

Л.Ф. Коноплева, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Хроническая правожелудочковая сердечная недостаточность: патогенез, клиническое течение и лечение

Продолжение. Начало в № 3-4

Патогенез правожелудочковой сердечной недостаточности при легочной артериальной гипертензии

По современным представлениям, ЛАГ — это неоднородная по этиологии и патогенезу группа клинических синдромов, которые характеризуются прогрессирующим повышением ЛСС, приводящим к развитию ПЖ недостаточности.

Согласно классификации (ВОЗ, 2009), в группу заболеваний, сопровождающихся ЛАГ входят:

1. Идиопатическая (ИЛАГ).
2. Наследственная ЛАГ.
3. Индуцированная лекарствами или токсинами (анарексанты).
4. Ассоциированная с:
 - 4.1 заболеваниями соединительной ткани;
 - 4.2 ВИЧ-инфекцией;
 - 4.3 портальной гипертензией;
 - 4.4 врожденными пороками сердца (ВПС) с системно-легочными шунтами (ДМПП, ДМЖП, ОАП);
 - 4.5 шistosомозом;
 - 4.6 хронической гемолитической анемией.

В понятие ХЛС до настоящего времени включаются 1, 2, 3 формы, а также хроническая посттромбоэмболическая ЛГ (ПТЭЛГ), которые представляют так называемую сосудистую форму ХЛС.

Точные патогенетические механизмы ЛАГ до конца неизвестны, однако в настоящее время не вызывает сомнения, что ЛАГ представляет группу клинических синдромов с разной этиологией, в патогенезе которых принимают участие общие биохимические процессы и типы клеток. Повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) связано с несколькими механизмами, включая вазоконстрикцию, обструктивное ремоделирование стенки легочных сосудов, воспаление и тромбоз, что приводит к повышению легочно-сосудистого сопротивления и ЛГ.

В настоящее время считается, что основным патогенетическим механизмом ЛАГ является нарушение эндотелиальной функции сосудов легких, в результате чего нарушается равновесие между вазоконстрикторными и вазодилаторными факторами, тромбогенными и антикоагулянтными, между митогенными и антимитогенными, про- и противовоспалительными факторами, что приводит к легочной вазоконстрикции, тромбообразованию и пролиферации гладкомышечных и эндотелиальных клеток, являющихся основой обструктивных поражений легочного русла. По мере увеличения ЛСС увеличивается гипертрофия ПЖ. Толщина свободной стенки ПЖ может достигать 2,2 см. Позднее развивается прогрессирующая дисфункция ПЖ, которая характеризуется снижением сердечного выброса и повышением давления в правых отделах сердца, что вызывает тяжелую СН. Одновременно происходит снижение диастолической податливости камер сердца, уменьшается эффективность механизма Франка-Старлинга вследствие ригидности и неподатливости стенки желудочков, развивается диастолическая дисфункция миокарда ПЖ (Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В., 2003). Значительный интерес представляет вопрос о межжелудочковом взаимодействии при ПЖСН. Дилатированный ПЖ механически сжимает ЛЖ. Это вызывает нарушение диастолического наполнения ЛЖ и как следствие, уменьшение ударного объема крови, что снижает перфузию органов и усиливает нейрогуморальную

активацию, которая играет важную роль в патогенезе СН.

Диагностика ПЖСН при ЛАГ

При опросе больного с подозрением на ЛАГ особое внимание следует обратить на возможность приема лекарственных препаратов, в том числе анорексигенных средств — амфетаминов, кокаина и др.; также необходимо учитывать различные заболевания, которые считаются факторами риска развития ЛАГ. Согласно нашим исследованиям, частота симптомов, позволяющих предполагать наличие ЛАГ до появления периферических отеков, включают одышку при физической нагрузке, повышенную утомляемость или слабость, боли в грудной клетке и обмороки (или полубморочные состояния). Это жалобы, связанные с основным заболеванием — ЛАГ, а не с ПЖСН. Все эти симптомы неспецифичны и должны оцениваться в комплексе с данными анамнеза и результатами инструментальных исследований. Более углубленному обследованию (СКТ, катетеризация правых отделов сердца и ЛА, вентрикулоартериография) подлежат также пациенты с отклонениями по результатам ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) или ЭхоКГ, проведенным больным по разным поводам, у которых были выявлены признаки гипертрофии ПЖ.

