Диагностика легочной гипертензии при системной склеродермии

А.В. Волков

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией (ССД), — грозное проявление этого заболевания соединительной ткани, при котором быстрое прогрессирование приводит к крайне неутешительным исходам. При ССД легочная гипертензия (ЛГ) чаще наблюдается при большой длительности заболевания, лимитированном поражении кожи, развивается после длительного «доброкачественного» течения и является одной из частых причин летальных исходов. Раннюю стадию ЛГ невозможно выявить без применения инструментальных и не всегда доступных методов исследования. Стадия клинических проявлений, часто представленная только одышкой, требует дифференциальной диагностики с широким кругом состояний, как обусловленных ССД, так и сопутствующих ей. Необходимость дифференциальной диагностики продиктована различными течением и прогнозом заболевания, а также терапевтической тактикой.

DIAGNOSIS OF PULMONARY HYPERTENSION IN SCLERODERMA SYSTEMATICA

A. V. Volkov

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Pulmonary hypertension (PH) associated with scleroderma systematica (SDS) is a menacing manifestation of this systemic disease of connective tissue, in which a rapid progression results in very poor outcomes. In SDS, PH is more frequently observed with the prolonged disease, circumscribed skin lesion, develops after a long benign course, and is one of the common causes of death. The early stage of PH can be identified by instrumental and not always accessible studies. The stage of clinical manifestations, which is frequently manifested only by dyspnea, requires a differential diagnosis from a wide range of conditions both caused by and concurrent with SDS. The need for differential diagnosis stems from the varying course and prognosis of the disease, as well as treatment policy.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — рефрактерное заболевание, характеризующееся прогрессирующим повышением давления в сосудах легких и увеличением легочного сосудистого сопротивления. Независимо от причины ЛАГ в ее основе лежат вазоконстрикция и структурное ремоделирование сосудистого русла, приводящие к перегрузке правого желудочка, развитию хронической сердечной недостаточности и при отсутствии адекватной терапии — к смерти больного.

Легочную гипертензию (ЛГ) определяют как повышение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) > 25 мм рт.ст. в состоянии покоя или > 30 мм рт.ст. при физической нагрузке. При этом давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) не должно превышать 15 мм рт.ст., а сердечный индекс должен быть нормальным или сниженным. Золотым стандартом и единственным методом верификации ЛГ является катетеризация правых отделов сердца [1].

ЛАГ, ассоциированная с системной склеродермией (ССД), широко известна как грозное проявление этого заболевания соединительной ткани, быстрое прогрессирование которого приводит к крайне неутешительным исходам. При лимитированном варианте ССД ЛАГ часто обусловлена легочными сосудистыми нарушениями, а при диффузном — может сочетаться с легочным интерстициальным фиброзом. Помимо этого, при ССД имеют место и другие состояния, способствующие развитию ЛГ и требующие тщательной дифференциальной диагностики [2].

До настоящего времени точно не установлены причины патологических изменений в легочных сосудах при ЛГ. В основе современных теорий патогенеза ЛГ лежит эндотелиальная дисфункция, которая приводит к преобладанию

синтеза вазоконстрикторов (эндотелин 1, тромбоксан А₂) над вазодилататорами (простациклин, оксид азота). Освобождение хемотаксических агентов из поврежденных клеток эндотелия вызывает миграцию гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол. Подавление апоптоза приводит к повышенной пролиферации всех слоев сосудистой стенки. Секретция локально активных медиаторов с выраженным вазоконстрикторным действием способствует развитию тромбоза *in situ*, трансформируя легочное сосудистое русло из обычного антикоагулянтного состояния (вследствие освобождения простациклина и ингибитора тканевого активатора плазминогена) в прокоагулянтное. В результате образуется порочный круг: повреждение эндотелия неуклонно прогрессирует и приводит к ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и окклюзии. При этом патологические процессы затрагивают все слои сосудистой стенки, различные типы клеток (эндотелиальные, гладкомышечные, фибробласты). В адвентиции отмечается повышенная продукция экстрацеллюлярного матрикса, включая коллаген, эластин, фибронектин и тенасцин. Лимфоциты и тромбоциты также играют существенную роль в развитии ЛГ. В плазме крови у больных с ЛГ повышены уровни провоспалительных цитокинов, в тромбоцитах нарушен метаболизм серотонина.

