

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ И ВТОРИЧНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Легочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности. Диагноз ЛГ определяется при среднем давлении в легочной артерии > 25 мм. рт.ст. в покое и >30 мм рт.ст. при физической нагрузке [3].

Нормальные показатели давления легочной артерии:

1. 26 – 30 мм.р.с. систолическое;
2. 8 – 9 мм.р.с. диастолическое;
3. 13 – 20 мм.р.с. среднее

Клиническая классификация легочной гипертензии [1].

1. Легочная артериальная гипертензия:
 - 1.1. Идиопатическая ЛГ
 - 1.2. Семейная ЛАГ
 - 1.3. Ассоциированная с:
 - 1.3.1. Коллагеновыми заболеваниями
 - 1.3.2. Врожденными пороками сердца
 - 1.3.3. Портальной гипертензией
 - 1.3.4. ВИЧ-инфекцией
 - 1.3.5. Лекарственными и токсическими воздействиями
 - 1.3.6. Поражения щитовидной железы, накопление гликогена, наследст. геморрагическая телеангиэктазия, гемоглобинопатия, миелопролиферативные болезни, спленэктомия)
 - 1.4. Ассоциированная с поражением вен или капилляров:
 - 1.4.1. Легочная вено-окклюзионная болезнь
 - 1.4.2. Легочный капиллярный гемангиоматоз
2. ЛГ, ассоциированная с поражениями левых отделов сердца
 - 2.1. Поражение левого желудочка
 - 2.2. Поражения клапанов левого желудочка
3. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и /или гипоксемией
 - 3.1. ХОБЛ
 - 3.2. Интерстициальные заболевания легких
 - 3.3. С-м ночного апноэ
 - 3.4. Альвеолярная гиповентиляция
 - 3.5. Высокогорная ЛГ
 - 3.6. Аномалии развития легких
4. ЛГ вследствие хронических тромботических или эмболических заболеваний:
 - 4.1. Тромбоэмболическая обструкция проксимальных ЛА

4.2. Тромбоэмболическая обструкция дистального русла ЛА

4.3. Нетромботические легочные эмболии (опухолы, паразитарные заболевания, инородные тела)

5. Смешанные формы: саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфангиоматоз, компрессия легочных сосудов (аденопатия, опухоли, фиброзирующий альвеолит)

В настоящее время рассматривается и генетическая предрасположенность к развитию ЛГ, а именно нахождение костных морфогенетических белков рецепторов-II (BMPR-II) или активин рецептор-киназы 1 (ALK-1), что, в свою очередь, являются рецепторами для трансформирующий фактор роста TGF-белков семейства, которые преимущественно экспрессируются на эндотелия сосудов клеток [4].

Факторы риска и состояния, связанные с ЛАГ в зависимости от уровня доказательности

1. Лекарства и токсины
 - 1.1. Определенные: аминорекс, фенфлюрамин, дексфенфлюрамин, рапсовое масло
 - 1.2. Очень вероятные: амфетамины, L-триптофан,
 - 1.3. Вероятные: мета-амфетамины, кокаин, химиотерапевтические препараты
 - 1.4. Маловероятные: антидепрессанты, оральные контрацептивы, эстрогеновые препараты, курение табака
 2. Демографические и медицинские состояния
 - 2.1. Определенные: женский пол.
 - 2.2. Возможные: беременность, артериальная гипертензия.
 3. Заболевания
 - 3.1. Определенные: ВИЧ-инфекция
 - 3.2. Очень вероятные: портальная гипертензия, болезни печени, заболевания соединительной ткани, врожденные шунты между системными и легочными сосудами
 - 3.3. Вероятные: патология щитовидной железы, гематологические заболевания: аспления после хирургической спленэктомии, серповидноклеточная анемия, β-талассемия, хронические миелопролиферативные заболевания (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и миелофиброз с миелоидной метаплазией на фоне хронического миелолейкоза или миелодиспластического синдрома), наследственная геморрагическая телеангиоэктазия (болезнь Рендю-Вебера-Ослера), легочная веноокклюзивная болезнь и легочной капиллярный гемангиоматоз.
- Редкие генетические и метаболические нарушения:

нарушение обмена гликогена (болезнь фон Гирке), болезнь Гоше.

