

СТРУКТУРА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ, ОЖИДАЮЩИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ СЕРДЦА

Пионтек А.А., Левит А.Л., Иофин А.И., Идов Э.М., Климушева Н.Ф.

Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург

Отбор реципиентов для ортотопической трансплантации сердца имеет большое значение. В 2006–2009 гг. нами проведено 26 проб на обратимость легочной гипертензии: 14 пациентам с дилатационной кардиомиопатией (11 мужчин и 3 женщины, возраст $41,1 \pm 9,3$ года) и 11 пациентам с ишемической болезнью сердца (все мужчины, возраст $50 \pm 4,9$ года). Исходное легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) составило $3,61 \pm 1,02$ и $3,59 \pm 0,98$ ед. Вуда соответственно. Всем больным была проведена инфузия альпростадил. Легочная гипертензия была необратима у 4 (28,5%) больных с дилатационной кардиомиопатией и у 2 (18%) больных с ишемической болезнью сердца. У этих больных исходное ЛСС составило $6,27 \pm 3,2$ и $5,7 \pm 2,4$ ед. Вуда соответственно. Средняя доза альпростадил, необходимая для реверса легочной гипертензии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, составила $0,054 \pm 0,027$ и $0,047 \pm 0,022$ мкг/кг/мин у пациентов с ишемической болезнью. Таким образом, применение альпростадил для фармакологической коррекции легочного сосудистого сопротивления наиболее эффективно у пациентов с умеренной легочной гипертензией по классификации Rich.

Ключевые слова: ортотопическая трансплантация сердца, ишемическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия, обратимость легочной гипертензии, альпростадил

STRUCTURE OF PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS AWAITING HEART TRANSPLANTATION

Piontek A.A., Levit A.L., Iofin A.I., Idov E.M., Klimusheva N.F.

Sverdlovsk regional clinical hospital № 1, Ekaterinburg

The selection of recipients for the orthotopic heart transplantation is of great importance. In 2006–2009 we examined 25 tests on reversibility of pulmonary hypertension, i.e. in 14 patients with dilated cardiomyopathy (DCM) (11 males and 3 females aged $41,1 \pm 9,3$) and in 11 patients with coronary artery disease (CAD) (all males aged $50 \pm 4,9$). Initial pulmonary vascular resistance (PVR) was $3,61 \pm 1,02$ and $3,59 \pm 0,98$ respectively. Alprostadil was infused to all the patients. Pulmonary hypertension was irreversible in 4 (28,5%) DCM patients and in 2 (18%) CAD patients. Initial PVR in those patients was $6,27 \pm 3,2$ and $5,7 \pm 2,4$ respectively. The average alprostadil dose necessary for the reverse of pulmonary hypertension was $0,054 \pm 0,027$ $\mu\text{g/kg/min}$ in DCM patients, and $0,047 \pm 0,022$ $\mu\text{g/kg/min}$ in CAD patients. Thus, the application of alprostadil for the pharmacological correction of pulmonary vascular resistance is most effective in patients with moderate pulmonary hypertension according to Rich classification.

Key words: orthotopic heart transplantation, coronary artery disease, dilated cardiomyopathy, reversibility of pulmonary hypertension, alprostadil.

ВВЕДЕНИЕ

Повышение качества медицинской помощи в целом и совершенствование технологий в кардиохирургии и трансплантологии привело к росту количества пациентов, которым выставлены показания

к ортотопической трансплантации сердца (ТС). Естественно, что в поле зрения оказываются потенциальные реципиенты с выраженной недостаточностью кровообращения (НК), в том числе и в стадии декомпенсации. В связи с этим достаточно высок

Статья поступила в редакцию 19.05.09 г.

Контакты: Пионтек Алексей Андреевич. Тел. +7-902-268-19-97, e-mail: kalipsol@inbox.ru

процент реципиентов с легочной гипертензией (ЛГ) разной степени тяжести.

В основе любой сердечной недостаточности лежит снижение сократительной способности левого желудочка (ЛЖ), а значит, и снижение сердечного выброса (ударного объема). В ответ на снижение сердечного выброса повышается уровень альдостерона, что приводит к задержке натрия и воды почками, увеличению объема циркулирующей крови и увеличению минутного объема кровообращения в ответ на увеличение преднагрузки по механизму Франка–Старлинга. Повышение уровней катехоламинов, ангиотензина, вазопрессина приводит к тахикардии, увеличению общего периферического сосудистого сопротивления. Постоянное хронотропное и инотропное воздействие, поддерживаемое катехоламинами, приводит к гипертрофии миокарда. Тахикардия, гипертрофия лежат в основе диастолической дисфункции ЛЖ, а увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка – дилатации, следствие этого – дальнейшее снижение сердечного выброса, ухудшение перфузии периферических тканей, циркуляторная гипоксия. При сердечной недостаточности увеличивается уровень эндотелинов, предсердного натрийуретического гормона, брадикининов и простагландинов. Считается, что от активации адренергической и ренин-ангиотензиновой систем в значительной мере зависит скорость прогрессирования сердечной недостаточности и прогноз [5, 6].