Дисбаланс между тромботическими, митогенными, провоспалительными, вазоконстрикторными факторами и механизмами обратного действия (антикоагулянтные, антимитогенные, вазодилатирующие) способствует стойкой вазоконстрикции, пролиферативным и воспалительным изменениям в легочном микроциркуляторном русле. Именно эти механизмы ответственны за развитие и прогрессирование

ЛЕКЦИЯ

ние патологических обструктивных процессов в легочных сосудах при ЛГ, увеличение легочного сосудистого сопротивления, перегрузку и декомпенсацию правого желудочка, гибель больных.

ССД, особенно ее лимитированный вариант (ранее обозначавшийся как CREST-синдром), чаще всего связана с развитием ЛГ. Распространенность ЛГ при ССД варьирует от 9 до 65%, что обусловлено разными методическими подходами к диагностике этого проявления. По данным Британского регистра ЛГ, основанного на катетеризации правых отделов сердца, при обследовании 722 пациентов с ССД ЛГ выявлена в 12% случаев [3]. В другой серии исследований, включавшей 930 больных ССД, кумулятивная частота ЛГ составила 13% [4].

ЛГ относится к вариантам поражения легких у больных ССД и может быть обусловлена интерстициальным фиброзом или изолированными пролиферативными изменениями сосудистой стенки в отсутствии значимых изменений

Таблица 1. *Классификация ЛГ (Венеция, 2003 г. Simonneau et al. JACC 2004):*

1. ЛАГ:
• идиопатическая;
• семейная;
• ассоциированная с:
– системными заболеваниями соединительной ткани;
– ВИЧ-инфекцией;
– портальной гипертензией;
– антректиками;
– врожденными пороками сердца;
• легочная веноокклюзионная болезнь;
• легочный капиллярный гемангиоматоз.
2. При поражении левых отделов сердца:
• предсердие или желудочек;
• клапаны
3. При патологии легких/гипоксемии:
• хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
• интерстициальный фиброз;
• нарушение дыхания во сне;
• аномалии развития.
4. При тромботических или тромбоэмболических заболеваниях:
• тромбоэмболическая обструкция проксимальных легочных артерий;
• тромбоэмболическая обструкция дистальных легочных артерий;
• нетромботические эмболии.
5. Редкие причины

паренхимы или хронической гипоксии (собственно ЛАГ). Кроме того, причиной повышения давления в малом круге кровообращения может служить поражение левых отделов сердца, как клапанное, так и собственно миокарда, связанное или не связанное (например, ИБС) с системным процессом. Последнее может быть отнесено к большой группе причин, определяющих вторичный характер гипертензии и рассцениваемых как сопутствующие заболевания (табл. 1).

Необходимо помнить о нередких ассоциациях ССД с первичным билиарным циррозом (с особым вниманием нужно отнестись к вариантам, осложненным портальной гипертензией), а также с веноокклюзионной болезнью легких. И наконец, при наличии факторов риска и тромбоза вен нижних конечностей у пациентов с ССД также может выявляться хроническая посттромбоэмболическая ЛГ [5].

Как уже было отмечено, ЛАГ при ССД чаще возникает на фоне большой длительности заболевания, лимитированного кожного синдрома и наличия антицентромерных антител, однако последние исследования внесли коррективку в общеизвестные закономерности. Так называемый изолированный (сосудистый, близкий к идиопатическому, не связанный с распространенным поражением паренхимы легких или гипоксемией) вариант ЛАГ встречается и при остром течении болезни с диффузным кожным синдромом и наличием U3RNP-аутоантител [6]. Высокая частота интерстициального фиброза, выявляемого у больных ССД в последние годы, не привела к существенному увеличению распространенности гипоксемического варианта ЛГ, однако способствовала выделению сочетанного типа поражения легких, при котором СрДЛА сопоставимо с таковым при изолированном ее варианте. Выделение этого варианта обусловлено необходимостью иной, чем при интерстициальном фиброзе, терапевтической тактики в связи с его крайне тяжелым, прогностически неблагоприятным течением.

Ранняя диагностика ЛАГ – залог оптимального терапевтического прогноза. Без лечения прогноз ЛАГ очень плохой, при ССД 60% больных с клинически значимой ЛАГ умирают в первые 2 года после ее диагностики [7]. Своевременное выявление ЛАГ способствует более раннему началу терапии и более благоприятному течению заболевания.

Диагностика ЛГ, ассоциированной с ССД, предполагает: проведение комплексного обследования для оценки клинического класса и типа ЛГ, а также функционального и гемодинамического статуса пациентов (рис. 1).

