

Л.И. Агапитов,
Ю.М. Белозёров, Ю.Л. Мизерницкий

ХРОНИЧЕСКОЕ ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ У ДЕТЕЙ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2014

Авторы — сотрудники обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России:

Агапитов Леонид Игоревич — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии сердечно-сосудистой системы;

Белозёров Юрий Михайлович — д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник отделения патологии сердечно-сосудистой системы, заслуженный врач РФ;

Мизерницкий Юрий Леонидович — д-р мед. наук, проф., руководитель отделения хронических, воспалительных и аллергических болезней легких.

Агапитов Л. И., Белозёров Ю. М., Мизерницкий Ю. Л.

А23 Хроническое легочное сердце у детей / Л. И. Агапитов, Ю. М. Белозёров, Ю. Л. Мизерницкий. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 152 с.
ISBN 978-5-9704-3062-0

Легочное кровообращение у детей с хроническими заболеваниями легких до сих пор как белое пятно на карте, а легочное сердце воспринимается в отрыве от континуума болезни, т.е. распознается интернистом только при клинической манифестации синдрома. Данная книга, являющаяся итогом многолетнего труда сотрудников МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России, нацелена на привлечение внимания широкой медицинской общественности к этой проблеме и перенос акцентов с терминальных этапов болезни на ранние, когда вмешательство наиболее эффективно. На современном уровне рассмотрены основные аспекты патогенеза, клинической картины, диагностики и лечения легочного сердца у детей. Показана важная роль эндотелиальной дисфункции в развитии нарушений легочной гемодинамики. Освещены ранние доклинические критерии и факторы риска формирования легочного сердца у детей. Представлены современные принципы и схемы лечения и наблюдения детей с бронхолегочной патологией и кардиоваскулярными нарушениями.

Издание предназначено педиатрам, кардиологам, пульмонологам, семейным врачам, специалистам по функциональной диагностике, ординаторам и студентам медицинских вузов.

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

УДК 616.12-008.1-053.2
ББК 57.334.101

© Агапитов Л.И., Белозёров Ю.М.,
Мизерницкий Ю.Л., 2014

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2014

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
оформление, 2014

ISBN 978-5-9704-3062-0

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

♣	— торговое наименование лекарственного средства
АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
БА	— бронхиальная астма
БЭБ	— бронхоэктатическая болезнь
ВИВР	— время изоволюметрического расслабления
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ГП	— гиперчувствительная пневмония
ДАД	— диастолическое артериальное давление
ДДЛА	— диастолическое давление в легочной артерии
ЖЕЛ	— жизненная емкость легких
ИВ	— индекс времени
ЛА	— легочная артерия
ЛГ	— легочная гипертензия
н.д.	— недостоверные данные
ОЕЛ	— общая емкость легких
ОЛС	— общее легочное сопротивление
ООЛ	— остаточный объем легких
ОР	— относительный риск
ОФВ ₁	— объем форсированного выдоха за 1 с
ПЖ	— правый желудочек
ПЗВД	— потокозависимая вазодилатация
ПСВ	— пиковая скорость выдоха
САД	— систолическое артериальное давление
СДЛА	— систолическое давление в легочной артерии
СИ	— суточный индекс
СМАД	— суточное мониторирование артериального давления
СО	— стандартное отклонение
СрДЛА	— среднее давление в легочной артерии
Т-индекс	— индекс общей производительности правого желудочка
ФВД	— функция внешнего дыхания
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы
ЭД	— эндотелиальная дисфункция
ЭТ-1	— эндотелин 1
ЭхоКГ	— эхокардиография
vWF	— фактор Виллебранда

ВВЕДЕНИЕ

Ограничить понятие легочного сердца только стадией недостаточности кровообращения — значит опоздать с диагностикой изменений сердца, лежащих в основе этой недостаточности.

Б.Е. Вотчал (1964)

Хроническое легочное сердце является одной из важных проблем современной медицины в целом и педиатрии в частности.

Болезни органов дыхания в нашей стране стабильно занимают первое место в структуре заболеваемости детей и подростков (Каганов С.Ю. и др., 2002; Каганов С.Ю. и др., 2004; Мизерницкий Ю.Л. и др., 2002; Таточенко В.К., 2001). Они составляют половину общей заболеваемости детей и одну треть общей заболеваемости подростков.