Все вышеперечисленное вызывает повышение конечно-диастолического давления и увеличение давления в легочных венах, что является основным гемодинамическим механизмом развития ЛГ. Так формируется венозная ЛГ, по мере роста конечно-диастолического давления повышенное давление передается и на прекапиллярное звено малого круга, то есть на артерии, начинается формирование артериальной ЛГ. Повышенное давление в сосудах малого круга вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток меди, что приводит к обструкции сосудов малого круга и вызывает повышение легочного сосудистого сопротивления. Следует отметить, что кроме гемодинамических механизмов формирования венозной и артериальной ЛГ не менее важен еще один механизм сужения артериол – гипоксической вазоконстрикции, в основе которой лежит рефлекс Эйлера и Лильестранда [2]. Кроме того, одним из центральных звеньев патогенеза ЛГ считают дисфункцию эндотелиоцитов, выраженную максимально в малом круге кровообращения и, как правило, отсутствующую или минимально выраженную в большом – аорте и системе ее ветвей. Особенности эндотелиальной дисфункции, ведущей к развитию легочной гипертензии, является преобладание медиаторов вазоконстрикции и тромбогенеза над

факторами, обуславливающими вазодилатацию и фибринолиз. Очевидное значение «локально-легочной» дисфункции эндотелия в повышении давления в системе малого круга кровообращения определяет успех попыток применения методов ее коррекции в лечении легочной гипертензии [3].

Особое значение имеет тщательная селекция реципиентов для ортотопической ТС с ЛГ. Абсолютным противопоказанием считается легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) более 6 Ед. Вуда [10] и транспульмональный градиент более 12 мм рт. ст. без признаков фармакологической коррекции. Это связано с тем, что исходно более слабый правый желудочек донорского органа на фоне послеоперационной сердечной недостаточности плохо адаптируется к работе против повышенного давления в малом круге, обусловленного высоким ЛСС. Поэтому одним из слагаемых успеха ортотопической ТС является соответствие возможностей донорского органа и состояние малого круга кровообращения у реципиента. Правожелудочковая дисфункция все еще составляет 50% всех сердечных осложнений и 19% всех ранних смертных случаев у пациентов после ТС [7].

На сегодняшний день в клиниках применяются различные препараты и схемы для проведения острых проб на обратимость ЛГ: нитраты, антагонисты кальция, простагландин E_1 (альпростадил), простагландин I_2 (эпопростенол, флолан), ингибиторы фосфодиэстеразы (милринон, силденафил), оксид азота. Каждый из перечисленных препаратов имеет свои достоинства и недостатки [2, 8].

Нитраты наряду с дилатацией сосудов малого круга воздействуют и на большой круг кровообращения, вызывая гипотонию. Дешевы и просты в применении. Простагландины, в частности E_1 , эффективно снижают давление в малом круге, практически не вызывают системной гипотонии, обладают коротким периодом полужизни – около 3 мин. Различные формы простагландина I_2 не уступают, а илопрост превосходит, по степени воздействия на малый круг, практически не оказывают системного воздействия, имеют ингаляционные и пероральные формы, короткий период полужизни (5–13 мин), однако не зарегистрированы на территории РФ.

Оксид азота – мощный вазодилататор сосудов малого круга, не обладающий воздействием на системную гемодинамику, с коротким периодом полужизни. Однако для его применения необходимо дополнительное оборудование.

Ингибиторы фосфодиэстеразы положительно воздействуют на малый круг, могут вызывать системную гипотонию, нередко плохо переносятся пациентами, недоступны на территории РФ. Силденафил же выпускается только в таблетированной форме.

ЦЕЛЬ

Цель настоящего исследования – оценить эффективность вазапостана (alprostadil) для фармакологической коррекции легочного сосудистого сопротивления у пациентов с ЛГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2006 года в процессе отбора пациентов в лист ожидания для ТС предложено 80 человек, из них включены в лист 35, проба на обратимость ЛГ проведена у 25 человек, в том числе у 1 повторно.