Патогенез легочной гипертензии

Изменения сосудов легких ведут к развитию пневмоний, бронхоспастического синдрома, инфаркта легкого, пневмосклероза, формированию легочной гипертензии и легочного сердца.

- вазоконстрикция
- редукция легочного сосудистого русла
- снижение эластичности легочных сосудов
- облитерация легочных сосудов: тромбоз *in situ*, пролиферация гладкомышечных клеток.

Изменения функциональных свойств, а также структуры мембран эндотелиальных клеток, вызванных воздействием цитокинов, могут сохраняться в течение длительного времени, способствуя формированию протромботического провоспалительного состояния, называемого «активация эндотелиальных клеток». Эндотелины относятся к числу наиболее мощных вазоконстрикторов и играют важную роль в регуляции кровотока (снижении тканевой перфузии). Увеличение синтеза эндотелинов отмечено при системной склеродермии (ССД), системной красной волчанке (СКВ), болезни Рейно, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания [2].

Лёгочная симптоматика при ревматических заболеваниях является результатом системного вовлечения в патологический процесс соединительной ткани. Ведущую роль в этом процессе играют иммуновоспалительные механизмы.

К особенностям фиксации иммунных комплексов в базальных отделах отводят гемодинамическим факторам. Иммунные комплексы откладываются в местах турбулентного движения крови, перепадах давления. Подобные гемодинамические особенности отмечаются в местах бифуркации сосудов, где замедляется кровоток, повышается проницаемость сосудов. Этим объясняют локализацию иммунных комплексов под базальной мембраной артериол и капилляров. Иммуновоспалительные механизмы приводят к возникновению характерной патоморфологической картины,

включающей в себя:

1. Мукоидное набухание
2. Фибриноидный некроз
3. Пролиферацию соединительной ткани
4. Пневмосклероз

В основном в клинической картине поражения органов дыхательной системы при ревматических заболеваниях преобладают два основных симптомокомплекса [5]:

1. Сосудистое поражение (васкулит)
2. Поражение лёгких (чаще всего, интерстициальный пневмонит)
3. Двусторонний характер поражения;
4. Преимущественная локализация процесса в базальных отделах лёгких;
5. Частое вовлечение (по сравнению с инфекционными заболеваниями лёгких) в патологических процесс плевры;
6. Наличие бронхообструктивного синдрома (особенно характерно для узелкового полиартериита).

Риск вторичной легочной гипертензии при системных васкулитах как правило невысокий. Наиболее исследована легочная гипертензия при СКВ, СС, с-м Шарпа с верификацией гипертензии малого круга в 3,5-11%.

Васкулиты связанные с антинейрофильными цитоплазматическими антителами: гранулематоз Вегенера, микроскопический полиартериит, аллергический гранулематозный ангиит (Чарга-Стросса), узелковый полиартериит протекают с легочной гипертензией в 1-3% случаев, аналогичная частота отмечается при васкулитах, связанных с иммунокомплексным поражением, например, при РА, геморрагическом васкулите, болезни Бехчета, криоглобулинемический васкулите.

Низкий риск развития гипертензии (<1%) характерен для васкулитов, связанные с органоспецифическими антителами (болезнь Кавасаки).

При системных васкулитах имеют место также вторичные поражения органов дыхания обусловленный цитотоксическими реакциями (токсический фиброзирующий альвеолит при применении иммуно-

Таблица 1. Признаки сосудистого поражения органов дыхания при системных васкулитах помимо легочной гипертензии [5].

