболевания

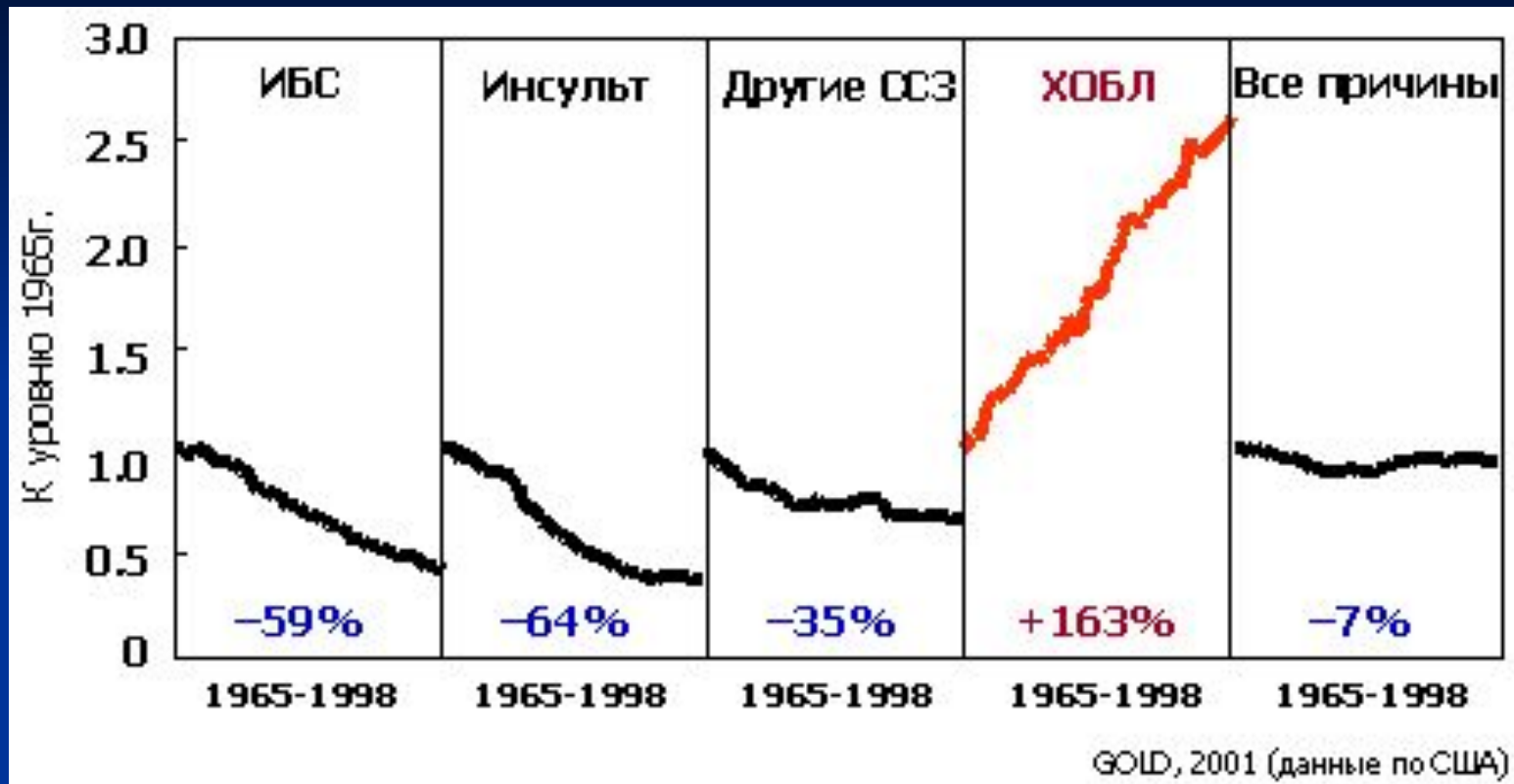
В терминальной стадии: дыхательная недостаточность и декомпенсированное легочное сердце.

Динамика ведущих причин нетрудоспособности в мире к 2020г. (данные ВОЗ)



Murray & Lopez, 1996

Смертность от ХОБЛ

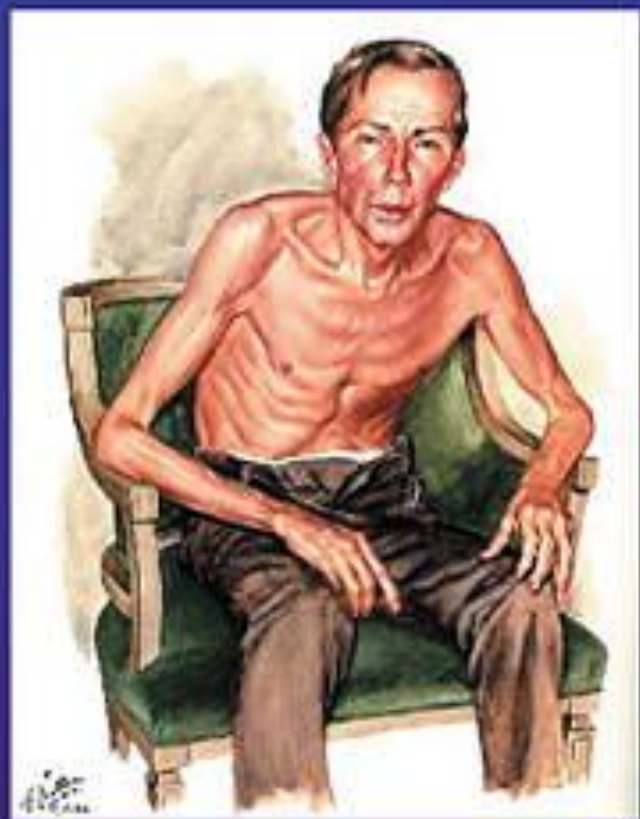


Смертность от ХОБЛ постоянно растет, и по прогнозам ВОЗ 2020 году ХОБЛ будет занимать 5 место (в 1992 г. - 12-ое) среди всех причин смертности (ХОБЛ будут опережать только инсульт, инфаркт, диабет и травмы). Ожидается, что рост распространенности курения в мире продолжится, в результате чего к 2030 году смертность от ХОБЛ удвоится.