Всем пациентам проведено зондирование полостей сердца, на основании полученных данных проведен отбор нуждающихся в пробе на обратимость ЛГ. Для этого оценены: среднее давление в легочной артерии (ср. давление ЛА) и среднее артериальное давление (ср. АД), в случае если ср. давление ЛА $\geq 1/3$ ср. АД, проводилась проба на обратимость ЛГ.

В условиях ОРИТ выполняется катетеризация легочной артерии, катетеризация периферической артерии. Мониторинг обеспечивается системой Datex-Ohmeda AS/5. Непрерывно мониторируются: 2-канальная ЭКГ, АД, CVP, PAP, методом препульмональной термодилуции определяются показатели центральной гемодинамики и оценивается кислородный транспорт (табл. 1). Для оценки обратимости ЛГ применяется в/в инфузия вазапостана (alprostadil) в дозе 0,02 мкг/кг/час со ступенчатым увеличением на 0,02 мкг/кг/час каждые 10 минут до достижения эффекта [9]. Критерием эффективности считается снижение ЛСС на 50% и более от исходного или до нормальных цифр, критерием неэффективности – отсутствие положительной динамики при 2 и более измерениях на фоне возрастающей дозы вазапостана, также снижение системного ср. АД ниже 50–60 мм рт. ст., субъективное ухудшение самочувствия.

Рассмотрим 26 случаев проведения пробы на обратимость ЛГ (табл. 2).

Таблица 1

Контрольные точки и исследуемые показатели

Контрольные точки	Показатели
Исходно	Центральная гемодинамика (REF, CO, PAP, PCWP, TPG, CI, SV, SVI, SVR, PVR, SVRI, PVRI, LVSWI, RVSWI, LCWI, RCWI, RVEDVI, RVESVI) Кислородный транспорт (PaCO_2 , PaO_2 , SaO_2 , PvO_2 , SvO_2 , CaO_2 , CvO_2 , VO_2 , VO_2I , Ca-vO_2 , O_2ER , DO_2 , DO_2I , PAO_2 , AaDO_2 , CcO_2 , Qs/Qt)
1-я ступень. Инфузия вазапостана 0,02 мкг/кг/мин, 10 мин	Центральная гемодинамика
2-я ступень. Инфузия вазапостана 0,04 мкг/кг/мин, 10 мин, etc	Центральная гемодинамика
По достижении эффекта или прекращение пробы	Центральная гемодинамика, кислородный транспорт

Таблица 2

Характеристика пациентов

	ДКМП	ИБС	p
Количество случаев	14	12	
Пол (м/ж)	11 м, 3 ж	12 м	
Возраст, лет	41,1 \pm 9,3	50 \pm 4,9	
НУНА, ф. кл.	3,25 \pm 0,45	3,08 \pm 0,29	p \geq 0,05
Василенко	II А	1	4
	II В	8	8
	III	5	0
Ритм	Синусовый	13	9
	МА	2	1
	ЭКС	0	2
ИММ, г/м ²	239,7 \pm 46,84	200,6 \pm 35,24	p \leq 0,05
EF, %	22,16 \pm 6,16	24,42 \pm 8,38	p \geq 0,05

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 26 случаев проведения пробы на обратимость ЛГ, эффект был достигнут в 20 (табл. 3), а в 6 случаях ЛГ была необратима (табл. 4). Кроме того, в каждой группе был один пациент, у которого пришлось прервать пробу: в группе дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) – в связи со снижением ср. АД до 40 мм рт. ст., а в группе ишемической болезни сердца (ИБС) – в связи с интенсивными головными болями. В обоих случаях ЛГ расценена как необратимая.

Из 26 проб 14 было проведено у пациентов с ДКМП (4 случая необратимой ЛГ) и 12 – у пациентов с ИБС (2 случая необратимой ЛГ). Доза вазопростана, необходимая для реверса ЛГ, у пациентов с ДКМП составила $0,054 \pm 0,027$ и $0,047 \pm 0,022$ мкг/кг/мин у пациентов с ИБС. Доза же вазопростана использованная при попытке реверсировать ЛГ, как впоследствии было выяснено, у пациентов с необратимой ЛГ составила $0,07 \pm 0,01$ и $0,08 \pm 0,03$ мкг/кг/мин соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах сердечный индекс (CI) на фоне эффективного снижения легочного сосудистого сопротивления был значимо выше, чем исходно (на

48,8% в группе ДКМП и на 25,3% в группе ИБС). Между двумя группами достоверных различий выявлено не было.

Индекс систолического объема кровотока (SVI) на фоне снижения ЛСС в обеих группах несколько повышался (на 29,9 и 12,9% соответственно). Причем исходно этот показатель достоверно выше у пациентов с ИБС. Такая динамика этих двух показателей, отражающих систолическую функцию ЛЖ, вызвана увеличением преднагрузки ЛЖ за счет снижения ЛСС. Однако меньший прирост в группе ИБС свидетельствует о худших компенсаторных возможностях миокарда ЛЖ.