Кардиоваскулярная патология — наиболее обсуждаемая из экстрапульмональных осложнений хронических бронхолегочных заболеваний (Авдеев С.Н., 2009; Белозёров Ю.М., 2004; Кароли Н.А., 2007; Чичерина Е.Н. и др., 2006), так как при хронических заболеваниях органов дыхания создаются благоприятные условия для кардиоваскулярных нарушений. Это системное воспаление, оксидативный стресс, гипоксия, дисбаланс в системе протеиназы — ингибиторы протеиназ, нейрогуморальная дисфункция и др. (Кароли Н.А. и др., 2008; Петровский Ф.И. и др., 2004; Barnes P.J. et al., 2004; Budhiraja R. et al., 2004; Voelkel N.F. et al., 2011).

Установлено, что у пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких отмечается более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем в среднем в популяции (Huiart L. et al., 2005).

К осложнениям хронических бронхолегочных заболеваний у детей относятся развитие легочной гипертензии (ЛГ), формирование легочного сердца и дисфункции правого желудочка (ПЖ) (Белозёров Ю.М., 2004; Гаврисюк В.К. и др., 1997; Alzeer A.H. et al., 2008; Schranz D. et al., 2003; Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2003) — основные сердечно-сосудистые осложнения хронических бронхолегочных заболеваний, которые в наибольшей степени связаны с неблагоприятным прогнозом (Агапитов Л.И. и др., 2010).

Хронические заболевания легких сопровождаются развитием легочной гипертензии у 30–50% больных (Weitzenblum E. et al., 2009; Белозёров Ю.М., 2004). В структуре легочной гипертензии в 10% слу-

чаев повышение давления в легочной артерии (ЛА) обусловлено патологией легких (Gabbay E. et al., 2007).

По данным крупных эпидемиологических исследований, одна из ведущих причин летальности пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких это именно сердечно-сосудистые осложнения (Eisner M.D., 2007; Voelkel N.F., 2011). Известно, что декомпенсированное хроническое легочное сердце в 30–37% случаев служит причиной смерти от недостаточности кровообращения, что составляет 12,6% в структуре причин летальности от сердечно-сосудистых заболеваний. У взрослых в последние годы по частоте летальных исходов легочное сердце занимает третье место после острого инфаркта миокарда и гипертонической болезни (Федорова Т.А., 1998; Корнейчук Н.Н. и др., 2002). По последним данным Санкт-Петербургского НИИ пульмонологии, хроническое легочное сердце и его осложнения являются причиной фатальных исходов при хронической бронхолегочной патологии в 82% случаев.

Все это определяет крайнюю важность раннего выявления и лечения кардиоваскулярных нарушений при хронических бронхолегочных заболеваниях еще в детском возрасте, на этапе их формирования, когда патологические процессы потенциально обратимы (Каганов С.Ю., 1999).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Впервые изменения в сердце на фоне заболеваний легких были описаны Р. Лаэнеком в 1819 г. Термин «легочное сердце» был введен в практику Paul D. White в 1931 г. Этот термин встречается в литературе постоянно и наиболее употребителен для обозначения поражения сердечно-сосудистой системы при заболеваниях бронхолегочного аппарата (McGinn S., Paul W.D., 1935).

Из отечественных ученых проблему легочного сердца изучали Г.И. Сокольский (1838), С.П. Боткин (1886), Г.Ф. Ланг (1935). Крупным вкладом в учение о легочном сердце стали труды Б.Е. Вотчала (1964).

Основоположником изучения легочного сердца у детей считается Ю.Ф. Домбровская.

Хроническое легочное сердце, легочно-сердечный синдром, легочно-сердечная недостаточность — все эти термины обозначают одно патологическое состояние, связанное с поражением правых отделов сердца и развитием в итоге недостаточности ПЖ. Предложено много различных трактовок термина «легочное сердце», однако общепринятое удовлетворительное определение до настоящего времени не сформулировано (Амосова Е.Н. и др., 2002; Перепеча Н.Б. и др., 2008).

Первоначально Комитет экспертов ВОЗ определил легочное сердце как «гипертрофию ПЖ, развившуюся при заболеваниях, поражающих функцию или структуру легких, либо то и другое одновременно, за исключением случаев, когда изменения в легких являются результатом первичного поражения левых отделов сердца или врожденных пороков сердца» (World Health Organization, 1963). Эксперты ВОЗ основывались на данных патолого-анатомических исследований, в связи с чем в клинической практике настоящее определение имеет ограниченное применение. Так, за последующие десятилетия описано немало случаев изолированной дилатации ПЖ без признаков его гипертрофии. В 1970 г. R. Behnke заменил в определении легочного сердца «гипертрофию» на «нарушение структуры и функции ПЖ» (Behnke R.H. et al., 1970). R. Tendera, S. Pasyk под синдромом легочного сердца понимали «гипертрофию или недостаточность ПЖ сердца, сопровождаемые ЛГ».

