

Г.О. Проценко
Ю.М. Сіренко

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) у хворих на системну склеродермію (ССД) широко відома як тяжкий прояв цього захворювання сполучної тканини, швидке прогресування якого призводить до вкрай невітшних наслідків. Різний перебіг і прогноз хвороби, а також терапевтична тактика потребують ретельної диференційної діагностики з іншими хворобами легень. Рання діагностика ЛАГ потребує застосування сучасних інструментальних методів дослідження, які є у великих спеціалізованих лікувально-діагностичних центрах України.

Ключові слова: системна склеродермія, легенева артеріальна гіпертензія, класифікація, діагностика.

Системна склеродермія (ССД) залишається одним з найбільш тяжких ревматичних захворювань і характеризується прогресуючим перебігом, інвалідизацією та високим рівнем летальності [1, 2]. В основі хвороби лежить ураження сполучної тканини з переважанням фіброзу і патології судин у вигляді облітеруючого ендартеріїту, що клінічно проявляється характерними змінами шкіри, опорно-рухового апарату, внутрішніх органів (легені, серце, шлунково-кишковий тракт, нирки) і поширеними вазоспастичними порушеннями.

В останнє десятиліття ураження легень виходить на перший план серед причин смерті при ССД і становить від 30 до 90%. Найбільша частка ураження виявляється при морфологічному і функціональному дослідженні і в середньому становить >70% [3]. ССД, особливо її лімітований варіант (раніше позначався як CREST-синдром), найчастіше пов'язана з розвитком легеневої гіпертензії (ЛГ). Ураження легень при неадекватному лікуванні або його відсутності ускладнюються розвитком ЛГ, яка виявляється у >40% хворих з ураженням легень і розвивається протягом 2–10 років від початку хвороби [4].

ЛГ — рефрактерне захворювання, що характеризується прогресуючим підвищенням тиску в судинах легень і збільшенням легеневого судинного опору. Незалежно від причини легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) в її основі лежать вазоконстрикція та структурне ремоделювання судинного русла, що призводять до перевантаження правого шлуночка, розвитку хронічної серцевої недостатності і за відсутності адекватної терапії — до смерті хворого.

ЛГ визначають як підвищення середнього тиску в легеневій артерії (СерТЛА) >25 мм рт. ст. у стані спокою або >30 мм рт. ст. — при фізичному навантаженні. При цьому тиск заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА) не має перевищувати 15 мм рт. ст., а серцевий індекс повинен бути нормальним або зниженим. Золотим стандартом і єдиним методом верифікації ЛГ є катетеризація правих відділів серця [5].

При лімітованому варіанті ССД ЛГ часто спричинена легневими судинними порушеннями, а при дифузному — може поєднуватися з легневим інтерстиціальним фіброзом. Крім цього, при ССД на-

явні й інші стани, що сприяють розвитку ЛГ і потребують ретельної диференційної діагностики [2]. Досі точно не встановлені причини патологічних змін у легневих судинах при ЛГ. В основі сучасних теорій патогенезу ЛГ лежить ендотеліальна дисфункція, яка призводить до синтезу переважно вазоконстрикторів (ендотелін 1, тромбоксан А₂) над вазодилататорами (простациклін, оксид азоту). Звільнення хемотаксичних агентів із пошкоджених клітин ендотелію викликає міграцію гладком'язових клітин в інтиму легневих артеріол. Пригнічення апоптозу призводить до підвищеної проліферації всіх шарів судинної стінки. Секреція локально активних медіаторів з вираженою вазоконстрикторною дією сприяє розвитку тромбозу *in situ*, трансформуючи легенеve судинне русло зі звичайного антикоагулянтного стану (внаслідок звільнення простацикліну та інгібітора тканинного активатора плазміногену) у прокоагулянтний. В результаті утворюється порочне коло: пошкодження ендотелію неухильно прогресує і призводить до ремоделювання легневих судин, наростання судинної обструкції та облітерації. При цьому патологічні процеси захоплюють усі шари судинної стінки, різні типи клітин (ендотеліальні, гладком'язові, фібробласти). В адвентиції відзначається підвищена продукція екстрацелюлярного матриксу, включаючи колаген, еластин, фібронектин і тенасцин. Лімфоцити і тромбоцити також відіграють істотну роль у розвитку ЛГ. У плазмі крові у пацієнтів із ЛГ підвищені рівні прозапальних цитокінів, у тромбоцитах порушений метаболізм серотоніну.