Декомпенсация ПЖ в результате ЛАГ проявляется классической симптоматикой застойной СН: набухание шейных вен, истинное увеличение печени, ее болезненность, отеки сначала нижних конечностей, затем полостные, вплоть до анасарки. Кроме того определяются расширение границ сердца вправо, акцент II тона над ЛА, эпигастральная пульсация ПЖ, правожелудочковый протодиастолический ритм галопа, систолический шум регургитации вследствие относительной недостаточности трехстворчатого клапана. Следует особо отметить, что при ЛАГ эта симптоматика появляется и прогрессирует без предшествующей левожелудочковой СН (кардиальная астма), как это обычно характерно для больных ИБС, артериальной гипертензией, кардиомиопатиями, митральными и аортальными пороками сердца. Для выявления ПЖ недостаточности вследствие ЛАГ используют рентгенографию и трансторакальную ЭхоКГ.

Рентгенография органов грудной клетки позволяет оценить состояние паренхимы легких и определить размеры камер сердца, особенно ПЖ. Она помогает в диагностике легочной венозной гипертензии, вызванной поражением левых отделов сердца, а также фиброза и эмфиземы легких. Увеличение размеров ПЖ из-за ЛАГ сопровождается увеличением путей оттока, наблюдается выбухание ствола легочной артерии (преимущественно в правой передней косой проекции). В то же время у 6% больных с ЛАГ, включенных в Регистр США, при рентгенографии ОГК патологические изменения не обнаруживаются. Допплер-ЭхоКГ является незаменимой в диагностике ПЖСН при ЛАГ. Она также помогает в диагностике заболеваний левой половины сердца, клапанных пороков сердца и врожденных пороков сердца со сбросом крови слева направо. У больных с ИЛГ, включенных в Регистр США, при проведении ЭхоКГ определялись дилатация ПЖ (75%), парадоксальное движение МЖП (59%) и частичное прикрытие легочного клапана в систолу (60%). Выявляются высокие цифры систолического давления в легочной артерии (СДЛА), по нашим данным,

в 5 раз выше нормы. Конечнодиастолический размер ЛЖ остается нормальным или уменьшенным, обратно пропорционален ЛСС, т.е. недостаточное наполнение ЛЖ в диастолу отражает тяжесть поражения легочного русла, хотя для диагностики ЛАГ все больше используют МРТ, которая превосходит ЭхоКГ в плане количественного анализа функции ПЖ и массы миокарда, для чего МРТ считают золотым стандартом.

В ряде исследований было показано, что у больных с ЛАГ, гемодинамическая перегрузка ПЖ коррелирует с плазменной концентрацией как предсердного, так и мозгового натрийуретического пептида. Повышение концентрации в крови NT-proBNP в последовательных измерениях отображает прогрессирование дилатации ПЖ и ухудшение систолической дисфункции, а потому его следует считать признаком правожелудочковой СН.

Перфузионная сцинтиграфия применяется для исключения хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЛГ), при которой чувствительность метода очень высока. Спиральная КТ грудной клетки используется для верификации ХТЛГ в сегментарных артериях (чувствительность 65-70%). Оклюзию субсегментарных ЛА невозможно подтвердить достоверно. Мозгичная перфузия является патогномоничной для ХТЛГ. Для диагностики ЛАГ или для исключения ХТЛГ в настоящее время уже не обязательна легочная ангиография.

