

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ПОРОКАХ СЕРДЦА

А.А. Клименко, Н.А. Шостак, И.В. Новиков, Н.А. Демидова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Контакты: Иван Владимирович Новиков hilfswillige@mail.ru

В современной медицинской науке легочная гипертензия является комплексной мультидисциплинарной проблемой. В настоящем обзоре обсуждается один из клинико-патофизиологических вариантов заболевания, ассоциированный с ревматической болезнью сердца. Отражены основные взгляды на патогенез, диагностику и лечение заболевания с учетом действующих клинических рекомендаций и новых научных достижений.

Ключевые слова: легочная гипертензия, ревматическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция

PRESENT VIEWS ON PULMONARY HYPERTENSION IN RHEUMATIC HEART DISEASE

A.A. Klimenko, N.A. Shostak, I.V. Novikov, N.A. Demidova

Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, Russian State Medical University, Russian Agency for Health Care, Moscow

In modern medical science, pulmonary hypertension is a complex multidisciplinary problem. The present review discusses one of its clinical and pathophysiological types, which is associated with rheumatic heart disease. It describes main ideas of the pathogenesis, diagnosis, and treatment of the disease with the current clinical recommendations and novel scientific achievements being taken into account.

Key words: pulmonary hypertension, rheumatic heart disease, endothelial dysfunction

Актуальность вопроса

Под легочной гипертензией (ЛГ) понимают патологический симптомокомплекс, в основе которого лежит повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ЛА), что приводит к развитию правожелудочковой недостаточности [1]. ЛГ — типичное осложнение ревматической болезни сердца (РБС), возникает практически у всех пациентов с клинически манифестирующим ревматическим митральным поражением и примерно у 65% больных с аортальным стенозом [2]. Несмотря на снижение распространенности РБС в развитых странах, в развивающихся странах она остается значимой проблемой. Так, в Российской Федерации (РФ) в 2006 г. ревматические пороки сердца были впервые диагностированы более чем у 10,8 тыс. больных, что оказалось почти на 20% больше по сравнению с данными 2001 г. [3–4]. При этом в РФ существуют территории с постоянно высокими показателями первичной выявляемости РБС, например Республики Ингушетия, Дагестан, Татарстан, Башкортостан, Чувашская Республика, Оренбургская область и другие, где ежегодно впервые диагностируется от 160 до 677 случаев ревматических пороков сердца [4].

Актуальность изучения ЛГ при РБС обусловлена тем, что она является ведущим фактором развития и

прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), что в дальнейшем определяет прогноз для пациента.

Впервые ЛГ как клинико-патологический синдром была описана в 1891 г. Эрнстом фон Ромбергом. С этого момента началось активное исследование данной нозологии, продолжающееся и по сей день.

Клиническая классификация

Современная диагностическая классификация ЛГ была разработана в 1998 г. на II Всемирном симпозиуме по ЛГ, проходившем во Франции. В дальнейшем она подверглась ряду модификаций. Последняя редакция данной классификации была принята на IV Всемирном симпозиуме по ЛГ, состоявшемся в 2008 г. в США [2]. В соответствии с представленными ниже данными можно заключить, что ЛГ, ассоциированную с РБС, можно отнести ко II классу.

1. Артериальная ЛГ:

- идиопатическая;
- наследственная (связанная с генетическими мутациями);
- ген *BMPR2* (bone morphogenetic protein receptor, type 2);
- ген *ALK1* (activin receptor-like kinase 1) эндотелина (в сочетании с наследственной гемор-

рагической телеангиэктазией или без таковой);

- неизвестный ген;
- индуцированная лекарственными или токсическими воздействиями;
- ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, портальной гипертензией, врожденными пороками сердца, шистосомозом, хронической гемолитической анемией, персистирующей ЛГ новорожденных.

1.1. Легочная веноокклюзионная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз.

2. ЛГ при патологии левых отделов сердца:

- обусловленная систолической дисфункцией;
- связанная с диастолической дисфункцией;
- вызванная поражением клапанного аппарата.

3. ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксией:

- хроническая обструктивная болезнь легких;
- интерстициальные заболевания легких;
- другие легочные заболевания, сопровождающиеся нарушениями функции внешнего дыхания по смешанному типу;
- обструктивное ночное апноэ;
- альвеолярная гиповентиляция;
- длительное пребывание в высокогорье;
- аномалии развития легких.

4. Хроническая посттромбозмболическая ЛГ.

5. ЛГ с неизвестным и/или мультифакториальным механизмом развития:

- гематологические нарушения — миелопролиферативные заболевания, спленэктомия;
- системные заболевания — саркоидоз, легочный гистиоцитоз X, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, легочные васкулиты;
- метаболические нарушения — болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы;
- другие заболевания — сдавление легочных вен (опухоли, фиброзирующий медиастинит), гемодиализ при хронической почечной недостаточности.

Для характеристики тяжести течения ЛГ используют функциональную классификацию, предложенную Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2003 г. для применения у пациентов с недостаточностью кровообращения [5] (табл. 1).