Фракция изгнания правого желудочка (REF) на фоне эффективного снижения ЛСС была немного выше исходной у больных обеих групп (на 26,2 и 15,9% соответственно). Причем у пациентов с ИБС и исходно, и по окончании пробы эти показатели достоверно выше, чем у пациентов с ДКМП. Такая динамика обусловлена улучшением преднагрузки правого желудочка (ПЖ) за счет увеличения систолической функции ЛЖ и снижения системного сосудистого сопротивления. Все это может свидетельствовать о больших резервах миокарда ПЖ у пациентов с ИБС.

Индекс системного сосудистого сопротивления (SVRI) на фоне значимого снижения ЛСС был ниже в обеих группах (на 27,2 и 20,4% соответственно), что обусловлено системным вазодилатирующим

Таблица 3

Центральная гемодинамика у пациентов с обратимой ЛГ

	ДКМП		ИБС	
	Исходно	После	Исходно	После
Количество	10		10	
CI, л/мин/м ²	$1,85 \pm 0,32$	$3,61 \pm 1,02$	$1,89 \pm 0,49$	$2,53 \pm 0,45$
SVI, мл/удар/м ²	$19,74 \pm 3,47^*$	$28,17 \pm 9,41$	$28,24 \pm 11,9^*$	$32,23 \pm 9,66$
REF, %	$9,37 \pm 4,52^{**}$	$12,7 \pm 4,57^{***}$	$15,76 \pm 6,98^{**}$	$18,73 \pm 5,98^{***}$
SVRI, дин с м ² /см ⁵	$3399,2 \pm 816,98$	$2473,3 \pm 846,4$	$3111,1 \pm 1327,7$	$2478,7 \pm 652,2$
TPG, мм рт. ст.	$12,1 \pm 2,98$	$7,5 \pm 3,1$	$14 \pm 5,37$	$8 \pm 3,62$
PVRI, дин с м ² /см ⁵	$531 \pm 160,3$	$240,1 \pm 71,9$	$533,3 \pm 208,4$	$256,6 \pm 104,6$
PVR, ед. Вуда	$3,61 \pm 1,02$	$1,625 \pm 0,48$	$3,59 \pm 0,98$	$1,63 \pm 0,65$

Примечание. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,05$; *** $p \leq 0,05$

Таблица 4

Центральная гемодинамика у пациентов с необратимой ЛГ

	ДКМП		ИБС	
	Исходно	После	Исходно	После
Количество	4		2	
CI, л/мин/м ²	$1,85 \pm 0,32$	$1,59 \pm 0,71$	$1,15 \pm 0,35$	$1,4 \pm 0,14$
SVI, мл/удар/м ²	$19,82 \pm 6,46$	$19,77 \pm 10,53$	$15,9 \pm 0,28$	$20,45 \pm 4,0$
REF, %	$11,57 \pm 2,55$	$12,6 \pm 1,89$	$7,67 \pm 0,67$	$13,85 \pm 4,31$
SVRI, дин с м ² /см ⁵	$3904,7 \pm 893,6$	$4338,25 \pm 1891,1$	$4468,5 \pm 1371,1$	$2757,2 \pm 359,9$
TPG, мм рт. ст.	$16,75 \pm 9,21$	$20,5 \pm 8,1$	$12 \pm 2,83$	$13,5 \pm 2,12$
PVRI, дин с м ² /см ⁵	$845 \pm 402,8$	$1215,5 \pm 689,3$	$773 \pm 270,1$	$762 \pm 173,9$
PVR, ед. Вуда	$6,27 \pm 3,2$	$8,75 \pm 4,21$	$5,7 \pm 2,4$	$4,85 \pm 0,78$

действием вазапростана. Достоверных различий между группами обнаружено не было.

На фоне инфузии вазапростана снизились по сравнению с исходным транспульмональный градиент (TPG) (на 38 и 42,9% соответственно) и индекс легочного сосудистого сопротивления (PVRI) (на 54,8 и 52% соответственно).

Легочное сосудистое сопротивление (PVR) в ед. Вуда тоже стало ниже (на 55 и 54,6% соответственно).

Однонаправленные изменения трех последних показателей соответствуют специфическому действию вазапростана на сосуды малого круга кровообращения и иллюстрируют его эффективность. Достоверных различий по этим показателям между группами обнаружено не было.