Дисбаланс між тромботичними, мітогенними, прозапальними, вазоконстрикторними факторами та механізмами зворотної дії (антикоагулянтні, антимітогенні, вазодилатуючі) спричиняє стійку вазоконстрикцію, проліферативні й запальні зміни в легневому мікроциркуляторному руслі. Саме ці механізми відповідальні за розвиток і прогресування патологічних обструктивних процесів у легневих судинах при ЛГ, збільшення легеневого судинного опору, перевантаження і декомпенсацію правого шлуночка, летальність хворих.

ЛГ відноситься до варіантів ураження легень у хворих на ССД і може бути зумовлена інтерстиці-

альним фіброзом або ізольованими проліферативними змінами судинної стінки за відсутності значущих змін паренхіми або хронічної гіпоксії (власне ЛАГ). Крім того, причиною підвищення тиску в малому колі кровообігу може служити ураження лівих відділів серця як клапанне, так і власне міокарда, пов'язане чи не пов'язане (наприклад ішемічна хвороба серця — ІХС) із системним процесом. Останнє може бути віднесено до великої групи причин, що визначають вторинний характер ЛГ, і розцінюється як супутні захворювання (табл. 1).

Таблиця 1

Оновлена класифікація ЛГ (згідно з ESC-ERS-2015)

1. ЛГ:
1.1. Ідіопатична (ІЛГ).
1.2. Спадкова.
1.2.1. Мутація гена, що кодує рецептори морфогенетичного протеїну кісткового мозку, – <i>BMPR2</i> .
1.2.2. Інші мутації.
1.3. ЛГ, асоційована з лікарськими засобами чи токсинами.
1.4. ЛГ, асоційована:
1.4.1. із захворюваннями сполучної тканини;
1.4.2. ВІЛ-інфекціями;
1.4.3. портальною гіпертензією;
1.4.4. вродженими вадами серця;
1.4.5. шистосомозом.
1.5. Венооклюзивна хвороба легень та/чи гемангіоматоз легневих капілярів:
1.5.1. Ідіопатична.
1.5.2. Спадкова:
1.5.2.1. <i>eIF2AK</i> -мутація;
1.5.2.2. інші мутації.
1.5.3. Індукована лікарськими засобами, токсинами та радіацією.
1.5.4. Асоційована із:
1.5.4.1. захворюваннями сполучної тканини;
1.5.4.2. ВІЛ-інфекціями.
1.6. Персистуюча ЛАГ немовлят.
2. ЛГ, асоційована з ураженнями лівої половини серця.
2.1. Систолічна дисфункція лівого шлуночка.
2.2. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка.
2.3. Захворювання клапанів.
2.4. Вроджена/набута обструкція притоку/відтоку та вроджена кардіоміопатія.
2.5. Вроджені/набуті стенози легневих вен.
3. ЛГ, асоційована із захворюваннями легень та/чи гіпоксією.
3.1. При хронічній обструктивній хворобі легень.
3.2. При інтерстиціальних хворобах легень.
3.3. При інших захворюваннях легень зі змішаними обструктивно-рестриктивними причинами.
3.4. При порушенні дихання під час сну.
3.5. При гіповентиляційній патології альвеол.
3.6. При хронічному перебуванні на високогір'ї.
3.7. При вадах розвитку легень.
4. Хронічна посттромбоемболічна ЛГ.
4.1. Хронічна тромбоемболічна ЛГ.
4.2. Інші обструкції легеневої артерії:
4.2.1. ангіосаркома;
4.2.2. інші інтраваскулярні пухлини;
4.2.3. артеріїт;
4.2.4. вроджені стенози легневих артерій;
4.2.5. паразитарні ураження (гідатидоз).
5. ЛГ із невідомими та/чи багатофакторними механізмами.
5.1. Гематологічні захворювання: хронічна гемолітична анемія, мієлопроліферативні захворювання, спленектомія.
5.2. Системні захворювання, саркоїдоз, гістіоцитоз Х, лімфангіолейоміоматоз.
5.3. Метаболічні порушення: хвороби накопичення глікогену, хвороба Гоше, захворювання щитовидної залози.
5.4. Інші причини: легенева пухлина тромботична мікроангіопатія, фіброзуючий медіастиніт, хронічна ниркова недостатність, сегментарна ЛГ.

Необхідно пам'ятати про часті асоціації ССД із первинним біліарним цирозом (з особливою увагою потрібно поставитися до варіантів, ускладнених портальною гіпертензією), а також із венооклюзивною хворобою легень. І нарешті, за наявності факторів ризику і тромбозу вен нижніх кінцівок у пацієнтів із ССД також може виявлятися хронічна посттромбоемболічна ЛГ [5].