Симптомы		Форма системного васкулита
1. Катаральные явления:	Конъюнктивит	Болезнь Кавасаки
	Затруднение носового дыхания	Гранулематоз Вегенера
	Кашель	
2. Кровохарканье		Гранулематоз Вегенера, микроскопический полиартериит
3. Обструктивный синдром		Болезнь Чарджа-Стросса, микроскопический полиартериит, узелковый полиартериит
4. Симптомы бронхиальной астмы		Болезнь Чарджа-Стросса
5. Альвеолит		Микроскопический полиартериит
6. Rg при всех СВ: усиление сосудистого рисунка, периваскулярная инфильтраты, очаговые инфильтраты		Все системные васкулиты

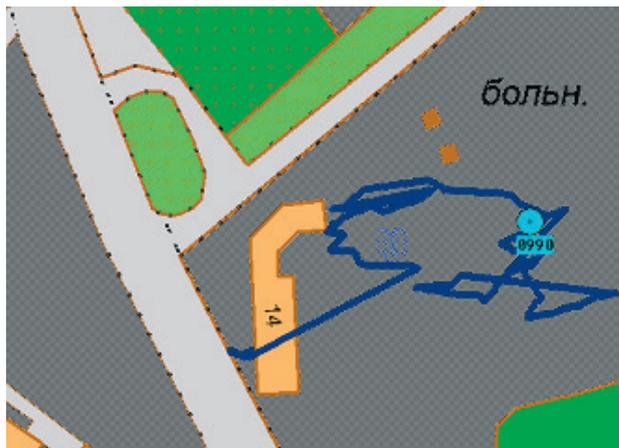


Рисунок 1. Внешний вид устройства.

Рисунок 2. Диаграмма маршрута пациента.

депрессантов-цитостатиков) и обусловленные нецитотоксическими реакциями (аллергический пневмонит или гиперчувствительный пневмонит при применении препаратов золота) (табл.1).

Ведущим в механизме развития легочной гипертензии при системных васкулитах лежит дисфункция эндотелия, выработка цитокинов, увеличение агрегации тромбоцитов. Патохимический каскад приводит к стимуляции тромбообразования, воспаления, гипертрофии интимы, ремоделирования и склероза сосудистого русла.

Симптомы, связанные с сопутствующими заболеваниями

1. Ортопноэ и пароксизмальное нарастание одышки в ночные часы указывает на повышение венозного давления и застойные явления в малом круге кровообращения вследствие поражения левых отделов сердца.

2. Артралгии, кожные проявления, лихорадка, синдром Рейно указывают на связь легочной гипертензии с ревматическими заболеваниями.

3. Уровни антинуклеарных антител. Около трети больных с легочной гипертензией имеют титр ANA (<1:80).

Факторы, влияющие на прогноз больных легочной гипертензии при системных васкулитах:

1. Функциональный класс (ФК по критериям ВОЗ).
2. Толерантность к физическим нагрузкам по тесту 6-ти минутной ходьбы.
3. Наличие признаков правожелудочковой сердечной недостаточности
4. Уровень пикового потребления кислорода.
5. ЭХОКГ- параметры: размеры предсердий, левого желудочка, гемодинамические параметры (давление в правом предсердии, среднее давление в легочной артерии, сердечный выброс).
6. Уровень сатурации венозной крови.
7. Данные острой фармакологической пробы.
8. Наличие гиперурикемии.

9. Уровень BNP.
10. Уровень тропонина.
11. Уровень эндотелина-1 в плазме.
12. Повышенный уровень ANA.

В плане количественной оценки физических возможностей пациента интересно устройство для объективного автоматического анализа теста шестиминутной ходьбы (6-MX), состоящего из GPS навигатора и программного обеспечения, производящего оценку скорости и дистанции перемещения, разработанных в Белорусском государственном медицинском уни-

верситете, совместно с ОАО «Минский часовой завод» (Рис.1-2), патент РБ №7403.

По результатам мониторинга физической активности выстраивается протокол с отображением наибольшего количества шестиминутных отрезков, соответствующих определенному функциональному классу ХСН (рис.3)

Рекомендации по лечению легочной гипертензии

Общая терапия включает применение диуретиков, антагонистов витамина К, кислородотерапию, применение сердечных гликозидов при одновременной фибрилляции предсердий. В некоторых случаях к вышеперечисленным препаратом добавляют донаторы оксида азота – молсидомин (корватон) и антагонисты альдостерона – спиронолактон (верошпирон).