Однако катетеризация правых отделов сердца и ЛА остается золотым стандартом оценки систолической и диастолической функции ПЖ и, следовательно, ПЖСН. В этих случаях наибольшее значение имеют давление в правом предсердии и сердечный индекс.

В настоящее время для оценки физической работоспособности при всех формах ХЛС применяется тест 6-минутной ходьбы. Дистанция безболевого ходьбы менее 330 м указывает на плохой прогноз при ХЛС сосудистого генеза.

Развитие ХТЛГ вследствие одного или повторных эпизодов ТЭЛА наблюдается по разным данным от 3,8 до 11%. А так как ТЭЛА является распространенной патологией (по данным Европейского общества кардиологов (ESC, 2007), частота госпитализаций больных ТЭЛА составляет 60-100 тыс. в год, то такие пациенты встречаются наиболее часто среди ХЛС сосудистого генеза. Диагностика ХТЛГ представляет трудности, ее распознают чаще всего на стадии выраженной ПЖСН. Диагноз ХТЛГ базируется на тех же клинических и инструментальных данных, что и другие формы ЛАГ при СДЛА более 25 мм рт. ст. и давлении заклинивания менее 15 мм рт. ст. с учетом факторов риска ТЭЛА и наличия множественных хронических окклюзивных тромбозов в артериях легких, выявленных при перфузионном сканировании легких и/или СКТ, МРТ, ангиографии сосудов легких.

При сравнении данных обследования пациентов с больными ХЛС бронхолегочного и сосудистого генеза и ПЖ недостаточностью видны четкие отличия этих форм (табл.).

Как видно из таблицы, несмотря на большую частоту признаков системного венозного застоя и наличие легочной недостаточности у больных ХЛС бронхолегочного генеза, по сравнению с больными



Л.Ф. Коноплева

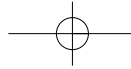


Таблица. Сравнительная частота клинических признаков ХЛС и ПЖ недостаточности при бронхолегочной и сосудистой форме

Показатель	ПЖСН вследствие ЛАГ (n=40)		ПЖ и ХЛС вследствие ХОЗЛ (n=40)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Одышка при незначительной физической нагрузке	40	100,0	40	100,0	p>0,05
Одышка в покое	6	15,0	6	15,0	p>0,05
Слабость	40	100,0	40	100	p>0,05
Сердцебиение	33	82,5	24	60,0	p<0,05
Головокружение	30	75,0	8	20,0	p<0,001
Акроцианоз	20	50,0	13	32,5	p>0,05
Набухание шейных вен	24	60,0	32	80,0	p<0,05
Положительный венный пульс	23	57,5	3	7,5	p<0,001
Акцент II тона над легочной артерией	38	95,0	9	22,5	p<0,001
Систолический шум регургитации на ТК	36	90,0	5	12,5	p<0,001
Увеличение печени	26	65,0	33	82,5	p<0,05
в том числе значительное (>5 см)	14	35,0	17	42,5	p>0,05
Периферические отеки 6-мин ходьба, м	21 318,6±45 4	52,5	25 494,7±52 6	62,5	p>0,05 p<0,05

Примечание: p – достоверность отличий между группами ИЛАГ и ХОЗЛ.

ПЖСН вследствие ЛАГ, первые были более функционально сохранены, о чем свидетельствовало большее расстояние 6-минутной ходьбы у них в сравнении с больными ИЛАГ (на 55,3%, p<0,05). Это подтверждает, что в основе клинических проявлений ХЛС у больных ХОЗЛ лежит как кардиальная дисфункция, так и внесердечные факторы, прежде всего повышенное внутригрудное давление. Основным же отличием этих состояний является различный уровень СДЛА, что обуславливает различные морфофункциональные изменения сердца, и, соответственно, разный патогенез застоя по большому кругу кровообращения: вследствие сердечной (миокардиальной) недостаточности при ЛАГ и комплекса сердечных и внесердечных нарушений при ХОЗЛ.