Як зазначено вище, ЛГ при ССД частіше виникає при тривалому перебігу захворювання, лімітованому шкірному синдромі та наявності антицентромерних антитіл, проте останні дослідження внесли корективи у загальновідомі закономірності. Так званий ізольований (судинний, близький до ідіопатичного, не пов'язаний із тотальним ураженням паренхіми легень або гіпоксемією) варіант ЛГ відзначають і при гострому перебігу хвороби з дифузним шкірним синдромом та наявністю U3RNP-аутоантитіл [6].

Висока частота інтерстиціального фіброзу, що виявляється у хворих із ССД в останні роки, не призвела до істотного підвищення поширення гіпоксемічного варіанта ЛГ, проте сприяла виділенню поєднаного типу ураження легень, при якому СерТЛА можна порівняти з такою при ізольованому її варіанті. Виділення цього варіанта зумовлено необхідністю іншої, ніж при інтерстиціальному фіброзі, терапевтичної тактики у зв'язку з край тяжким, прогностично несприятливим перебігом.

Рання діагностика ЛГ — запорука оптимального терапевтичного прогнозу. Без лікування прогноз ЛГ дуже поганий, при ССД 60% хворих із клінічно значущою ЛГ вмирають у перші 2 роки після її діагностики [7]. Вчасно виявлена ЛГ сприяє більш ранньому початку терапії та сприятливішому перебігу захворювання.

Діагностика ЛГ, асоційованої з ССД, включає: проведення комплексного обстеження для оцінки клінічного класу і типу ЛГ, а також функціонального та гемодинамічного статусу пацієнтів.

Діагностика ЛГ при ССД, як і при інших станах, основана на комплексі клінічних та інструментальних досліджень, серед яких золотим стандартом є визначення тиску в легеневій артерії при її катетеризації. Однак необхідно пам'ятати про скринінгові методи виявлення ЛГ, оскільки хворі на ССД становлять групу ризику розвитку цього прояву. Як відомо, ЛГ не має патогномонічних ознак, і на початкових етапах розвитку ці ознаки клінічно незначущі. Задишка зазвичай — перший прояв ЛГ — неспецифічний симптом, який сам по собі потребує проведення диференційної діагностики (табл. 2). Найчастіше задишка розвивається вже за наявності правошлуночкової недостатності.

Таблиця 2

Найчастіші причини задишки у пацієнтів із ССД

Інтерстиціальне захворювання легень (інтерстиціальні пневмонії)
Серцева недостатність, що розвинулася при склеродермічному міокардіосклерозі та/чи вада серця
ІХС (еквівалент стенокардії)
Анемія
Супутні захворювання (хронічна обструктивна хвороба легень, задишка та ін.) паренхіми чи хронічна гіпоксія (власне ЛАГ)

Особливе значення під час скринінгу і аналізу ризику розвитку ЛГ при ССД має дослідження функції зовнішнього дихання з визначенням дифузної здатності легень (DLCO), яке поки не знайшло належного місця в діагностичних програмах при ідіопатичній ЛГ. Ряд дослідників показали прогностичну роль цього методу поряд із загальноприйнятими клініко-імунологічними ознаками у визначенні групи ризику серед хворих на ССД щодо розвитку ЛГ. Ізольоване (при нормальних об'ємно-швидкісних показниках спірограми) зниження DLCO <55–60% норми (за відсутності інших причин — інтерстиціального фіброзу, супутньої хронічної обструктивної хвороби легень або анемії) стало більш значущим предиктором розвитку ЛГ, ніж інші доступні «скринінгові» методики (електрокардіографія чи ехокардіографія — ехоКГ) [8].

ЕхоКГ, крім виявлення непрямих ознак ЛГ і вимірювання транстрикуспідального градієнта тиску, допомагає диференціювати варіанти «венотної» ЛГ, зумовленої ураженням лівого шлуночка (порушення його скоротної здатності й/або наявність клапанних уражень). Необхідно пам'ятати, що виявлення транстрикуспідального градієнта тиску >30 мм рт. ст. не дозволяє верифікувати діагноз і потребує підтвердження [9]. Французькими дослідниками запропоновано диференційно-діагностичний алгоритм ранньої діагностики ЛГ з використанням ехоКГ, оскільки ймовірність як хибнопозитивних, так і хибнонегативних результатів при пограничних градієнтах досить висока [10]. Катетеризацію правих відділів серця — золотий стандарт діагностики ЛГ — необхідно проводити всім хворим із цим проявом ССД.