Среди функциональных методов оценки толерантности к физической нагрузке, использующихся при различных вариантах ЛГ, большинство авторов рекомендуют применение теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ), поскольку установлено, что дистанция, которую больной способен пройти за 6 мин, может отражать как его состояние при обследовании, так и прогноз течения заболевания [1, 2, 6].

Таблица 1. Функциональный класс (ФК) больных с ЛГ [5]

ФК	Ограничение физической активности и клинические проявления
I	Ограничений в физической активности нет. Обычная физическая нагрузка не вызывает выраженного утомления, одышки или сердцебиения
II	Умеренное ограничение физической активности. В покое какие-либо патологические симптомы отсутствуют. Обычная физическая нагрузка вызывает утомляемость, одышку или сердцебиение
III	Выраженное ограничение физической активности. Больной комфортно чувствует себя только в состоянии покоя, но малейшая физическая нагрузка вызывает утомляемость, одышку или сердцебиение
IV	Невозможность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта. Симптомы ЛГ имеют место в состоянии покоя и усиливаются при любой физической нагрузке

Патогенез

Важным звеном формирования ЛГ при РБС служит наличие дефекта клапанной структуры, так называемый первый барьер, который нагляднее всего можно рассмотреть на примере митрального стеноза (МС). При МС для изгнания крови через суженное митральное отверстие компенсаторно происходит повышение давления в полости левого предсердия (ЛП) и удлинение его систолы. При сужении митрального отверстия до 1 см² среднее давление в ЛП и легочных капиллярах составляет 15–26 мм рт. ст., а при физическом напряжении достигает 35 мм рт. ст., причем дальнейшее его увеличение может привести к развитию отека легких [7]. В течение некоторого времени гемодинамическая компенсация осуществляется за счет гипертрофии стенки ЛП и дилатации его полости, которая определяется его податливостью (compliance — комплаенс). Показано, что для ревматического МС характерно снижение комплаенса ЛП («жесткое» предсердие), что является значимым предиктором повышения давления в ЛА [8, 9]. Комплаенс ЛП важно учитывать при определении степени тяжести МС, поскольку при оценке площади митрального отверстия по времени полуспада градиента диастолического трансмитрального давления возможна недооценка тяжести стеноза именно в силу наличия низкого комплаенса [9].

Дальнейший рост давления в полости ЛП ретроградно приводит к повышению давления в легочных венах и капиллярах — развивается пассивная (венозная, посткапиллярная) ЛГ [10]. У части больных (до 28%, по данным P. Wood [11]) при увеличении давления в ЛП и легочных венах >20 мм рт. ст. возникает рефлекторное сужение мелких ЛА на прекапиллярном уровне (второй барьер), что предохраняет от переполнения кровью капиллярную сеть легких. Этот феномен носит название рефлекса Китаева. При этом резко повышается давление в ЛА, иногда даже превышая систолическое

давление в аорте [10], и развивается так называемая реактивная (диспропорциональная [2]) ЛГ. При длительном существовании ЛГ в стенках артериол малого круга кровообращения (МКК) возникают необратимые морфологические изменения, затрагивающие все слои сосудистой стенки, в результате чего происходит постепенная облитерация просвета сосудов. Гистологически при этом выявляют утолщение соединительнотканной мембраны в гематоальвеолярном барьере, увеличение содержания соединительной ткани в сосудистой стенке, гипертрофию и фиброз пре- и постальвеолярных сосудов [12, 13]. Данные изменения приводят к снижению диффузионной способности легких и дальнейшему прогрессированию ЛГ за счет развития гипоксемии. Альвеолярная гипоксия вызывает легочную вазоконстрикцию путем прямого (деполяризация гладкомышечных клеток сосудов и их сокращение) и непрямого (вазоконстрикторное действие на сосудистую стенку различных гуморальных факторов) механизмов. Основным местом расположения легочной вазоконстрикции в ответ на гипоксию являются мелкие легочные артерии и артериолы. Показано, что вазоконстрикторный эффект гипоксии усиливается при повышении давления в ЛП [14]. Постоянная гипоксия, вызывая спазм легочных сосудов, приводит к повышению ЛСС и проявляется изменениями газового состава крови [15, 16].

Хроническая гипоксемия, имеющая существенное значение в развитии ЛГ, обуславливает в свою очередь возникновение эндотелиальной дисфункции, которая у больных с поражением левых отделов сердца проявляется снижением выработки эндогенных вазодилататоров, таких как оксид азота и простациклин, в сочетании с гиперэкспрессией вазоконстрикторов — тромбоксаном A2 и эндотелином-1 (ЭТ-1) [2, 17, 18].

Длительно существующая гипоксическая вазоконстрикция и связанные с ней изменения в стенках легочных сосудов сопровождаются повышенной агрегацией тромбоцитов и образованием пристеночных тромбов, что лежит в основе развития нарушений микроциркуляции в МКК и приводит к дальнейшему стойкому повышению ЛСС [19, 20]. Повышается склонность к возникновению тромбоза *in situ* и развитию тромбоэмболических осложнений [21].