Механизмы обструкции при ХОБЛ

- Мокрота – улучшение после дренирования (утренний продуктивный кашель) (*модуляторы мокроты*)
- Отек – утренний непродуктивный кашель (*холинолитики, адреномиметики*)
- Спазм – приступы удушья без мокроты (астма) (*бета-агонисты, гормоны*)
- **Обструкция структурная – «захлопывания альвеол» (эмфизема)**

Эмфизематозный тип
больного ХОБЛ



«Розовые пыхтельщики»

Бронхитический тип
больного ХОБЛ



«Синие отечники»

Типы ХОБЛ

Симптом	Бронхи- тический	Эмфизематозный
Доминирующий симптом	Кашель > одышки	Одышка > кашля
Гипер- вентиляция	Не выражена	Выражена
Цвет кожи	Цианоз	Розово-серый
Кашель	С мокротой, возникает до одышки	Без мокроты, возникает после одышки
Ро-грамма	Пневмо- склероз	Эмфизема

Типы ХОБЛ

Симптом	Бронхитический	Эмфизематозный
Легочное сердце	В среднем возрасте	В пожилом возрасте
Полицитемия	Выражена	Не характерна
Отеки	Есть	Нет
Кахексия	Не характерна	Часто бывает
Функциональные нарушения	Прогрессирование ДН и СН	Преобладание ДН

Типы ХОБЛ (функциональные пробы)

Симптом	Бронхитический	Эмфизематозный
Скорость выдоха (ОФВ1 или ПСВ)	Снижена	Снижена
Эластичность легких ($\Delta V/\Delta P$)	Норма или несколько снижена	Значительно снижена
Легочные объемы (ОО или отношение ОО/ОЕЛ)	Небольшое перераздувание легких	Значительное перераздувание легких

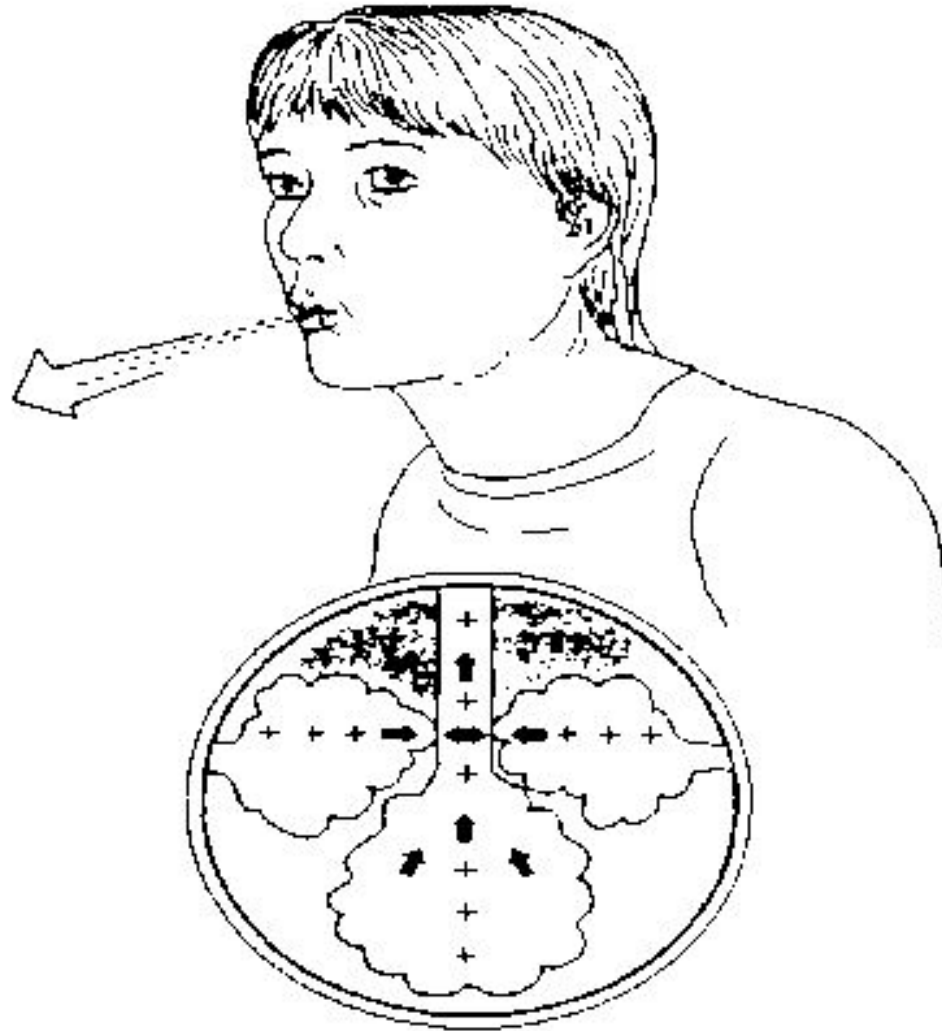
Типы ХОБЛ (газообмен)

Симптом	Бронхитический	Эмфизематозный
Гематокрит	Повышен (50-55%)	Нормальный (35-45%)
Содержание O₂ в артериальной крови (PaO₂)	Резко снижено (45-60 мм рт.ст.)	Несколько снижено (60-75 мм рт.ст.)
Содержание CO₂ в артериальной крови (PaCO₂)	Повышено (50-60 мм рт.ст.)	Низкое или нормальное (35-40 мм рт.ст.)
Диффузионная способность легких	Нормальная или несколько снижена	Значительно снижена

Типы ХОБЛ (легочное кровообращение)

Симптом	Бронхитический	Эмфизематозный
Реакция на нагрузку	Констриктивная (спазм)	Рестриктивная (отсутствие дилатации)
Легочная гипертензия: в покое при нагрузке	Значительная Значительная	Нет или умеренная Умеренная
Легочное сердце	Часто	Редко

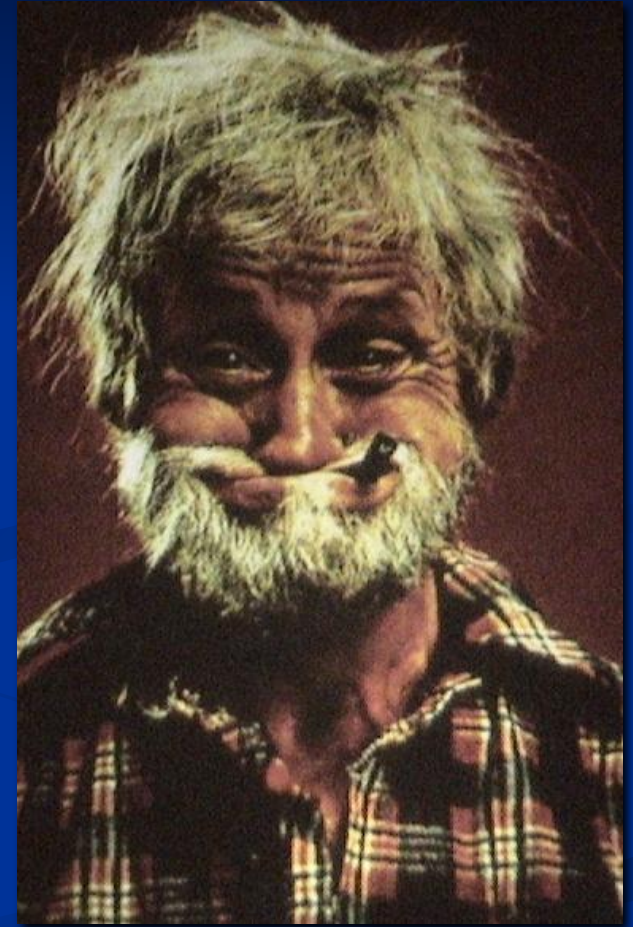
Эмфизема: дыхание через сжатые губы («pursed-lips»)