Следовательно, в понятие «легочное сердце» различные авторы включают гипертрофию, дилатацию, недостаточность ПЖ сердца, ЛГ. Неконкретность понятия легочного сердца не может не сказываться на представлениях о его частоте, клинике, диагностике, патогенезе и лечении.

В настоящее время под легочным сердцем чаще всего подразумевают легочную гипертензию в сочетании с гипертрофией, дилатацией ПЖ, дисфункцией обоих желудочков сердца, возникающие вследствие структурных и функциональных изменений в легких, нарушения функции эндотелия сосудов легких и нейрогуморальных расстройств при хронической гипоксии, вызванной патологией органов дыхания (Федорова Т.А., 1998).

Согласно международным рекомендациям легочной гипертензией считается повышение среднего давления в ЛА (СрДЛА) более 25 мм рт.ст.

Вместе с тем предпринимаются попытки пересмотра должных показателей гемодинамики в малом круге кровообращения. Традиционно СрДЛА считается нормальным при его значении менее 25 мм рт.ст. Однако E. Weitzenblum (2009) предлагает говорить об ЛГ вследствие хронической бронхолегочной патологии уже при значениях СрДЛА более 20 мм рт.ст. B.D. Badesch и G. Kovacs и соавт. (2009) также установили, что нормальные значения СрДЛА не превышают 20 мм рт.ст.

Тем не менее согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества и Европейского респираторного общества для установления клинической роли СрДЛА, находящегося в диапазоне 21–24 мм рт.ст., необходимы дальнейшие популяционные исследования (Galiè N. et al., 2009).

Мы считаем целесообразным расценивать показатели СрДЛА в диапазоне 20–25 мм рт.ст. как пограничные, требующие динамической оценки.

Существуют две основные классификации легочного сердца. Одна из них предложена Комитетом экспертов ВОЗ (WHO, 1963) и построенная по этиологическому принципу. В ней все заболевания, вызывающие легочное сердце, разделены на три группы.

- Заболевания, первично влияющие на прохождение воздуха в легких. Эта группа объединяет 21 заболевание: муковисцидоз, бронхиты, бронхиолиты, пневмонии, бронхиальная астма, саркоидоз, гемосидероз, синдром Хаменна—Рича, системная красная волчанка и др.

- Заболевания, первично влияющие на движения грудной клетки: кифосколиоз, торакопластика, плевральный фиброз, хронические нейромышечные заболевания, альвеолярная гиповентиляция.
- Заболевания с первичным поражением легочных сосудов: легочная эмболия, первичная легочная гипертензия (ЛГ), васкулиты.

В отечественной классификации легочного сердца, предложенной В.Е. Вотчалом в 1962 г. и утвержденной в 1964 г., течение заболевания определяется как острое, подострое или хроническое (табл. 1). Генез подразделяют на бронхолегочный, торакодифрагмальный, васкулярный. Кроме того, обозначают степень компенсации и клинические признаки заболевания (Вотчал В.Е., 1964).

Очевидно, что в понятие «легочное сердце» входят чрезвычайно разнородные заболевания, отличающиеся по этиологии, механизму развития дисфункции миокарда и ее выраженности, соответственно имеющие различные подходы к лечению и прогноз.

Таким образом, в современной кардиологии, пульмонологии и педиатрии есть общая проблема — хроническое легочное сердце, в отношении которой требуются выработка единого мнения и унификация подходов. К сожалению, определение и классификация хронического легочного сердца, данные в документе ВОЗ в 1963 г., не обновлялись и не уточнялись, что, собственно, и явилось поводом к противоречиям и дискуссиям.

Сегодня при анализе зарубежной литературы встречаются единичные публикации о хроническом легочном сердце. В подавляющем большинстве сообщений освещается проблема легочной гипертензии при заболеваниях легких, более того, недавно были пересмотрены и утверждены рекомендации Европейского общества кардиологов, касающиеся ЛГ. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксией, вошла самостоятельным разделом в современную классификацию, разработанную группой экспертов Европейского кардиологического общества и Европейского респираторного общества и базирующуюся на анатомических, патофизиологических и клинических характеристиках различных форм повышенного давления в малом круге кровообращения (Galie N. et al., 2009; Peacock A.J. et al., 2007; Simonneau G. et al., 2009).

1. Легочная артериальная гипертензия.

1.1. Идиопатическая (первичная).

1.2. Наследственная.

1.2.1. Ген *BMPR2*.

1.2.2. Ген *ALK1*, эндоглин (с или без наследственной геморрагической телеангиоэктазии).