Функциональные, а затем и морфологические изменения артериол МКК создают второй барьер на пути кровотока, в результате чего увеличивается постнагрузка на правый желудочек (ПЖ) и возрастает конечное диастолическое давление в нем. В связи с этим возникают нарушение расслабления и повышение жесткости стенки ПЖ. Дальнейшее повышение давления в ПЖ приводит к формированию трикуспидальной регургитации и нарастанию давления в правом предсердии (ПП). Стенка ПЖ гипертрофируется, однако вследствие того что его компенсаторные возможности намного меньше, чем у левого желудочка (ЛЖ), в скором времени развивается

ПЖ-недостаточность. Продолжительность жизни пациентов с тяжелой ЛГ, проявляющейся одышкой в состоянии покоя, составляет от 2 до 5 лет [5, 22]. При проспективном наблюдении, проводившемся в течение нескольких (1–11) лет, показано, что прогрессирование поражения правых отделов сердца при митральных пороках в виде увеличения конечного диастолического объема ПЖ и усугубления трикуспидальной регургитации происходит независимо от уменьшения площади митрального отверстия [23].

Клиническая картина

Клинические проявления ЛГ при РБС неспецифичны и зависят от степени повышения давления в ЛА и характера основного заболевания, симптомы которого при умеренной выраженности ЛГ преобладают в клинической картине.

Классические симптомы ЛГ: одышка при физических нагрузках, утомляемость, слабость, сердцебиение, головокружение, сухой кашель, упорные боли за грудной, кровохарканье.

Наиболее частым проявлением ЛГ считается одышка. При РБС развитие этого симптома может быть обусловлено как наличием ЛГ, так и неспособностью сердца увеличивать сердечный выброс (СВ) при физических нагрузках, например при МС (фиксированный СВ). Возникновение одышки при ЛГ вызвано ограничением легочного кровотока вследствие сужения артериол и уменьшения их просвета. Это приводит к нарушению оксигенации крови, развитию альвеолярной гипоксемии и раздражению дыхательного центра. Оценку степени одышки обычно проводят двумя способами: по шкале Борга, отражающей субъективную оценку одышки пациентом (табл. 2), и шкале Medical Research Council (MRC) Dyspnea, основанной на переносимости физических нагрузок (табл. 3) [24].

Таблица 2. Шкала Борга для оценки степени тяжести одышки [36]

Степень тяжести, баллы	Описание
0	Вообще ничего
0,5	Очень-очень слабо, почти незаметно
1	Очень слабо
2	Слабо
3	Умеренно
4	В некоторой степени сильно
5–6	Сильно
7–9	Очень сильно
10	Очень-очень сильно (почти максимально)
11	Максимально выражено

Таблица 3. Оценка одышки по шкале MRC Dyspnea [36]

Степень, баллы	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка заставляет больного идти более медленно по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности
3	Тяжелая	Одышка заставляет больного делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
4	Очень тяжелая	Одышка делает невозможным для больного выход за пределы своего дома или появляется при одевании и раздевании

Появление таких признаков, как слабость и повышенная утомляемость, может быть обусловлено фиксированным СВ, снижением перфузии периферических органов и скелетных мышц на фоне ХСН, а также повышением ЛСС и ЛГ.

Возникновение головокружений и обмороков вызвано гипоксической энцефалопатией и, как правило, провоцируется нагрузкой. Предполагают также, что межжелудочковое взаимодействие, наблюдающееся при развитии тяжелой ЛГ, служит одной из возможных причин обмороков, которые возникают при физической активности и связаны с неспособностью ЛЖ осуществлять увеличение СВ в ответ на нагрузку [25].

Развитие упорных болей за грудиной и слева от нее может быть связано с перерастяжением ЛА, а также с относительной недостаточностью кровоснабжения гипертрофированного миокарда как правых, так и левых отделов сердца.

Возникновение сердцебиений у больных с РБС может быть вызвано основным заболеванием (компенсаторная тахикардия, направленная на поддержание минутного объема крови – МОК) или являться отражением пароксизмальных аритмий, наиболее часто встречающаяся из которых – фибрилляция предсердий (ФП). М.В. Солдатенко и соавт. [26] установили, что сохранение синусового ритма у больных с РБС, относящихся к III–IV ФК по классификации NYHA (New York Heart Association), свидетельствует о включении рефлекса Китаева, что может использоваться как дополнительный критерий в оценке состояния системы кровообращения, поскольку при этом ограничивается наполнение перегруженного ЛП и замедляются его дилатация и развитие связанных с ней дегенеративных изменений миокарда.

Кровохарканье является следствием разрыва легочно-бронхиальных соединений под действием венозной ЛГ. Чаще всего оно возникает у больных с увеличенным давлением в ЛП в отсутствие значительного увеличения ЛСС. Истинное кровохарканье следует отличать от кровохарканья при отеке легких, инфаркте легких, бронхите, часто диагностирующихся у больных с митральными пороками [22].