Ранняя диагностика – основа профилактики



**Объекты для ранней
диагностики**



**Запоздалая
диагностика**

ХОБЛ – наиболее частая причина легочного сердца

- ✓ продолжительный кашель,
- ✓ продукция мокроты,
- ✓ одышка, усиливающаяся при прогрессировании заболевания

В терминальной стадии: дыхательная недостаточность и декомпенсированное легочное сердце.

**ХОБЛ:
кашель,
мокрота, спазм,
воспаление.**

Механизмы развития бронхоспазма, атопии и воспаления



Блокирование ФЛП А2: механизмы действия (спазм, воспаление, реактивность)

1. Остановить воспалительный процесс;
2. Восстановление продукции слизи, и клеток ее секретирующих;
3. Предотвратить дальнейшее повреждение тканей

Фенспирид
(эриспал,
эриспирус)

ГИСТАМИН

«Защитные» клетки организма
(макрофаги, тучные клетки)

Блокирование
Гистамина и ФЛП А2

Стимулирование
производства ФЛП А2

**НОРМАЛИЗАЦИЯ
ПРОДУКЦИИ СЛИЗИ**

Фосфолипаза А2 (ФЛП А2)

Арахидоновая кислота

Циклооксигеназа

Липооксигеназа

**СТОП
ВОСПАЛЕНИЕ**

**СТОП
ПОВРЕЖДЕНИЕ**

TNF-alpha, Свободные радикалы

Фенспирид (*эриспал, эриспирус и др*) – показания к применению

- Заболевания верхних и нижних дыхательных путей
- Ларингит, трахиобронхит
- Бронхиальная астма
- Корь, коклюш, грипп
- Инфекционные заболевания дыхательных путей когда необходима терапия антибиотиками:
ХОБЛ, пневмония

Рекомендуемая доза: 80 мг 2 р/день

Стандарты лечения: фенспирид

Стандарт специализированной медицинской помощи детям при инфекционном мононуклеозе тяжелой степени тяжести

<http://www.rosminzdrav.ru/documents/6132-standart-ot-30-yanvaryaya-2013-g>

Стандарт специализированной медицинской помощи детям при кори

<http://www.rosminzdrav.ru/documents/6168-standart-ot-29-yanvaryaya-2013-g>

Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при коклюше легкой и средней степени тяжести

<http://www.rosminzdrav.ru/documents/6137-standart-ot-30-yanvaryaya-2013-g>

Стандарт специализированной медицинской помощи детям при гриппе

<http://www.rosminzdrav.ru/documents/6029-standart-ot-31-yanvaryaya-2013-g>

Стандарт первичной медико-санитарной помощи при обострении ХОБЛ

<http://www.rosminzdrav.ru/documents/6029-standart-ot-31-yanvaryaya-2013-g>

Стандарт специализированной медицинской помощи детям при хронической бактериальной инфекции

<http://www.rosminzdrav.ru/documents/5882-standart-ot-5-fevralya-2013-g>

Стандарт первичной медико-санитарной помощи при остром и хроническом синусите

<http://www.rosminzdrav.ru/documents/5946-standart-ot-5-fevralya-2013-g>

Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при острых назофарингите, ларингите, трахеите и острых инфекциях верхних дыхательных путей

<http://www.rosminzdrav.ru/documents/5855-standart-ot-6-fevralya-2013-g>

**ХОБЛ:
обострение,
антибактериальная
терапия.**

ТИПЫ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ

Клинические симптомы:

- Появление/усиление одышки
- Увеличение объема мокроты
- Увеличение ее гнойности

Тип I Присутствуют все 3 симптома

Тип II Присутствуют 2 симптома

Тип III **при наличии гнойной мокроты**

свистящее дыхание, боли в горле

антибиотик

антибиотик

ЭРИСПИРУС

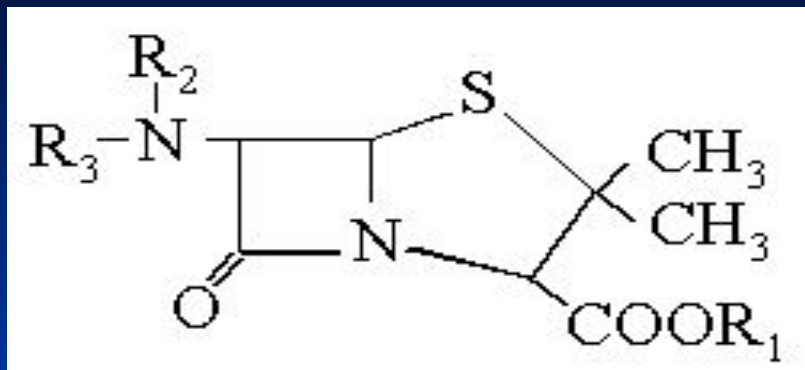
ХОБЛ и антибиотики (2017)

Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ1	Наиболее частые микроорганизмы	Выбор антибактериальных препаратов
ХОБЛ лёгкого и среднетяжёлого течения, без факторов риска	> 50%	Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Streptococcus pneumoniae Chlamydia pneumoniae Mycoplasma pneumoniae	Амоксициллин, макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефалоспорины III поколения (цефиксим и др.)
ХОБЛ лёгкого и среднетяжёлого течения, <u>с факторами риска</u>	> 50%	Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis PRSP	Амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
ХОБЛ тяжёлого течения	30–50 %	Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalia PRSP Энтеробактерии, грамотрицательные	
ХОБЛ крайне тяжёлого течения	<30%	Haemophilus influenzae PRSP Энтеробактерии, грамотрицательные P.aeruginosa**	Ципрофлоксацин и др. преп. с антисинегнойной активностью PRSP - пенициллин-резистентные Streptococcus pneumoniae