Таблица 1

Классификация легочного сердца (по Вогчаду В.Е.)

Течение	Компенсация	Генез	Клиника
Острое легочное сердце	Декомпенсированное	Предимущественно вазкулярный	Тромбоэмболия ЛА (тромб, эмболия: жировая, газовая, опухолевая), пневмоторакс, пневмомедиастинум
		Бронхолегочный	Приступ бронхиальной астмы, распространенная пневмония
Подострое легочное сердце (развитие в течение нескольких недель, месяцев)	Компенсированное. Декомпенсированное по правожелудочковому типу	Васкулярный	Повторные тромбоэмболии
		Бронхолегочный	Повторные тяжелые приступы бронхиальной астмы; раковый лимфангит легких
		Торакодиафрагмальный	Хроническая гиповентиляция центрального и периферического происхождения (ботулизм, полиомиелит, миастения)
Хроническое легочное сердце (развитие в течение ряда лет)	Компенсированное	Васкулярный	Первичная ЛГ, артерииты, повторные эмболии, резекция легкого
		Бронхолегочный	Обструктивные процессы в бронхах различной этиологии; рестриктивные процессы: фиброзы и гранулематозы; поликистоз легких
		Торакодиафрагмальный	Поражения позвоночника и грудной клетки с ее деформацией; плевральные шварты; ожирение (пиквический синдром)

- 1.2.3. Неизвестной этиологии.
 - 1.3. Связанная с лекарственными и токсическими воздействиями.
 - 1.4. Ассоциированная с:
 - 1.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани.
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекцией.
 - 1.4.3. Портальной гипертензией.
 - 1.4.4. Врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты).
 - 1.4.5. Шистосомозом.
 - 1.4.6. Хронической гемолитической анемией.
 - 1.5. Персистирующая ЛГ новорожденных.
 - 1.6. Легочная веноокклюзионная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз.
 2. ЛГ, ассоциированная с поражениями левых отделов сердца.
 - 2.1. Систолическая дисфункция.
 - 2.2. Диастолическая дисфункция.
 - 2.3. Поражения клапанного аппарата сердца.
 3. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксией.
 - 3.1. Хронические обструктивные заболевания легких.
 - 3.2. Интерстициальные заболевания легких.
 - 3.3. Легочная патология со смешанными обструктивно-рестриктивными нарушениями.
 - 3.4. Нарушения дыхания во время сна.
 - 3.5. Альвеолярная гиповентиляция.
 - 3.6. Высокогорная ЛГ.
 - 3.7. Пороки развития.
 4. ЛГ вследствие хронических тромботических и/или эмболических заболеваний.
 5. Смешанные формы.
 - 5.1. Гематологические заболевания: миелопролиферативные заболевания, спленэктомия.
 - 5.2. Системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз легочных клеток Лангерганса, лимфангиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты.
 - 5.3. Метаболические расстройства: нарушение обмена гликогена, болезнь Гаучера, патология щитовидной железы.
 - 5.4. Другие: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность.
- В связи с этим представляется логичным использовать термин «хроническое легочное сердце» только при бронхолегочной патологии.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез развития легочного сердца сложен, включает комплекс анатомических и функциональных факторов, приводящих к гипертрофии/дилатации ПЖ, а затем к правожелудочковой недостаточности (Fonay K. et al., 1994; Matthay R. et al., 1983; McLaughlin V. V. et al., 2009; McLaughlin V. V. et al., 2001; Restrepo C.I. et al., 2002).

Развитию легочного сердца обязательно предшествует ЛГ, обусловленная увеличением сопротивления легочному кровотоку на уровне мелких мышечных артерий и артериол (Budev M.M. et al., 2003; Auger W.R. et al., 1995).

Увеличение сосудистого сопротивления происходит вследствие анатомической редукции сосудистого русла легких (в меньшей степени), функционального компонента вазоконстрикции (в большей степени) и сочетанного воздействия этих факторов.

АНАТОМИЧЕСКОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ СОПРОТИВЛЕНИЯ ЛЕГОЧНЫХ СОСУДОВ

В эксперименте показано, что сокращение кровеносного русла малого круга кровообращения на треть сопровождается во всех случаях повышением давления в ЛА при физической нагрузке, а удаление двух третей легочной ткани ведет к повышению давления в покое. Когда сосудистый резерв легких истощается вследствие прогрессирующего уменьшения площади и растяжимости легочной сосудистой сети, даже небольшое увеличение легочного кровотока, связанное с повседневной активностью, приводит к появлению значительной ЛГ. Воспалительный процесс в легких вызывает потерю функционирующей легочной паренхимы, уменьшение объема малого круга кровообращения. Продолжающие функционировать сосуды не остаются интактными. Они претерпевают морфологические изменения (гипертрофия мышечного слоя, фиброз интимы), ведущие к уменьшению растяжимости сосудов и сужению их просвета, вплоть до обтурации

(McLaughlin V.V. et al., 2001; Restrepo C.I. et al., 2002). Этот процесс ускоряется ЛГ, с появлением которой устанавливается порочный круг, поскольку ЛГ приводит, в свою очередь, к фиброзному утолщению стенок функционирующих мелких артерий с сужением их просвета.

ВАЗОМОТОРНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ СОПРОТИВЛЕНИЯ ЛЕГОЧНЫХ СОСУДОВ

Важное значение в патогенезе ЛГ и легочного сердца имеет гипоксия, которая является одной из главных причин вазоконстрикции (Matthay R. et al., 1983; Galiè N. et al., 2009).

В развитии гипоксемии имеет значение нарушение диффузии и соотношения между вентиляцией и кровотоком, а на более поздней стадии — образование артериовенозных анастомозов. Одно из главных условий образования артериовенозных шунтов — высокая ЛГ. Однако кровь, протекающая через них, не насыщается кислородом, что увеличивает гипоксемию и давление в малом круге кровообращения.

Считается, что развитие легочной гипертензии не зависит от типа вентиляционных нарушений и связано прежде всего с альвеолярной гипоксией и в меньшей степени с гиперкапнией и ацидозом (Palevsky H.I. et al., 1990).

Гипоксия оказывает многообразное воздействие на организм, включающее стимуляцию дыхания, сердечной деятельности, возбуждение каротидных и аортальных хеморецепторов, высвобождение норадреналина надпочечниками и других вазоактивных медиаторов.

Гиповентиляция альвеол вызывает и усиливает вазоконстрикцию из-за альвеолярно-капиллярного рефлекса Эйлера—Лильестранда (Von Euler V.S., Liljestrand G., 1946). За счет указанного рефлекса предотвращается поступление ненасыщенной кислородом крови в большой круг кровообращения. По мере прогрессирования патологии легких этот процесс утрачивает свое положительное значение, вызывая генерализованный спазм легочных артериол, повышение легочного сосудистого сопротивления и ЛГ (Бережницкий М.Н. и др., 1991; Cutania M. et al., 1990).

В ответ на гипоксию и ацидоз развиваются (сначала компенсаторно) такие реакции, как полицитемия и полиглобулия, которые в дальнейшем способствуют повышению гидродинамического сопротивления в малом круге кровообращения (Fonau K. et al., 1994). Помимо увеличения сосудистого сопротивления гипоксия приводит к увеличе-

нию минутного объема крови и сердечного выброса, что способствует сохранению достаточного снабжения тканей кислородом.

Гипоксическая вазоконстрикция более выражена у детей, чем у взрослых. Это связано с обильной васкуляризацией, нередко выключением из акта дыхания сразу значительной части легких, повышением внутричерепного давления и незрелостью функций лимбико-ретикулярного комплекса, регулирующего сосудистый тонус. Реактивность легочных сосудов у детей также существенно выше.

Механизм действия гипоксии на легочные сосуды до конца не изучен. Предлагаются два альтернативных механизма:

- прямой эффект гипоксии на гладкую мускулатуру легочных сосудов;
- непрямой эффект, опосредованный вазоактивными медиаторами, освобождение которых индуцировано гипоксией.

СМЕШАННЫЕ (АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ) НАРУШЕНИЯ

Соотношение органического и функционального компонентов легочно-сосудистого сопротивления в каждом конкретном случае различно и зависит от вида легочного заболевания и стадии развития легочного сердца. Часто соотношение функционального и анатомического компонентов на протяжении болезни меняется.

При легочном сердце из-за высокого давления в правом предсердии происходит его дилатация с растяжением межпредсердной перегородки. Овальное окно увеличивается и полностью не прикрывается клапаном. Возникает клапанно-некомпетентное открытое овальное окно. Через него происходит патологический право-левый сброс, который способствует гипоксемии и может быть причиной парадоксальных эмболий.

У ряда больных отмечается увеличение АД в большом круге кровообращения, что нередко совпадает с усилением астмоидного синдрома и нарастанием гипоксемии. Предполагается цереброишемический или почечно-ишемический генез подобной гипертензии, а также влияние гипоксемии на функцию надпочечников. Безусловно, в развитие системной АГ у детей с хронической бронхолегочной патологией вносит свой вклад эндотелиальная дисфункция (ЭД), выявляемая у таких больных (Белозёров Ю.М., 1994).