Основной аускультативный признак ЛГ – акцент II тона над ЛА либо усиление его на вдохе, которые часто сочетаются с диастолическим шумом Грэма Стилла (шум относительной недостаточности клапана ЛА), а также с мезосистолическим шумом. При тяжелой ЛГ над мечевидным отростком грудины, а иногда и на верхушке выслушивается пансистолический шум, возникающий за счет относительной недостаточности трехстворчатого клапана. Этот шум усиливается на вдохе (симптом Риверо–Корвалло) и сопровождается положительным пульсом на яремной вене. Нередко у больных с выраженной перегрузкой ПП выслушивается IV тон, при развитии ПЖ-недостаточности в ряде случаев определяется ПЖ-ритм галопа.

При проведении физикального обследования пациентов с ЛГ обычно выявляют признаки ПЖ-недостаточности (набухание шейных вен, периферические отеки, гепатомегалия).

Инструментальная диагностика ЛГ

Широко используемые в прошлом в диагностике ЛГ при РБС электрокардиографический (ЭхоКГ) и рентгенологический методы в настоящее время относятся к вспомогательным и могут рассматриваться больше в историческом, нежели практическом аспекте в силу их невысокой чувствительности и (нередко) низкой специфичности.

Согласно современным представлениям диагноз ЛГ может быть поставлен, если среднее давление в ЛА (СрДЛА) при катетеризации правых отделов сердца составляет >25 мм рт. ст. [2]. Существовавшее ранее определение ЛГ как СрДЛА >30 мм рт. ст. при физической нагрузке не нашло клинического подтверждения, так как у здоровых людей этот показатель на фоне нагрузки достигает и больших величин [2]. Для дифференциальной диагностики прекапиллярной и посткапиллярной форм ЛГ необходимо дополнительно оценить показатели давления заклинивания в легочных капиллярах – ДЗЛК, транспульмонарный градиент давления – ТГД (ТГД = СрДЛА – СрДЗЛК) и СВ (табл. 4) [2].

Из-за сложностей, возникающих при проведении диагностической катетеризации сердца, основным методом диагностики ЛГ в настоящее время является двухмерная доплеровская ЭхоКГ. В отечественном здравоохранении традиционно используют классификацию ЛГ по степени тяжести, основанную на показателе систолического давления в ЛА (СДЛА) (табл. 5) [27]. СДЛА оценивают по систолическому градиенту давления между ПЖ и ПП с учетом давления в ПП, определяемого по степени кол-

Таблица 4. Гемодинамическая классификация ЛГ [2]

ЛГ	Характеристика	Клиническая группа (согласно классификации)
Прекапиллярная	СрДЛА >25 мм рт. ст. ДЗЛК <15 мм рт. ст. СВ нормальный или снижен	1. Артериальная ЛГ 3. ЛГ при заболеваниях легких 4. Хроническая посттромбоэмболическая ЛГ 5. ЛГ с неясными или мультифакториальными механизмами развития
Посткапиллярная	СрДЛА >25 мм рт. ст. ДЗЛК >15 мм рт. ст. СВ нормальный или снижен (может быть высоким при системно-легочных шунтах, анемии, гипертиреозе и других гиперкинетических состояниях)	2. ЛГ при патологии левых отделов сердца
Пассивная (венозная)	ТГД <12 мм рт. ст.	
Реактивная (артериальная)	ТГД >12 мм рт. ст.	

Таблица 5. Классификация ЛГ по степени тяжести [27]

Степень тяжести	Показатель СДЛА, мм рт. ст.
Легкая	30–50
Средняя	50–80
Тяжелая	>80

лабирования нижней полой вены на вдохе. Предложена формула пересчета СДЛА в СрДЛА ($\text{СДЛА} \times 0,61 + 2$ мм рт. ст.) [28], однако в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ [2] подчеркнуто, что в процессе верификации ЛГ по уровню СДЛА возможно завышение показателей с ошибкой до 10 мм рт. ст.

В число дополнительных методов ЭхоКГ-обследования, применяемых у больных с РБС, входит сравнительно недавно разработанная методика тканевой доплеровской визуализации (ТДВ), позволяющая количественно оценить движение различных сегментов миокарда в различные фазы сердечного цикла. Значительным ограничением традиционной оценки диастолической функции миокарда в импульсно-волновом режиме доплер-ЭхоКГ при РБС в условиях наличия стенотического препятствия току крови является зависимость от преднагрузки; кроме того, наличие клапанной регургитации выше II степени приводит к искажению характеристик кровотока через атриовентрикулярные отверстия, что также делает применение метода некорректным [29]. ТДВ позволяет оценить клеточную релаксацию при любом уровне давления наполнения и выявить псевдонормальный тип нарушения диастолического наполнения.