* Факторы риска: возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥2 в год)

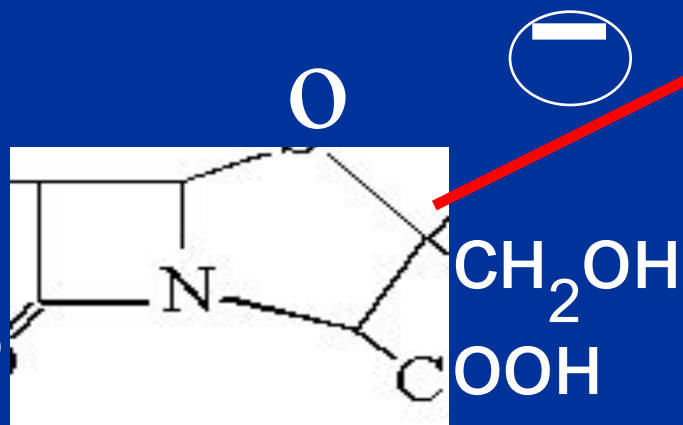
Бета-лактамые антибиотики

Бета-лактамыные антибиотики: защищенные: клавулановая к-та

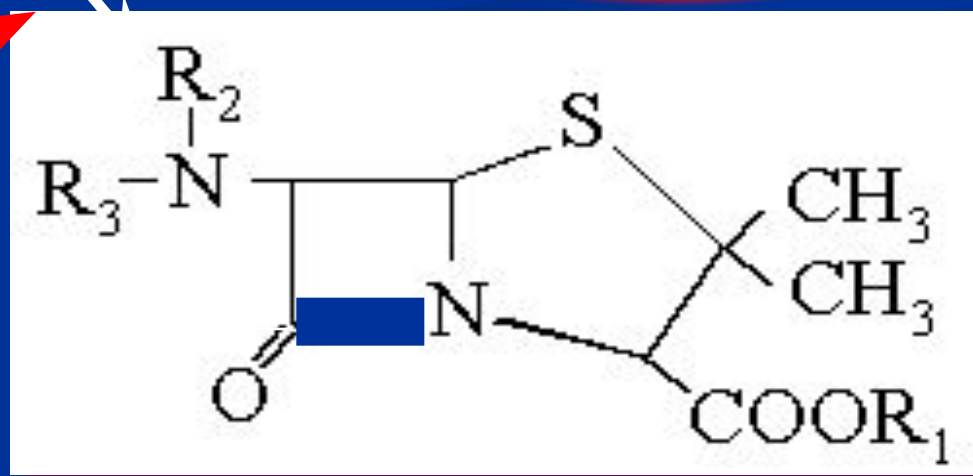


Пенициллины

β -лактамаза



Клавулановая
кислота



Бета-лактамыные антибиотики: защищенные



Режимы дозирования пероральных аминопенициллинов

	Взрослые и дети весом более 40 кг	Дети	Связь с приемом пищи
Амоксициллин	500 мг 3 раза в сутки	40-45 мг/кг/сут в 2-3 приема	Независимо
Амоксициллин/ клавуланат (амоксиклав)	500 мг* <u>3 раза в</u> сутки	40 мг/кг/сут* в 3 приема	Независимо или в начале приема пищи
	875 мг* <u>2 раза в</u> сутки	45 мг/кг/сут* в 2 приема	

* по амоксициллину



Лечение

**Практическое руководство по ЛГ
Европейского общества кардиологов (ECS)
и Европейского респираторного общества
(ERS)**

**« лечение больных ЛАГ не может
рассматриваться как простой
рецепт препаратов, а
характеризуется сложной
стратегией ... »**

Цели лечения

- Улучшение качества жизни и выживаемости
- Улучшение функционального статуса
- Увеличение 6-MWD ≥ 380 м
- Улучшение гемодинамического статуса
- Облегчение симптомов

Биомаркеры прогноза при ЛАГ

- BNP (предсердный натриуретический пептид)
- Эндотелин
- Мочевая кислота
- Тропонин

Общие мероприятия

- **Физическая активность** – строгое дозирование
- **Путешествия** – избегать гипоксию, пребывание выше 1500-2000 м, перелет самолетом без кислородной поддержки (кабина самолета = 1600-2500 м)
- **Профилактика инфекций**
- **Беременность** и роды при ЛАГ
- Уровень **гемоглобина**: лечение анемии, при эритроцитозе гематокрит > 65% - кровопускание.
- Контроль за выбором препаратов - (**НПВС, бета-блокаторы, иАПФ**)

Базисное лечение легочной гипертензии

- Кислородотерапия
- Непрямые антикоагулянты
- Гемодинамическая терапия
 - диуретики
- Сердечные гликозиды

- Антагонисты кальция
 - после положительной пробы с вазодилататором

Специфическое лечение легочной гипертензии при ЛАГ

- Антагонисты эндотелиальных рецепторов
- Простаноиды
- Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа

Антагонисты эндотелиальных рецепторов

Препараты

- Бозентан (траклир)
(блокатор А и В рецепторов)
- Амбризентан
(волибрис)
(блокатор А рецепторов)

Противопоказания

- ✓ Поражения печени
- ✓ Тератогенный эффект
- ✓ Бесплодие у мужчин?