Важным этапом служит проба на вазореактивность (табл.2) и в зависимости от результата пациенты в дальнейшем остаются на доступных блокаторах кальциевых каналов (табл.3) или переводятся на более дорогие препараты (простагдандины, блокаторы эндотелиальных рецепторов) (табл.4).

Выбор препарата при отсутствии вазореактивности на применение острых тестов зависит от функционального класса сердечной недостаточности пациента.

При III ФК предпочтение отдается антагонистам рецепторов к эндотелину, простаноидам (вплоть до постоянной инфузии простациклина) и ингибиторам фосфодиэстеразы 5.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) Силденафил – пероральный мощный селективный ингибитор циклического гуанозин-3'-5'-монофосфата (ц ГМФ) ФДЭ 5-го типа, фармакологический эффект которого связан с повышением внутриклеточной концентрации цГМФ. Увеличение концентрации этого нуклеотида оказывает релаксирующее и антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки сосудов. ФДЭ-5 находится в большом количестве в малом круге кровообращения, и при хронической ЛГ повышаются экспрессия и активность гена ФДЭ-5. Это

Таблица 2. Острые фармакологические пробы для оценки вазореактивности больных ЛГ

Препарат	Путь введения	T 1/2	Стартовая доза	Лечебная доза	Длительность
ПГ E1	внутривенный	3мин.	5 нг/кг/мин.	до 30 нг/кг/мин.	30-40мин.
Оксид азота	ингаляционный	15-30 сек.	10 ppm	20-40 ppm	5мин.

Таблица 3. Антагонисты кальция для лечения больных ЛГ [4]

Лекарственный препарат	Начальная доза	Прирост дозы каждые 3-5-дней	Суточная доза (СДЛА < 50мм. рт.ст.)	Суточная доза (СДЛА 50-100мм. рт.ст.)	Суточная доза (СДЛА > 100мм. рт.ст.)
Исрадипин	2,5-5мг	на 2,5-5мг	7,5-10мг	10-12,5мг	12,5-15мг
Амлодипин	2,5-5мг	на 2,5мг	10мг	12,5мг	15мг
Лацидипин	2-4мг	на 2мг	4мг	4-8мг	8мг
Дилтиазем	30-60мг	на 30мг	120-180мг	180-240мг	240-360мг

Таблица 4. Рекомендуемые к применению препараты при легочной гипертензии

Препарат	Класс	Уровень
Блокаторы кальциевых каналов	I	C
Антагонисты эндотелиальных рецепторов (ambrisentan, bosentan, sitaxentan)	I	A
Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (sildenafil, tadalafil)	I	A/B
Терапия диуретиками у пациентов с доказанной правожелудочковой недостаточностью и задержкой жидкости	I	C
Длительное применение O ₂ у пациентов с давлением O ₂ в артериальной крови <60 мм рт. ст.	I	C
Простаноиды (beraprost, epoprostenol)	I	A/B

позволяет предположить, что силденафил оказывает преимущественное влияние на легочные сосуды.

Однако силденафил пока не получил разрешения к использованию у больных ЛАГ ни в одном фармакологическом комитете. В настоящее время вопрос о назначении силденафила может рассматриваться у тех BREATHE-1 назначение бозентана в суточных дозах 125 мг или 250 мг пациентам ЛГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани отмечалось улучшение гемодинамики, теста 6-ти минутной ходьбы, клинических исходов, данных Эхо-КГ.

Бозентан конкурентно блокирует рецепторы ET₁, снижает сопротивление системных и легочных сосудов, что приводит к повышению объема сердечного выброса без увеличения ЧСС. В случае клинического ухудшения (при снижении дистанции ходьбы во время 6-минутного теста не менее чем на 10% по сравнению с ис-

больных с ЛАГ, у которых разрешенные виды терапии неэффективны или не показаны.