Немногочисленные исследования, посвященные использованию ТДВ при РБС, дают многообещающие результаты. Ряд авторов показали, что отношение скорости волны раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е) по данным доплерографии к ранней диастолической скорости движения кольца митрального клапана

(Е') по данным ТДВ коррелирует с давлением наполнения ЛЖ и практически не зависит от частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровня пред- и постнагрузки [30, 31]. Европейское кардиологическое общество рекомендует использовать отношение Е/Е' у больных с РБС для ориентировочной оценки давления наполнения ЛЖ и выявления его диастолической дисфункции: при $\text{Е/Е}' > 15$ давление наполнения ЛЖ заведомо повышено, а при $\text{Е/Е}' < 8$ — низкое [2]. При применении методики ТДВ у больных с МС с синусовым ритмом и ФП было выявлено значимое снижение продольной систолической и диастолической функции ЛЖ по сравнению с нормальными значениями [32, 33]. Н.-К. Kim и соавт. [34] обнаружили связь между Е' митрального клапана и переносимостью физической нагрузки у пациентов с хронической митральной регургитацией.

Интегральным показателем глобальной желудочковой функции служит индекс функции миокарда (ИФМ), он же индекс Теи, представляющий собой частное от деления суммы времени изоволюмического сокращения и расслабления желудочка во время выброса ($\text{IVRT} + \text{IVCT}$)/ЕТ). При миокардиальной дисфункции происходит увеличение ИФМ вследствие изменения всех трех его временных компонентов. S. Buyukcaя и соавт. [33] выявили у больных с МС значительное повышение ИФМ ЛЖ, особенно при наличии ФП, что свидетельствует о наличии у пациентов продольной систолической дисфункции, хотя глобальная систолическая функция, определяемая по фракции выброса ЛЖ, могла оставаться нормальной. К. Ozdemir и соавт. [35] у аналогичных больных продемонстрировали корреляцию ИФМ как ЛЖ, так и ПЖ с СДЛА.

Методика проведения ТДВ в различных режимах может использоваться для оценки желудочковой асинхронии [36]. Установлено, что у пациентов с ЛГ различного генеза асинхрония миокарда ПЖ, выраженная в разнице во времени до достижения пика систолической деформации в свободной стенке ПЖ и межжелудочковой перегородке, коррелирует со степенью тяжести ЛГ и ее ФК [37, 38].

Эндотелиальная дисфункция у больных с ЛГ при РБС

Следует подробнее остановиться на маркерах ассоциированной с ЛГ эндотелиальной дисфункции. В последние годы этот вопрос привлекает к себе все большее внимание исследователей, поскольку детальное понимание патогенеза ЛГ обуславливает появление новых поколений высокоэффективных препаратов, направленных прежде всего на коррекцию эндотелиальных расстройств.

Одним из показателей, объединяющих как нарушения эндотелиальной функции, так и изменения гемостаза, служит фактор Виллебранда (ФВБ), экспрессирующийся на поверхности эндотелиальных клеток [39]. ФВБ является гликопептидом, синтезируемым эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Около 95% вырабатываемого ФВБ поступает в субэндотелиальный матрикс и кровоток, где он образует комплекс с фактором VIII. Оставшиеся 5% следуют так называемым регуляторным путем и поступают в уникальные гранулы хранения эндотелиальной клетки — тельца Вейбеля—Паладе. При повреждении эндотелия указанные тельца способны быстро выделять в кровоток свое содержимое, обеспечивая защитную реакцию организма для поддержания оптимального гемостаза в области повреждения эндотелия сосудистой стенки. Биологическая активность высвобождающегося ФВБ в 10–20 раз превышает активность циркулирующей фракции. Основная функция ФВБ — участие в процессах первичного и вторичного гемостаза [39].

Существует небольшое число работ, посвященных изучению активности ФВБ при РБС, осложненной ЛГ. Так, I. Goldsmith и соавт. [40] установили наличие связи тяжелых тромботических повреждений эндокарда ушек предсердий (преимущественно ЛП) у больных с РБС (особенно при МС) со значительным повышением в плазме уровня ФВБ. По данным ряда авторов, уровень ФВБ у больных с МС коррелирует с показателем ЛСС и значительно снижается после осуществления митральной баллонной вальвулопластики [41–43].

Другим маркером дисфункции эндотелия является ЭТ — сильнейшее вазоконстрикторное вещество, высвобождаемое эндотелием сосудов. Выделяют 3 изоформы ЭТ: ЭТ-1, ЭТ-2 и ЭТ-3 [44]. В гладкой мускулатуре сосудов обнаружены 2 рецептора ЭТ: ЭТ_A — селективные к ЭТ-1, опосредующие вазоконстрикцию и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, и ЭТ_B, опосредующие действие всех 3 изоформ ЭТ, а также вазоконстрикцию и вазодилатацию за счет образования эндотелийзависимых вазодилататоров — NO и простациклина. Катехоламины, ангиотензин-II (АТ-II), свободные радикалы, гипоксия усиливают продукцию ЭТ-1 [44]. ЭТ-1 повышает ЛСС и давление в ЛА, оказывает отрицательное инотропное действие на миокард из-за увеличения постнагрузки и сужения коронарных артерий, снижает диастолическое наполнение желудочков сердца [45]. Кроме того, ЭТ-1 обладает антидиуретическим свойством, усиливает

симпатическую активацию, способствует стимуляции продукции ренина, АТ-II, альдостерона и адреналина, а также усиливает контрактильный ответ миокарда и сосудов на другие вазоконстрикторы.