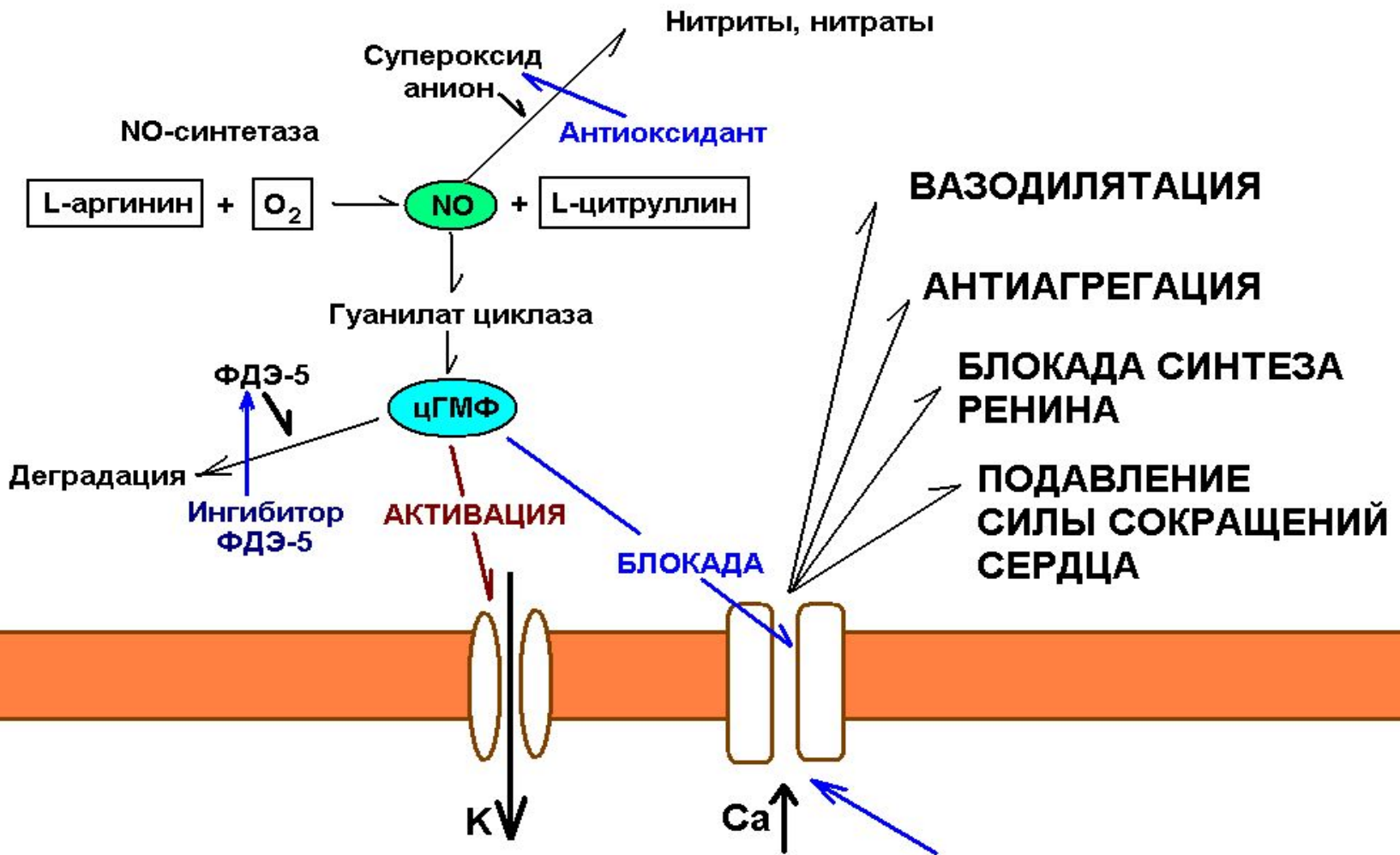
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа

Препараты

- Силденафил
*(ревацио,
виагра?)*
- Тадалафил
- Варденафил

Противопоказания

- ✓ Сочетания с нитратами
- ✓ Неблагоприятное сочетание с антагонистами кальция и варфарином



Ингибиторы ФДЭ-5
 (силденафил, тадалафил,
 варденафил)

**Блокаторы медленных
 кальцевых каналов**
 (антагонисты кальция)

Простаноиды

Препараты

- Эпопростенол *в/в*
- Трепростинил *п/к*
- Илопрост ингаляция
(вентавис)
- Берапрост внутри

Противопоказания

- ✓ Высокая стоимость оборудования и препаратов
- ✓ Риск тромбозов (в/в)

Наиболее изученные препараты

- Эпопростенол (*простаноид*)
- Силденафил (*ингибитор ФДЭ-5*)
- Бозентан (*блокатор ЭТ-рецепторов*)

Препараты для терапии ЛАГ в РФ

- Антагонисты рецепторов эндотелина – бозентан (**Траклир**)
- Простациклины – илопрост (**Вентавис**)
- Ингибиторы PDE-4 – силденафил (**Ревацио**)

Простаноиды

- Простациклин – вазодилататор и дезагрегант
- Длительное внутривенное использование простациклина способствует увеличению двухлетней выживаемости до 80% по сравнению с 33% при традиционной терапии.
- Простациклин вызывает селективную легочную вазодилатацию

Простаноиды

- **Инъекционные аналоги: эпопростенол.**

(стоимость инфузионной годичного курса терапии эпопростенолом составляет около 50 000 \$).

- **Аэрозольный аналог: илопрост.**

Повышают толерантность к физической нагрузке у пациентов с первичной ЛГ

- **Пероральный аналог: берапрост -**

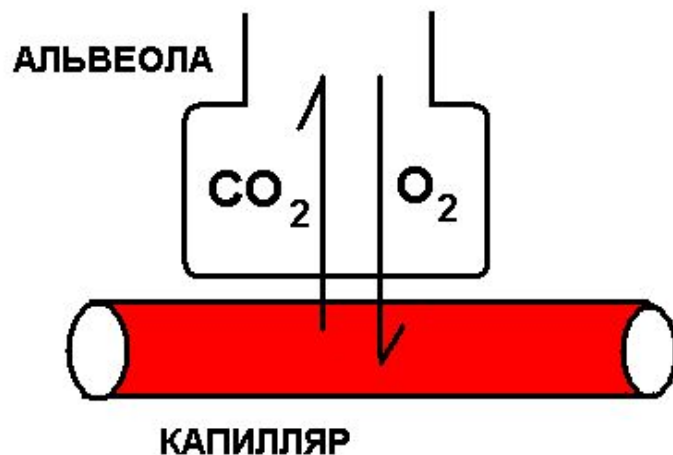
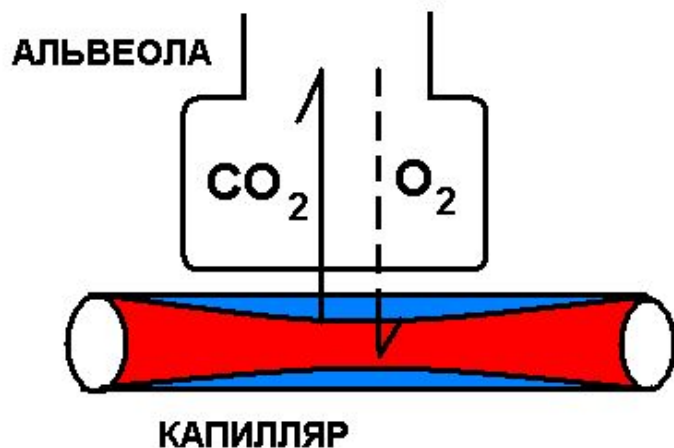
проходит клинические испытания