Центральная гемодинамика у пациентов с необратимой ЛГ имеет свои особенности. Ввиду малого количества пациентов в этой части выборки данные, скорее всего, недостоверны, однако мы хотели бы обсудить имеющиеся тенденции. Сердечный индекс (CI) на фоне инфузии вазапростана незначительно снизился по сравнению с исходным (на 14,1%) в группе ДКМП и вырос (на 17,9%) в группе ИБС. Индекс систолического объема кровотока (SVI) практически не изменился в группе ДКМП и вырос на 22,3% в группе ИБС.

Фракция изгнания ПЖ (REF) на фоне инфузии вазапростана увеличилась в обеих группах, причем больше у пациентов с ИБС (на 8,2 и 44,6% соответственно).

Индекс системного сосудистого сопротивления (SVRI) на фоне инфузии вазапростана вырос в группе ДКМП (на 10%) и снизился в группе ИБС (на 38,3%).

Транспульмональный градиент (TPG) увеличился в обеих группах (на 18,3 и 11,1% соответственно). Индекс легочного сосудистого сопротивления (PVRI) стал выше на 30,5% в группе ДКМП и практически не изменился у больных ИБС.

Легочное сосудистое сопротивление (PVR) в ед. Вуда выросло в группе ДКМП (на 28,3%) и снизилось (на 14,9%) в группе ИБС.

Таким образом, у декомпенсированных пациентов с ДКМП попытка медикаментозной дилатации сосудов малого круга приводит к компенсаторной вазоконстрикции, как по малому, так и по большому кругам кровообращения. Уменьшение преднагрузки ЛЖ снижает сердечный индекс (CI). Некоторое увеличение REF свидетельствует о работе ПЖ против возросшего сопротивления.

У тяжелых пациентов с ИБС применение высоких доз вазапростана снижает системное сосудистое сопротивление, что вызывает увеличение CI и SVI, увеличивает преднагрузку ПЖ, что вызывает увеличение REF. Однако низкая податливость сосудов ма-

лого круга препятствует увеличению преднагрузки ЛЖ и не позволяет достичь хороших результатов.

Завершая обсуждение, мы хотим отметить, что из 26 случаев ЛГ была обратима у 73,3% пациентов с ДКМП и 83,3% пациентов с ИБС, необратима в 26,7 и 16,7% соответственно. Эффективная доза вазапростана, потребовавшаяся для достижения реверса ЛГ, была достоверно выше (на 13%), чем у пациентов с ИБС. Нам удалось отследить 12-месячную летальность у обследованных пациентов, которая составила 21,4% в группе ДКМП, и 16,7% в группе ИБС. На момент написания статьи дождалась ТС по 1 пациенту из каждой группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные позволяют считать, что применение вазапростана (alprostadil) для фармакологической коррекции ЛСС наиболее эффективно у пациентов с умеренной легочной гипертензией по классификации Rich [10], однако при этом необходим инвазивный мониторинг АД, без которого можно обойтись при использовании других препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Марино П.* Интенсивная терапия. М.: ГЭОТАР-МЕД, 1998. 639 с.
2. *Мартынюк Т.В., Коносова И.Д., Чазова И.Е.* Современные подходы к медикаментозному лечению легочной гипертензии // *Consilium medicum*. Том 5. № 5. 2003.
3. *Матвиенко О.О., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е.* Современные представления о роли простагландинов в лечении больных легочной гипертензией // *Consilium medicum*. Том 6. № 2. 2004.
4. *Чазова И.Е.* Современные подходы к лечению хронического легочного сердца // *Рус. мед. журнал*. 2001. № 2. С. 83–86.
5. *Фрид М., Грайнс С.* Кардиология в таблицах и схемах. М.: Практика, 2000. 728 с.
6. *Хенсли-мл. Ф.А., Мартин Д.Е., Грэвли Г.П.* Практическая кардиоанестезиология. М., 2008. 1102 с.
7. *Bethea B.T., Yuh D.D., Conte J.V. et al.* Heart Transplantation // *Cohn LH, Edmunds LH Jr, eds. Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2003. P. 1427–1460.
8. *Maslow A.* Selective Pulmonary Vasodilators for Pulmonary Hypertension. Society of Cardiovascular Anesthesiologists. <http://www.scahq.org/sca3/newsletters/2004aug/drug2.shtml>
9. *Ramsay M.A.E.* Anesthesia Considerations in Liver Transplantation. Recent Developments in Transplantation Medicine. <http://www.centerspan.org/pubs/liver/ramsay1.htm>
10. *Rich S.* Primary pulmonary hypertension: executive summary from the world symposium-primary pulmonary hypertension. Geneva: World Health Organization 1998. www.who.int/ncd/cvd/pph.html