В работе G. Sporek и соавт. [46] у пациентов с ЛГ, развившейся на фоне тяжелого ревматического МС, наблюдалось 3-кратное повышение уровня ЭТ-1 (значительно более выраженное в легочных капиллярах, чем в стволе ЛА), коррелирующее с ФК по классификации NYHA. Через 6 мес после протезирования митрального клапана у этих больных уровень ЭТ-1 в капиллярах снизился, но все еще оставался высоким, а уровень в ЛА не изменился. Персистирующий высокий уровень ЭТ-1 ассоциировался с худшими показателями легочной гемодинамики при катетеризации ЛА.

В экспериментах на животных было показано, что значительное растяжение стенки предсердий стимулирует фосфатидил-инозитольный путь метаболизма, что приводит к высвобождению предсердного натрийуретического пептида (ПНУП) [47, 48]. Натрийуретические пептиды (НУП) представляют семейство структурно и функционально родственных соединений, включающее ПНУП (ANP), мозговой натрийуретический пептид (МНУП — BNP) и открытые вслед за ними CNP и DNP, названные в алфавитной последовательности. ПНУП отражает преимущественно секреторную активность предсердий, МНУП — желудочков сердца (в современной литературе он чаще именуется НУП В-типа), CNP в основном секретируется в эндотелии сосудов. НУП подавляют секрецию ренина, альдостерона и АТ-II, а также симпатическую активацию. Данные соединения усиливают диурез, выделение натрия с мочой, вызывают периферическую вазодилатацию, снижают артериальное давление, уровень пред- и постнагрузки. Кроме того, они способствуют снижению синтеза и высвобождению ЭТ, подавлению роста гладких мышечных эндотелиальных клеток и кардиальных фибробластов. Наиболее значимым для диагностических целей представляется МНУП [49, 50]. Основное его применение — диагностика латентной ХСН [51–53]. По результатам ряда исследований МНУП является независимым прогностическим фактором смерти при ХСН [54]; динамика его уровня отражает даже незначительные изменения в клиническом и гемодинамическом статусе больных с ХСН [54, 55]. При РБС МНУП находит ограниченное применение, поскольку его уровень может быть повышен вне зависимости от наличия или отсутствия ЛГ.

У больных с РБС, осложненной ЛГ, определяют и другие маркеры эндотелиальной дисфункции. Так, у пациентов с тяжелым МС нередко имеет место гиперэкспрессия молекул адгезии Е- и Р-селектинов на эндотелии предсердий, клапанов и в сосудах миокарда предсердий [56]. У аналогичных больных продемонстрировано значительно меньшее поток-обусловленное расширение эндотелия плечевой артерии, чем у здоровых людей [57].

Лечение

В настоящее время не разработано специфических методов терапии для лечения ЛГ, ассоциированной с ревматическим клапанным поражением левых отделов сердца. Все существующие рекомендации однозначно указывают на необходимость своевременного и адекватного лечения основного заболевания — ревматического порока сердца. Единственным радикальным методом в данном случае служит проведение оперативного вмешательства (клапанное протезирование или осуществление пластики клапана). Показания к операции в каждом конкретном случае РБС определяют преимущественный тип клапанного поражения, состояние внутрисердечной гемодинамики, компенсации/декомпенсации ХСН и наличие других осложнений, в том числе и ЛГ. Так, СДЛА, равное >50 мм рт. ст. в состоянии покоя, даже у больного с бессимптомной РБС является показанием к проведению оперативного вмешательства (класс Па, степень доказательности С) [1, 58]. После выполнения операции показатели давления в ЛА существенно снижаются в сроки от нескольких недель до нескольких месяцев, даже если исходная степень ЛГ представляла собой фактор операционного риска [2].

Медикаментозная терапия, применяемая как в предоперационном периоде, так и в случаях невозможности хирургического лечения (тяжелая сопутствующая патология, категорический отказ пациента от операции), является неспецифической и направлена в основном на профилактику и лечение ХСН. Ни одна из групп пре-

паратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — АПФ, β -адреноблокаторы, сердечные гликозиды, диуретики и др.), используемых в терапии ХСН, не противопоказана для применения у больных с РБС, осложненной ЛГ [2]. В связи с наличием высокой склонности к тромбообразованию, напрямую ассоциированной с эндотелиальной дисфункцией, большинству пациентов показано назначение антиагрегантов, а в более тяжелых случаях (ФП, эмболические осложнения в анамнезе) — и непрямым антикоагулянтам. Использование препаратов, разработанных для лечения артериальной ЛГ (простагландины, антагонисты рецепторов ЭТ-1, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 и т.д.), у больных с РБС не рекомендуется [2]. Исключение может составить группа пациентов с РБС, осложнившейся развитием реактивной (диспропорциональной) ЛГ, однако в настоящее время не существует каких-либо крупных исследований, которые могли бы подтвердить эффективность применения такой терапии у данной группы пациентов [2].