Кислородотерапия

Кислородотерапия

Кислородотерапия (кислородная палатка) устраняет дисбаланс между несоответствием вентиляции перфузии, обеспечивая снижение давления в ЛА

ОГРАНИЧЕНИЕ ВЕНТИЛЯЦИИ (ХОБЛ)



Кислородотерапия

- Эффективна при гипоксемии
 - увеличивается выживаемость если больной получает оксигенотерапию в течение 12 часов в сутки (лучший результат – 19 часов)
- При умеренной гипоксемии ($P_{aO_2} > 55\%$) выживаемость не меняется.
- Показания для оксигенотерапии:
 - $P_{aO_2} < 55\%$, гематокрит $> 55\%$, P -pulmonale на ЭКГ и системные отеки

Антагонисты кальция

Гемодинамическая терапия: антагонисты кальция

Позитивные факторы

- Снижение давления в легочной артерии

Негативные факторы

- Устранение констрикции сосудов при недостаточном поступлении кислорода (гипоксия)
- Снижение системного АД
- Малая эффективность верапамила

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

Группа (Специфичность)	Первое поколение	Второе поколение		Третье поколение
		IIa	IIb	
Дигидропиридины (Артерии > Миокард)	<u>Нифедипин</u> (кордафлекс, адалат, кордафен, коринфар).	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Исрадипин SRO	Бенидипин Фелодипин Исрадипин Нилвадипин Нимодипин Нитрендипин	<u>Амлодипин</u> (норваск, кардилопин, амловас)
Бензотиазепины (Артерии = Миокард)	<u>Дилтиазем</u>	Дилтиазем SR	Клентиазем	
Фенилалкиламины (Артерии < Миокард)	<u>Верапамил</u>	Верапамил SR	Анипамил Галлопамил	

Антагонисты кальция: рекомендуемые препараты

- Дилтиазем до 240-720 мг/сутки
- Дигидроперидины
 - нифедипин-ретард до 120-240 мг/сутки
 - амлодипины ?

После положительной пробы:

- с 30 мг нифедипина-ретард 2 раза в день
- с 60 мг дилтиазема 60 мг 3 раза в день

Ограничения: гипотензия, отеки

Ингибиторы АПФ и сартаны

Ингибиторы АПФ

- Место иАПФ в лечении ЛС не ясно (ЛГ существенно не снижают, в больших дозах при ХОБЛ падает АД)
- Позитивное свойство иАПФ: подавление эритропоэза и снижение гематокрита

Сартаны

- Сартаны лучше переносятся
- Меньше снижают периферическое АД
- Лозартан при лечении в течение года в дозе 50 мг эффективно снижал ЛГ при ХОБЛ при транстрикуспидальном градиенте более 40 мм рт.ст. (на 16%).

Верошпирон

Блокатор альдостероновых рецепторов

- Спиролактон блокирует фиброз в сердце, в легких, сохраняет калий в клетке
- При ЛС снижает смертность и госпитализацию
- Верошпирон:
 - без выраженной гипоксемии – 25-50 мг в сутки,
 - при декомпенсации 100-200 мг в сутки

Диуретики

Гемодинамическая терапия: диуретики

Позитивные факторы

- Уменьшение преднагрузки
- Снижение давления в легочной артерии

Негативные факторы

- Увеличение вязкости крови при полицитемии
- Гипокалиемия

Свойства диуретиков

Тиазидные диуретики

- гипотиазид - 12,5 мг
- индапамид (арифон-ретард) – улучшение почечного кровотока

Петлевые диуретики

- Фуросемид – 40-80 мг
- Торасиемид (диувер, тригрим, бритомар) – 5-10 мг

Сердечные гликозиды

Инотропные средства: сердечные гликозиды

Позитивные факторы

- Увеличение сократительной способности миокарда (ЛЖ+ПЖ)
- Вместе с антагонистами кальция

Негативные факторы

- Увеличение риска передозировки на фоне гипоксии (лечение малыми дозами)

Дигоксин – $\frac{1}{2}$
таблетки 2 раза в
день

Антикоагулянты

Антикоагулянты и фибринолитическая терапия

Позитивные факторы

- Снижение риска тромбоэмболии
- Снижение риска образования тромба in situ в легочных сосудах
- Эффективно при мерцательной аритмии
- Эффективно при ТЭЛА (группа 4) и васкулярных причинах.

Негативные факторы

- Риски кровотечений

Типы ТЭЛА или легочной окклюзионной болезни *(калифорнийская классификация)*

- 1 тип (20%). Свежий тромб в магистральных ветвях ЛА.
- 2 тип (70%). Тромбов в крупных ветвях нет, утолщена интима, поражение долевых или сегментарных сосудов.
- 3 тип (10%). Поражение сегментарных и субсегментарных сосудов, повторные тромбоэмболии, часто из-за внутрисосудистых катетеров (кардиостимуляторы).
- 4 тип. Не истинная ТЭЛА, патология мелких сосудов, тромбоз *in situ*.

Точки приложения антикоагулянтов

Оральные

е

прямые
АВК ингибируют синтез
нескольких факторов
коагуляции в печени

**Антивитамин К
(варфарин и др)**

TF/V
IIa

X

IX

VIIIa

IXa

Va

AT

Xa

**Парентеральные
непрямые (гепарины)**

Ксабаны
Ривароксабан - ксарелто

Апиксабан

Эдоксабан

Бетриксабан



Фондапаринук
с

Низкомолекулярный
гепарин

Гатраны

Дабигатра
н

(прадакса)

Фибриноген

Фибрин

IIa

AT

AT

Точки приложения антикоагулянтов

Оральные

е

АВК **прямые** ингибируют синтез нескольких факторов коагуляции в печени

Ксабаны

Ривароксабан - ксарелто
Апиксабан
Эдоксабан
Бетриксабан



Антивитамины К
(варфарин и др)

TF/V
IIa

X

IX

VIIIa IXa

Va

Xa

AT

Парентеральные
непрямые (гепарины)

Фондапаринук
с

Низкомолекулярный
гепарин

Нефракционированный
гепарин

Гатраны

Дабигатран
(прадакса)