Цей метод не лише дозволяє підтвердити факт підвищення тиску, але й є диференційно-діагностичним і визначальним щодо прогнозу, а також при проведенні гострих проб дає можливість вибрати ефективну терапевтичну тактику.

Верифікація ЛГ при ССД потребує подальшого диференційно-діагностичного обстеження. Для уточнення типу ЛГ кожному хворому необхідно проводити весь комплекс діагностичних заходів, оскільки в одного пацієнта можливе поєднання декількох причин.

Власне ЛГ при ССД (ізольований варіант) може бути встановлена лише після проведення всіх діагностичних процедур («діагноз — виняток»). Крім цього, ЛГ може бути зумовлена портальною гіпертензією, що розвилася на тлі первинного біліарного цирозу, який при лімітованому варіанті ССД відзначають значно частіше, ніж у популяції.

При виявленні інтерстиціального ураження легень необхідно визначити, який варіант ЛГ превалює. В цьому можуть допомогти бодиплетизмографія (визначення залишкового обсягу та загальної ємності легень для уточнення вираженості рестрикції), а також дослідження газового складу крові при катетеризації для оцінки вираженості гіпоксемії. Виділення поєданого варіанта (ЛГ та інтерстиціальне ураження легень) продиктовано необхідністю комбінованої терапії вазоактивними пре-

паратами й імуносупресорами. Зниження насосної функції лівого шлуночка внаслідок його систолічної чи діастолічної дисфункції зумовлює розвиток «венотної» ЛГ, що виявляється при катетеризації підвищенням ТЗЛА. У цих випадках застосовують ехоКГ, проте може знадобитися верифікація ІХС як неінвазивними (стрес-методи, «коронарний кальцій»), так і інвазивними (коронароангіографія) методами. ЕхоКГ також є незамінною в діагностиці клапанних вад, які можливі у пацієнтів із ССД.

В останні кілька років зарубіжні автори відзначають поєднання ССД з ураженням венулярного відділу мікроциркуляторного русла — легеневої венооклюзійної хвороби з легневим капілярним ангіоматозом [11]. Застосування препаратів групи простагліну в цій категорії хворих часто ускладнюється інтерстиціальним набряком легень і закінчується фатально. Наявність у пацієнта гіпоксемії, а також підвищеного ТЗЛА дозволяє запідозрити цю несприятливу асоціацію.

Перебіг ЛАГ при ССД подібний до такого при ідіопатичному (первинному) варіанті. Деякі автори відзначають менш сприятливий її перебіг при поєднанні із системними захворюваннями, що, можливо, пов'язане з пізньою діагностикою.

Фактори несприятливого прогнозу, що спостерігаються при ідіопатичній ЛГ, описуються і при ЛАГ, асоційованій із ССД. Крім вихідних гемодинамічних параметрів (частіше — СерТЛА при першому обстеженні), до них відносяться перикардит, підвищення рівня мозкової фракції натрійуретичного пептиду, а також сечової кислоти [12, 13].

Функціональна класифікація ЛАГ використовується для визначення прогнозу тривалості життя хворих. Так, у пацієнтів з I і II функціональним класом (ФК) ЛГ середня тривалість життя становить 6 років, з III ФК — 2,5 року, з IV ФК — 6 міс. Крім визначення ФК ЛАГ, у хворих на ССД важлива кількісна оцінка толерантності до фізичного навантаження. Тест із 6-хвилинною ходьбою (вимір дистанції, яку хворий може пройти за 6 хв) — доступний і високоінформативний метод оцінки ефективності терапії [14].

Таким чином, раннє виявлення і правильна діагностика ЛГ у пацієнтів із ССД — необхідна умова збільшення тривалості життя [15]. З огляду на складність і недоступність багатьох діагностичних процедур спостереження цих хворих можливе лише у спеціалізованих центрах.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.) (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Зовнішторгвидав України, Київ, с. 32–38.
2. Насонов Е.Л., Насонова В.В. (2010) Ревматологія: Націон. руковод. Москва, с. 447–466.
3. Mukerjee D., St. George D., Coleiro B. et al. (2003) Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 1088–1093.
4. MacGregor A.J., Canavan R., Knight C. et al. (2001) Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford)*, 40: 453–459.

5. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М., Сичов О.С. (2016) Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування. МОРИОН, 190 с.
6. Sacks D.G., Okano Y., Steen V.D. et al. (1996) Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3RNP anti-body. J. Rheumatol., 23: 639–642.
7. Kawut S.M., Taichman D.B., Archer-Chicko C.L. et al. (2003) Hemodynamics and sur-vival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. Chest., 123: 344–350.
8. Mukerjee D., St. George D., Knight C. et al. (2004) Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford), 43: 461–466.
9. Denton C.P., Cailles J.B., Phillips G.D. et al. (1997) Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Br. J. Rheumatol., 36: 239–243.
10. Hachulla E., Gressin V., Guillevin L. et al. (2005) Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. Arthritis Rheum., 52: 3792–3800.
11. Johnson S.R., Patsios D., Hwang D.M. et al. (2006) Pulmonary veno-occlusive disease and scleroderma associated pulmonary hypertension. J. Rheumatol., 33(11): 2347–2350.
12. Williams M., Handler C., Akram R. et al. (2006) Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TroBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. Eur. Heart J., 27(12): 1485–1494.
13. Njama W., Iesaki T., Iwama Y. et al. (2007) Serum uric acid as a prognostic predictor in pulmonary arterial hypertension with connective tissue disease. Inter. Heart J., 48(4): 523–532.
14. Paciocco G., Martinez F.J., Bossone E. et al. (2001) Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. Eur. Respir. J., 17: 647–652.
15. Гусева Н.Г. (2007) Системна склеродермія: рання діагностика і прогноз. Наук.-практ. ревматол., 1: 39–45.

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Г.А. Проценко, Ю.Н. Сиренко

Резюме. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) у больных системной склеродермией (ССД) широко известна как тяжелое проявление этого заболевания соединительной

ткани, быстрое прогрессирование которого приводит к неблагоприятным последствиям. Различное течение и прогноз болезни, а также терапевтическая тактика требуют тщательной дифференциальной диагностики с другими заболеваниями легких. Ранняя диагностика ЛАГ требует применения современных инструментальных методов исследования, которые имеются в крупных специализированных лечебно-диагностических центрах Украины.

Ключевые слова: системная склеродермия, легочная артериальная гипертензия, классификация, диагностика.

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

G.O. Protsenko, Yu.M. Sirenko

Summary. Pulmonary arterial hypertension (PAH) in patients with systemic sclerosis (SSc) is widely known as severe manifestation of connective tissue disease, rapid progression of which leads to adverse consequences. Different course and prognosis of the disease, as well as a therapeutic strategy requires careful differential diagnosis with other lung diseases. Early diagnosis of PAH requires the application of modern instrumental methods that are available in the major specialized medical-diagnostic centers of Ukraine.

Key words: systemic sclerosis, pulmonary arterial hypertension, classification, diagnostics.

Адреса для листування:

Проценко Галина Олександрівна
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «Національний науковий центр
«Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України»

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Заместительная гормональная терапия не предотвращает снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ)

Проанализировав данные крупного лонгитудинального исследования «Woman’s Health Initiative», ученые Калифорнийского университета (University of California) в Лос-Анджелесе, США, пришли к выводу, что после прекращения приема препаратов заместительной гормональной терапии (ЗГТ) риск переломов не повышается. Результаты представлены в «Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism».

В ходе одного исследования участниц с интактной маткой рандомизировали на две группы: 1-я — конъюгированный эстроген и медроксипрогестерон, 2-я — плацебо. В другой работе такие же препараты применяли пациентки после гистерэктомии. В обоих исследованиях у женщин, получавших препараты, отмечали значительное снижение общего риска переломов. 15 187 участниц применя-

ли препараты ЗГТ или плацебо в течение всего исследования (1-я работа — 5,6 года, 2-я — 7,1 года) и отказались от применения после его окончания. Проанализировав состояние их здоровья в течение 5 лет после прекращения приема препаратов, пришли к выводу, что частота переломов была невысока и не отличалась среди представительниц разных групп. Скорость возрастных изменений МПКТ практически одинакова у всех женщин, вне зависимости от возраста наступления менопаузы. Действие ЗГТ сходно с таковым антирезорбтивных средств.

Douglas D. (2016) Stopping hormone replacement therapy doesn’t boost hip fractures. Medscape, Dec. 01 (<http://www.medscape.com/viewarticle/872549>).

Watts N.B., Cauley J.A., Jackson R.D. et al. (2016) No increase in fractures after stopping hormone therapy: results from the women’s health initiative. J. Clin. Endocrinol. Metab., Nov. 07 [Epub. ahead of print].

Юлия Котикович