Таким образом, пациентам с РБС, не имеющим на момент обследования показаний к выполнению оперативного вмешательства, показано обязательное диспансерное наблюдение ревматолога с осуществлением регулярного (не реже 1 раза в год) ЭхоКГ-контроля выраженности клапанной патологии сердца и состояния гемодинамики, а при наличии показаний — вторичная профилактика рецидивов ревматической лихорадки и медикаментозная терапия имеющихся осложнений (ХСН, ФП и др.).

ЛИТЕРАТУРА

- McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009;119:2250–94.
- Authors/Task Force Members, Galiè N., Hoeper M.M., Humbert M., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493–537.
- Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрлес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология 2008;4:4–13.
- Заболеваемость населения России в 2006 году. Статистические материалы. М.: Министрство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2007.
- Rubin L.J. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004;126:7–10.
- Miyamoto S., Nagaya N., Satoh T. et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487–92.
- Василенко В.Х., Фельдман С.Б., Могилевский Э.Б. Пороки сердца. Ташкент: Медицина, 1983.
- Kapoor A., Kumar S., Shukla A. et al. Determinants of left atrial pressure in rheumatic mitral stenosis: role of left atrial compliance and «atrial stiffness». *Indian Heart J* 2004;56:27–31.
- Schwammenthal E., Vered Z., Agranat O. et al. Impact of atrioventricular compliance on pulmonary artery pressure in mitral stenosis: an exercise echocardiographic study. *Circulation* 2000;102:2378–84.
- Маколкин В.И. Приобретенные пороки сердца. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
- Wood P. Diseases of the heart and circulation. Philadelphia: JB Lippincott, 1956.
- Haworth S.G., Hall S.M., Panja M. Peripheral pulmonary vascular and airway abnormalities in adolescents with rheumatic mitral stenosis. *Int J Cardiol* 1988;18:405–16.
- Струков А.И., Тепляков А.Т., Пекарский В.В. Микроциркуляция при ревматическом митральном стенозе (клинико-морфологическое исследование путем биопсии легких). Архив патологии 1985;47(1):11–9.
- Rounds S., Cutaia M.I. Pulmonary hypertension: pathophysiology and clinical disorders. In: Textbook of pulmonary diseases. Baum G., Crapo J., Celli B., Karpinsky J. eds. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998; p.1273–95.
- Конюшова Л.Ф., Ревуцкий Е.Л., Шевчук С.Г. Спорные вопросы патогенеза легочной гипертензии при митральных пороках. Врачебное дело 1990;(10):30–3.
- Caramurú L.H., Soares Rde P., Maeda N.Y., Lopes A.A. Hypoxia and altered platelet behavior influence von Willebrand factor multimeric composition in secondary pulmonary hypertension. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9:251–8.