Антагонисты рецепторов к эндотелину 1 (ЭТ1). Наибольшее распространение и доказательную базу имеет бозентан. Препарат разрешен к применению в России и Украине. При многоцентровом исследовании

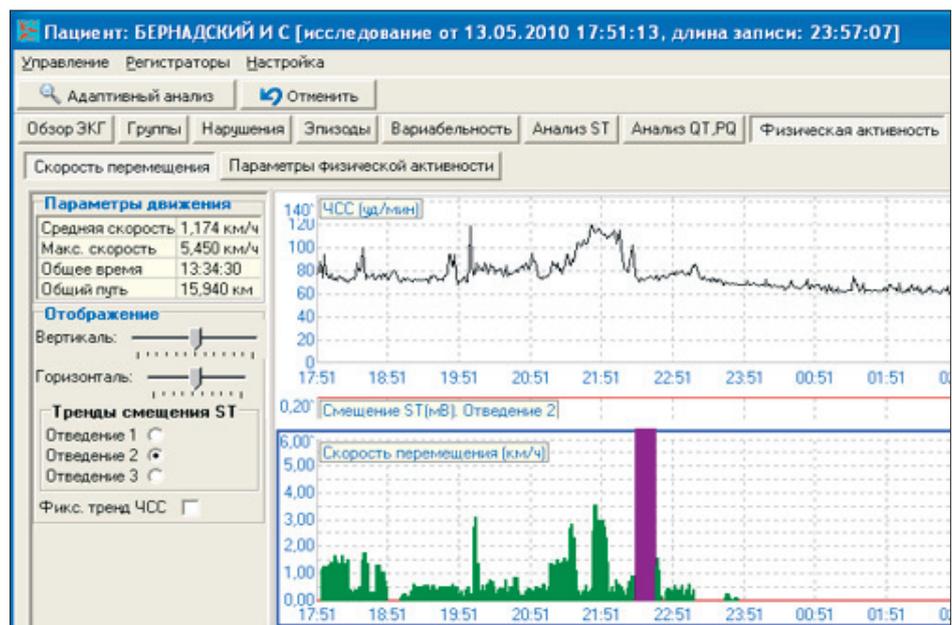


Рисунок 3. Математическая обработка теста 6-минутной ходьбы

ходными показателями) несмотря на применение препарата в течение не менее 8 нед, следует рассмотреть альтернативные методы лечения. У части больных, у которых не было отмечено терапевтического ответа после 8 нед приема, может наблюдаться эффект после дополнительных 4–8 нед. В случае принятия решения об отмене препарата, дозу отменяют постепенно с применением альтернативной терапии. В случае клинического ухудшения через несколько месяцев после начала терапии, несмотря на применение препарата, необходимо рассмотреть целесообразность ее продолжения. У части больных, у которых не наблюдается положительного эффекта при приеме 125 мг 2 раза в день, толерантность к физическим нагрузкам может улучшиться при увеличении дозы до 250 мг 2 раза в день, однако следует взвесить соотношение риск/польза для больного с учетом того, что гепатотоксичность имеет дозозависимый характер. Во избежание ухудшения клинического состояния из-за возможного синдрома «отмены», необходимо постепенно снижать дозу, уменьшая ее на половину в течение 3–7 дней.

Взаимодействие с антагонистами витамина К.

1. Бозентан индуцирует систему цитохрома P450, усиливает метаболизм варфарина, что требует увеличения его дозы.

2. Ситакзентан ингибирует изоэнзим CYP2C9, и увеличивает период полувыведения варфарина в 2,4 раза, что требовало уменьшение дозы варфарина на 80%.

3. Амбризентан с варфарином лекарственных взаимодействий не имеет.

Производные простаглицина, используемые в качестве современных лекарственных препаратов, должны обладать высокой степенью сродства к рецепторам простаглицина, химической стабильностью и быстро метаболизироваться в организме. Простаглицин (PGI₂), образующийся непосредственно в эндотелии сосудов, является наиболее мощным из до сих пор открытых вазодилататоров, одновременно оказывающим цитопротекторное действие и ингибирующий эффект на агрегацию тромбоцитов. Клиническая эффективность Илопроста была доказана при следующих ревматических болезнях:

- системный склероз
- системная красная волчанка
- антифосфолипидный синдром
- синдром Шегрена
- системные васкулиты: узелковый периартериит, некротический васкулит, облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера).