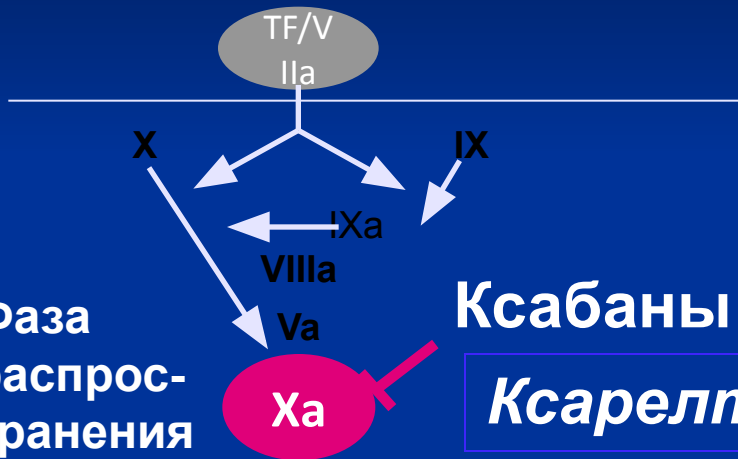
Фибриноген

IIa

Фибрин

Коагуляционный каскад

Фаза инициации



- ◆ 1 молекула фактора Xa катализирует образование 1000 молекул фактора IIa

- ◆ Ксабаны предотвращает массивный выброс тромбина – «тромбиновый взрыв»

- ◆ Тромбин участвует в поддержании первичного гемостаза и осуществления всех своих регуляторных функций (противо и про - свертывающая, противовоспалительная, плеотропная, репаративная, иммунная)

Образование фибрина

IIa

Гатраны

Прадакса

Фибриноген

Фибрин

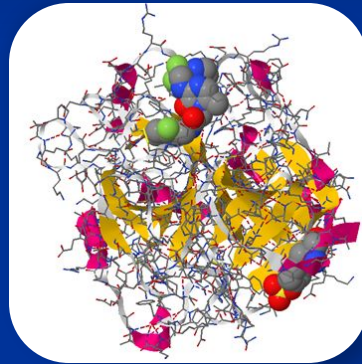
Модульная модель свертывания крови



Прадакса – регулятор тромбина (фактор II)

Антикоагуляция

- ◆ Активирует систему протеина C, S
- ◆ Стимулирует образование простаглицлина



Прокоагуляция

- ◆ Образование фибрина
- ◆ Активация тромбоцитов
- ◆ Ускорение образование тромбина
- ◆ АТИФ* активация

*активируемый тромбином ингибитор фибринолиза

Воспаление

- ◆ Экспрессия Р-селектина
- ◆ Клеточная адгезия
- ◆ Хемотаксис

Клеточная пролиферация

- ◆ Заживление ран
- ◆ Секреция фактора роста
- ◆ Ангиогенез, пролиферация фибробластов, миоцитов

Есть ли идеальный препарат?

	Варфарин	Ксарелто	Апиксабан	Прадакса
Эффективность	+	+	+	+
Контроль лабораторный	да	нет	нет	нет
Кратность приема в день	1	1	2	2
Контроль СКФ	нет	нет	нет	да
Снижение риска ИМ, показан при ОКС (?)	нет	да	нет	нет

Антикоагулянты: фармакоэкономика



Название	Доза и схема применения	Цена на месяц, руб	Примечание
Антивитамино К			
Варфарин	2,5-7,5 мг в сутки 1 раз в день	75 - 200	Контроль МНО
Гатраны (фактор IIa)			
Прадакса (дабигатран)	110 или 150 мг 2 раза в день	2800 - 3200	Контроль СКФ
Ксабаны (фактор Ха)			
Ксарелто (ривороксабан)	15 или 20 мг 1 раз в день	2500 - 3000	
Элквис	2,5 или 5 мг 2 раза в день	2300 -	

Антикоагулянты и фибринолитическая терапия

- Гепарин
- Прямые оральные антикоагулянты (ривароксабан - *ксарелто*)
- Антивитамины К (*варфарин*)

Кровопускание

- Гематокрит выше 60% при отсутствии эффекта от оксигенотерапии и бронходилататоров.