17. Budhiraja R., Tudor R.M., Hassoun P.M. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109:159–65.
18. Christman B.W., McPherson C.D., Newman J.H. et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 9:70–5.
19. Walston A., Peter R., Maris I. et al. Clinical implications of pulmonary hypertension in mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1973; 32(5):650–5.
20. Pietra G.G., Capron F., Stewart S. et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12):25–32.
21. Ergün K., Balbay Y., Cihan G. et al. Thrombotic, fibrinolytic and proliferative activities of pulmonary vascular bed in secondary pulmonary hypertension (in Turkish). *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5:95–100.
22. Braunwald E. Valvular Heart Disease. In: *Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. E. Braunwald, D.P. Zipes, P. Libby eds. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2001. Ch. 45; p.1643–722.
23. Sagie A., Freitas N., Padial L.R. et al. Doppler echocardiographic assessment of long-term progression of mitral stenosis in 103 patients: valve area and right heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:472–9.
24. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Одышка: механизмы развития, оценка и лечение. Пособие для врачей. М., 2002.
25. Батыралиев Т.А., Махмудходжаев С.А., Першуков И.В. и соавт. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Ч.1. *Кардиология* 2006; 46(2):74–82.
26. Солдатенко М.В., Дудко В.А., Соколов А.А. и др. Возможный механизм сохранения синусового ритма у больных с митральными пороками. *Вестник аритмологии* 2000; (19):28–31.
27. Митьков В.В., Сандриков В.А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Видар-М, 1998.
28. Fisher M.R., Forfia P.R., Chamera E. et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2009; 179:615–21.
29. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Александрова Л.Г. и др. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность* 2000; 1(2):61–5.
30. Skaluba S., Litwin S. Mechanisms of exercise intolerance: insights from tissue Doppler imaging. *Circulation* 2004; 109:972–7.
31. Nagueh S., Mikati I., Kopelen H.A. et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue Doppler imaging. *Circulation* 1998; 98:1644–50.
32. Dogan S., Aydin M., Gursurer M. et al. Prediction of subclinical left ventricular dysfunction with strain rate imaging in patients with mild to moderate rheumatic mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:243–8.
33. Buyukkaya S., Buyukkaya E., Arslan S. et al. Evaluation of left ventricular long-axis function in cases of rheumatic pure mitral stenosis with atrial fibrillation. *Texas Heart Institut J* 2008; 1:22–7.
34. Kim H.K., Kim Y.J., Chung J.W. et al. Impact of left ventricular diastolic function on exercise capacity in patients with chronic mitral regurgitation: an exercise echocardiography study. *Clin Cardiol* 2004; 27:624–8.
35. Ozdemir K., Altunkeser B.B., Gök H. et al. Does the myocardial performance index affect pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis? A tissue Doppler imaging study. *Echocardiography* 2003; 20:249–56.
36. Knebel F., Reibis R.K., Bondke H.J. et al. Tissue Doppler echocardiography and biventricular pacing in heart failure: patient selection, procedural guidance, follow-up, quantification of success. *Cardiovasc Ultrasound* 2004; 2:17.
37. López-Candales A., Dohi K., Rajagopalan N. et al. Right ventricular dyssynchrony in patients with pulmonary hypertension is associated with disease severity and functional class. *Cardiovasc Ultrasound* 2005; 3:23.
38. Rajagopalan N., Dohi K., Simon M.A. et al. Right ventricular dyssynchrony in heart failure: a tissue Doppler imaging study. *J Card Fail* 2006; 12:263–7.
39. Mannucci P.M. von Willebrand Factor: a marker of endothelial damage? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1359–62.
40. Goldsmith I., Kumar P., Carter P. et al. Atrial endocardial changes in mitral valve disease: a scanning electron microscopy study. *Am Heart J* 2000; 140:777–84.
41. Yetkin E., Erbay A.R., Turhan H. et al. Decreased platelet activation and endothelial dysfunction after percutaneous mitral balloon valvuloplasty. *Int J Cardiol* 2003; 91:221–5.
42. Yamamoto K., Ikeda U., Seino Y. et al. Coagulation activity is increased in the left atrium of patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:107–12.
43. Penny W.F., Weinstein M., Salzman E.W., Ware J.A. Correlation of circulating von Willebrand factor levels with cardiovascular hemodynamics. *Circulation* 1991; 83:1630–6.
44. Жарова Е.А., Горбачева О.Н., Насонов Е.Л. и др. Эндотелин. Физиологическая активность. Роль в сердечно-сосудистой патологии. *Терапевтический архив* 1990; (8):140–5.
45. Krämer B.K., Ittner K.P., Beyer M.E. et al. Circulatory and myocardial effects of endothelin. *J Mol Med* 1997; 75(11–12):886–90.
46. Snopek G., Pogorzelska H., Korewicki J. Influence of valve replacement on plasma endothelin-1 level in mitral stenosis. *J Heart Valve Dis* 2000; 9:82–7.
47. von Harsdorf R., Lang R., Fullerton M. et al. Right atrial dilatation increases inositol-(1,4,5)-trisphosphate accumulation. Implications for the control of atrial natriuretic peptide release. *FEBS Lett* 1988; 233:201–5.
48. Stewart J., O'Dea D., Shapiro G. et al. Atrial compliance determines the nature of passive atrial stretch and plasma atrial natriuretic factor in the conscious dog. *Cardiovasc Res* 1991; 25:784–92.
49. Бутримов М.А., Савина Н.М., Ваниева О.С., Сидоренко Б.А. Мозговой натрий-уретический пептид как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 2006; (1):51–7.
50. Clerico A., Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004; 50:33–50.
51. Cardarelli R., Lumicao T. B-type natriuretic peptide: a review of its diagnostic, prognostic and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16:327–33.
52. Collins S. Use of Nt-pro-BNP in the emergency department evaluation of shortness of breath: implications for clinical practice (Newsletter). *Emergency Medicine Cardiac Research and Education Group* 2005; 6:1–11. Available at URL: <http://www.emcreg.org/pdf/monographs/ProBNP05.pdf>
53. Januzzi J. Natriuretic peptide testing: a window into the diagnosis and prognosis of heart failure. *Cleve Clin J Med* 2006; 73:149–52, 155–7.
54. Adams K., Mathur V., Gheorgiade M. et al. B-type natriuretic peptide from bench to bedside. *Am Heart J* 2003; 145:34–46.
55. Андреев Д.А., Мазеркина И.А., Питель Е.Н. и др. Изменения мозгового натрийуретического пептида при лечении декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Креативная кардиология* 2007; (1–2):136–43.
56. Tokgözoğlu L., Can I., Korkusuz P. et al. Correlation of tissue selectin expression and hemodynamic parameters in rheumatic mitral valve disease. *J Heart Valve Dis* 2006; 15:671–8.
57. Tekin A., Tekin G., Sezgin A.T. et al. Rheumatic mitral valve stenosis is associated with impaired flow-mediated dilatation. *Int J Cardiol* 2008; 25:410–2.
58. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons, Bonow R.O., Carabello B.A., Kanu C. et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of patients with valvular heart disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists; endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006; 114:84–231.