Описанные отличия позволяют нам еще раз заявить, что на сегодняшний день целесообразно обсудить вопрос об исключении сосудистых форм из группы заболеваний, очерченных как ХЛС. Разность в патогенезе, клиническом течении и, самое главное, в терапии этих форм ХЛС не позволяет рассматривать их как варианты одного синдрома.

Лечение ПЖСН при легочной артериальной гипертензии

Подходы к лечению больных с ПЖСН вследствие ИЛАГ и ассоциированных форм ЛАГ существенно отличаются от таковых у больных ХЛС вследствие ХОЗЛ. Лечение ПЖСН при ЛАГ, кроме общих мероприятий, симптоматической терапии ПЖСН, включает вазодилаторы для снижения давления в ЛА. Кроме известных рекомендаций (отказ от курения, избегание значительной физической нагрузки и т.д.) необходимо избегать беременности, так как материнская смертность при таком диагнозе достигает 30-50%.

Симптоматическая терапия ПЖСН при ХЛС сосудистого генеза

Целесообразность использования диуретиков при ПЖ недостаточности не вызывает сомнений. Для применения непрямых антикоагулянтов имеется достаточная доказательная база. Целевые значения МНО при их назначении (чаще всего варфарина) для европейских стран рекомендуются в пределах 2,0-3,0. Длительная оксигенотерапия не показана больным ЛАГ. Убедительные данные в ее пользу, в отличие от больных ХЛС бронхолегочного генеза, не получены. Исключение составляют больные с тяжелой ПЖ недостаточностью и гипоксией в покое (SaO₂ равно или менее 88%).

Специфические лекарственные препараты (вазодилаторы) для лечения больных ЛАГ и ПЖСН

На сегодняшний день длительная терапия антагонистами кальция рекомендуется только тем больным, у которых СДЛА и ЛСС снижаются в ответ на острую лекарственную пробу с вазодилаторами, которые проводят при катетеризации ЛА и правых отделов сердца в условиях палаты интенсивной терапии) не менее чем на 20%, в то время как сердечный выброс не изменяется или увеличивается. Известно, что только 10-15% больных ЛАГ дают положительный ответ. Применение антагонистов кальция противопоказано у больных с ЛАГ при ФВ ЛЖ менее 40%. Для длительной терапии больных с ЛАГ наиболее часто используют нифедипин (до 120-240 мг/сут) или дилтиазем (до 240-720 мг/сут). Начальная доза нифедипина ретард составляет 30 мг 2 раза в день, дилтиазема 60 мг 3 раза в день, амлодипина – 2,5 мг 1 раз в день. В течение нескольких недель дозу антагонистов кальция повышают до максимально переносимой под контролем АД, частоты пульса и признаков ПЖСН.

Из протаноидов в Украине зарегистрированы и применяются илопрост для внутривенного введения и илопрост для ингаляций. Особенностью этой группы препаратов является сочетание вазодилатирующего действия на легочно-артериальное русло с антипролиферативным и антикоагулянтным. Илопрост (стабильный аналог простагландина) вводится с помощью инфузионного насоса в вену начиная со скорости 0,5 нг/кг/мин (в первый день) и постепенным увеличением скорости введения до 2,0 нг/кг/мин. Длительность каждой инфузии около 6 часов, длительность лечения – до 4 недель. После ингаляции илопроста СДЛА снижается на 10-20% по сравнению с исходным уровнем, причем эффект сохраняется в течение 40-60 мин. Из-за кратковременного действия требуются частые ингаляции (от 6 до 12 в день), что очень неудобно для больных. По данным многоцентрового исследования (AIR) пациенты с ЛАГ и ХТЭЛГ получали ингаляционный илопрост через небулайзер 6-9 раз в день по 2,5-5 мкг/ингаляции (в среднем 30 мкг/сут) в сравнении с плацебо. Показано увеличение физической активности, уменьшение симптоматики, ЛСС и улучшение клинических исходов. Длительность лечения не оговаривается, однако есть указания на открытое неконтролируемое исследование (Ноерг, 2000), в котором 24 больных с ЛАГ получали ингаляционный илопрост (100-150 мкг/сут) в течение не менее года. При этом отмечено увеличение расстояния 6-минутной ходьбы на 85 м, снижение СДЛА

в среднем на 7 мм рт. ст. и увеличение индекса СВ на 0,6 л/мин/м².