Высокая клиническая эффективность Илопроста и профиль безопасности, доказанные в многоцентровых клинических исследованиях, позволяют рекомендовать его применение в терапии сосудистых поражений, в том числе легочной гипертензии, вызванных ревматическими болезнями.

Кислородотерапия

В настоящее время используются интеллектуаль-

ные системы для неинвазивной, контролируемой вентиляции легких с непрерывной адаптацией к дыханию пациента (рис.4). Системы осуществляют функцию самостоятельного анализа типа дыхания пациента и настройки режима вентиляции в рамках предварительного заданного диапазона, улучшает качество жизни пациентов с хронически ослабленной дыхательной мускулатурой. Оптимальная синхронизация дыхания пациента и работы аппарата позволяет пациенту практически минимизировать дыхательные усилия. Среди поставляемых в СНГ аппаратов известны модели аппаратов Weinmann, Armed, которые отвечают требованиям неинвазивной вентиляции легких и имеют уникальный режим вентиляции Timed-Adaptive, обеспечивая наилучшую помощь в разгрузке дыхательной мускулатуры пациента.



Рисунок 4. Концентратор кислорода Armed 7F-5L

Портативные концентраторы кислорода - это электрические приборы, позволяющие получать кислород высокой концентрации 87- 96% при помощи молекулярной фильтрации окружающего воздуха физическим путем, не нарушая нормального объема содержания кислорода в окружающем воздухе.

Предназначены для проведения кислородной (кислородно-воздушной) терапии или аэрозольной ингаляции жидкими лекарствами больному с лечебной целью. Применяются в условиях различных медицинских учреждений, служб скорой и неотложной медицинской помощи, а также для индивидуального использования, как в стационаре, так и в домашних условиях. Эффективность длительных (до 12-15 часов в сутки) ингаляций кислорода (2л/мин) 95% смесь.

Комбинированная терапия легочной гипертензии

Комбинированная терапия представляется многообещающим вариантом лечения из-за возможности

воздействия сразу на несколько патофизиологических механизмов ЛАГ. Комбинированная терапия осуществляется одновременным назначением двух или более вариантов лечения или добавлением второго (или третьего) вида терапии к предшествующему лечению в случае его неэффективности. Пока неясно, какой из этих вариантов комбинированной терапии предпочтительнее.

Комбинированная терапия может назначаться больным при отсутствии улучшения или ухудшения состояния на фоне лечения препаратами первого ряда несмотря на то, что данные об этом особом способе лечения ограничены и представлены в основном неконтролируемыми исследованиями.

Баллонная предсердная септостомия и / или трансплантация легких показаны при рефрактерной ЛАГ или при невозможности проведения медикаментозного лечения. Эти процедуры должны выполняться

только в клинических центрах, имеющих подобный опыт.

Среди перспективных направлений для лечения легочной гипертензии при системных васкулитах могут рассматриваться тканевые инфузоматы для непрерывного амбулаторного введения простагландинов с заменой катриджа один раз в неделю.

Литература

1. *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension* ESC, ERS, ISHLT, 2010
2. *M. Humbert et al. N Engl J Med* 2004; 351: 1425-36
3. *Мартынюк, Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е.* Антагонисты рецепторов эндотелия при легочной артериальной гипертензии: вчера, сегодня и завтра. *Российский кардиологический журнал.*-2009.-№4 (78).- С.62-70.
4. *Трисветова, Е.Л.* Медицинские новости.-2009.-№15.-С.13-18.
5. *Шуба, Н.М.* Поражение легких у больных с системными заболеваниями соединительной ткани *Український пульмонологічний журнал.* 2008, № 3. С.72-75.

Поступила 5.12.2012 г.