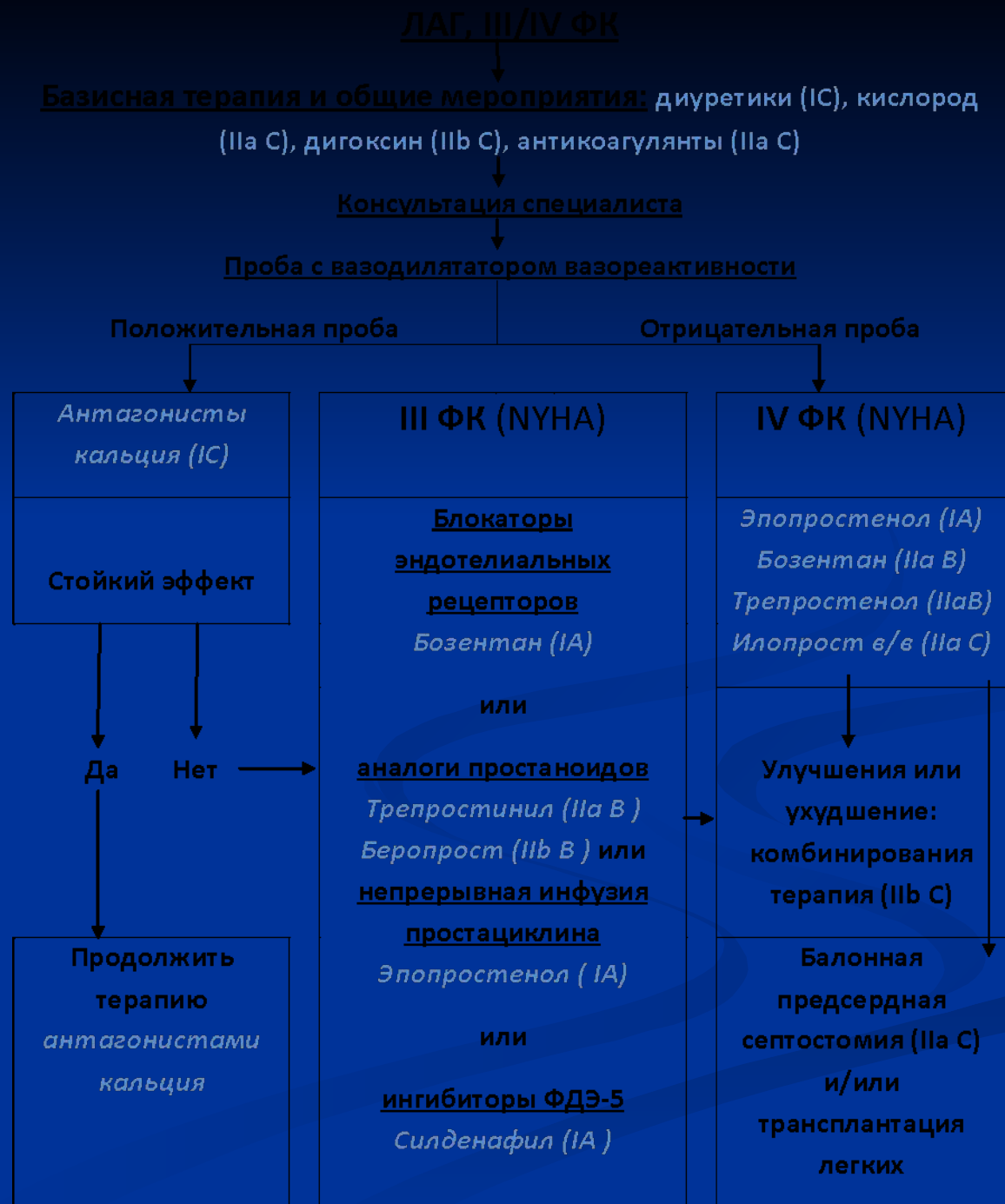
- **Цель лечения:**

 - гематокрит ниже 50%**

 - **после кровопускания ввести равную по объему 5% глюкозу или физиологический раствор.**

Для улучшения вязкости и микроциркуляции можно использовать низкомолекулярный декстран (**декстран-40**) или гидроксипроксиэтилкрахмал (**инфукол**).

Доказанный алгоритм лечения ЛАГ (2009)



Дифференцированный подход к комбинированной терапии ЛАГ у больных III-IV ФК (Ю.Н.Беленков и соавт., 2009)



Алгоритм выбора лечения: при бронхолегочной причине ЛС

1. Кислородотерапия
2. Диуретики – торасемид, индапамид
(полицитемия !)
3. Гемодинамические препараты
 - сартаны (лозартан)
 - антагонисты кальция группы амлодипина или дилтиазема.
4. Сердечные гликозиды

Алгоритм выбора лечения: при бронхолегочной причине ЛС

1. Силденафил – ингибитор ФДЭ-5 (*ревацио*)

Силденафил 50 мг 2 раза в день – снижает ЛГ и повышает PaO_2

2. Антагонисты эндотелиальных рецепторов - бозентан (*траклир*).

Снижает ЛГ, снижение годовой смертности (23% против 36% в контроле), не нарушает соотношений вентиляция-перфузия **при небольшом снижении PaO_2** .

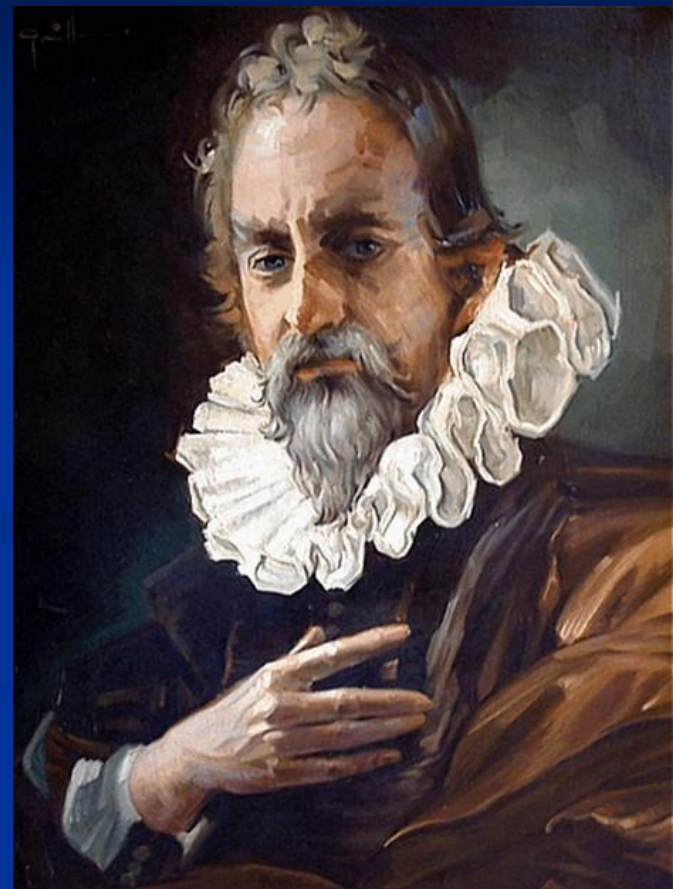
3. Простациклин. Ингаляции илопроста (*вентавис*) снижает нагрузку на ПЖ, без нарушений PaO_2 .

Алгоритм выбора лечения: васкулярной причине ЛС

1. Антикоагулянты (аспирин, клопидогрель, варфарин)
2. Гемодинамические препараты
- ингибиторы АПФ - антагонисты кальция группы амлодипина или дилтиазема.
3. Сердечные гликозиды

Мигель Сервет (1511-1553)

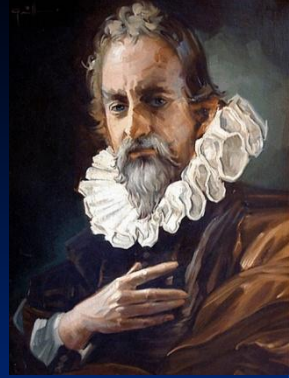
Мигель Сервет 27 октября 1553 года в Женеве был сожжен на костре вместе со своими книгами по приказу протестанского реформатора Жана Кальвина



**Спасибо
за
внимание!**



Мигель Сервет



«Связь между левым и правым желудочком осуществляется не через разделяющую их перегородку, как это принято считать (по Галену), но чудесным образом кровь направляется из правого желудочка в легкие, где она светлеет, приобретая ярко-красный цвет, а затем проходит из артерии, похожую на вену, а вену, похожую на артерию, откуда она в конце концов попадает ... в левый желудочек»

«Божественный дух» наполняющий вены и артерии – обычный воздух.

Тромбоэмболии и контрацептивы

Женщины, использующие КОК второго поколения (левоноргестрел, норэтистерон и норгестимат), в 2,5 раза чаще страдают ВТЭ по сравнению с пациентками, не принимающими пероральные контрацептивы.

КОК последнего поколения (дроспиренон, дезогестрел, гестоден и ципротерон) повышают вероятность развития ВТЭ в 4 раза. Риск ВТЭ на фоне современных контрацептивов в 1,5-1,8 раза выше, чем при приёме препаратов предыдущего поколения.

При беременности риск развития ВТЭ повышается в 10.

BMJ 2015;350:h2135