Простагландин E₁ – еще один вазодилатирующий простагландин, который, как и простагландин, вызывает расширение легочных артерий и значительно уменьшает ЛСС. Простагландин E₁ широко используется в кардиохирургической практике для снижения повышенного ЛСС и лечения ПЖ недостаточности у больных с врожденными пороками сердца (до операции и после). Несмотря на большую избирательность действия (по сравнению с простагландином) простагландин E₁ не используется при лечении ЛАГ. Добавление простагландинов к стандартной терапии, обычно включавшей высокие дозы антагонистов кальция, позволяет значительно увеличить продолжительность жизни больных с разными формами ЛАГ и ПЖ недостаточностью, улучшить их толерантность к физической нагрузке.

В настоящее время доступными для лечения больных ЛАГ являются три селективных ингибитора ФДЭ 5 типа – силденафил, тадалафил и варденафил. FDA США рекомендовало использовать при лечении ЛАГ силденафил в дозе 20 мг 3 раза в день на основании проведенных многоцентровых исследований SUPER-1 и SUPER-2. Основным ограничением при использовании ингибиторов ФДЭ 5 типа является недопустимость их совместного применения с нитроvasодилаторами, включая нитроглицерин, которое приводит к значительному усилению сосудорасширяющего действия нитроvasодилаторов, что проявляется развитием резкой гипотонии вплоть до смерти больного.

Комбинированная терапия широко вошла в практику западных центров, специализирующихся на лечении ЛАГ, в том числе с признаками СН. Опубликовано много сообщений о том, что разные комбинации этих препаратов позволяют добиться лучшего эффекта и хорошо переносятся больными. Комбинированная терапия рекомендуется пациентам с недостаточным эффектом монотерапии. В наших условиях возможны сочетания силденафила и вентависа, антагонистов кальция и силденафила, антагонистов кальция и илопроста. Естественно, суточные дозы препаратов должны быть наполовину уменьшены. Остальная терапия – дигоксин, мочегонные препараты, антикоагулянты – назначается как обычно.

Особенности лечения ПЖСН у больных с врожденными пороками сердца и синдромом Эйзенменгера (право-левый шунт) согласно современным рекомендациям 2009 года:

- использование блокаторов кальциевых каналов не рекомендуется;
- оксигенотерапия должна применяться в случаях снижения рО₂ в артериальной крови и усиления симптоматики ПЖСН;
- показана флеботомия с соответствующей заменой объема крови при наличии симптомов гипервязкости крови при гематокрите более 65%;
- антикоагулянтная терапия показана только в случаях осложнения тромбозом легочной артерии.

Хирургические методы лечения при ПЖСН вследствие ЛАГ

Хирургические методы лечения применяются у больных с тяжелой ПЖСН, у которых не удается добиться адекватного клинического ответа на фоне применения всего арсенала лекарственных средств, о которых говорилось выше. Предсердная септостомия обычно выполняется как паллиативная процедура у больных, ожидающих трансплантацию легких. При ХТЭЛГ следует обсудить показания к проведению легочной тромбоэндартерэктомии.

Радикальным способом лечения ЛАГ и ПЖСН является трансплантация легких (реже комплекса «сердце-легкие»), а при ЛАГ, ассоциированной с синдромом Эйзенменгера – комплекса «сердце-легкие».

Таким образом, следует дифференцированно подходить к лечению больных с первичной ПЖСН, учитывая, что причиной ее являются заболевания с различным патогенезом, клиникой и механизмами формирования ПЖСН.