Диагностика ЛГ при ССД, как и при других состояниях, основана на комплексе клинических и инструментальных исследований, среди которых золотым стандартом является определение давления в легочной артерии при ее ка-

Таблица 2. *Наиболее частые причины одышки у пациентов с ССД*

Интерстициальное заболевание легких (интерстициальные пневмонии)
Сердечная недостаточность, развившаяся при склеродермическом миокардиосклерозе и/или пороке сердца
ИБС (эквивалент стенокардии)
Анемия
Сопутствующие заболевания (ХОБЛ, астма и др.)

тетеризации. Однако необходимо помнить о скрининговых методах выявления ЛГ, поскольку больные ССД составляют группу риска развития этого проявления. Как известно, ЛГ не имеет патогномоничных признаков и на начальных этапах развития клинически незначима. Одышка, как правило, первое проявление ЛГ, является неспецифическим симптомом, который сам по себе требует проведения дифференциальной диагностики (табл. 2); обычно одышка развивается уже при наличии правожелудочковой недостаточности.

Особое значение при скрининге и определении риска развития ЛГ при ССД имеет исследование функции внешнего дыхания с определением диффузионной способности

ЛЕКЦИЯ

Рис. 1. Основные этапы диагностики ЛГ (рекомендации Европейского кардиологического общества; Galie N. et al. *Eur Heart J* 2004; 25:2243–78)

Рис. 2. Алгоритм ЭхоКГ-диагностики ЛГ (Hachulla E. et al. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3792–800)

ших ХОБЛ или анемии) явилось более значимым предиктором развития ЛГ, чем другие доступные «скрининговые» методики (ЭКГ или ЭхоКГ) [8].

ЭхоКГ, помимо обнаружения косвенных признаков ЛГ и измерения транстрикуспидального градиента давления (СДЛА), помогает дифференциальной диагностике вариантов «венозной» ЛГ, обусловленной поражением левого желудочка (нарушение его сократительной способности и/или наличие клапанных поражений). Необходимо помнить, что выявление транстрикуспидального градиента давления > 30 мм рт. ст. не позволяет верифицировать диагноз и требует подтверждения [9]. Французскими исследователями предложен дифференциально-диагностический алгоритм ранней диагностики ЛГ с использованием ЭхоКГ (рис. 2), поскольку вероятность как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов при пограничных градиентах достаточно велика [10].

Катетеризация правых отделов сердца — золотой стандарт диагностики ЛГ — должна проводиться всем больным с этим проявлением ССД. Этот метод не только позволяет подтвердить факт повышения давления, но и является дифференциально-диагностическим и определяющим прогноз, а также при проведении острых проб дает возможность выбрать эффективную терапевтическую тактику.

Верификация ЛГ при ССД требует последующего дифференциально-диагностического обследования. Для уточнения типа ЛГ каждому больному необходимо проведение всего комплекса диагностических мероприятий, поскольку у одного пациента может встретиться сочетание нескольких причин (рис. 3).

Собственно ЛАГ при ССД (изолированный вариант) может быть установлена только после проведения всех диагностических процедур («диагноз — исключение»). Помимо этого, ЛАГ может быть обусловлена портальной

легких (DLCO), которое пока не нашло должного места в диагностических программах при идиопатической (первичной) ЛГ. Ряд исследователей показал прогностическую роль этого метода наряду с общепринятыми клиничко-иммунологическими признаками в определении группы риска среди больных ССД в отношении развития ЛГ. Изолированное (при нормальных объемно-скоростных показателях спирограммы) снижение DLCO < 55–60% нормы (при отсутствии других причин — интерстициального фиброза, сопутствующей

гипертензией, развившейся на фоне первичного билиарного цирроза, который при лимитированном варианте ССД встречается существенно чаще, чем в популяции.

При обнаружении интерстициального поражения легких нужно определить, какой вариант ЛГ превалирует. В этом могут помочь бодиплетизмография (определение остаточного объема и общей емкости легких для уточнения выраженности рестрикции), а также исследование газового состава крови при катетеризации для оценки выраженности

ЛЕКЦИЯ

ности гипоксемии. Выделение сочетанного варианта (ЛАГ и интерстициальное поражение легких) продиктовано необходимостью сочетанной терапии вазоактивными препаратами и иммуносупрессорами.

Снижение насосной функции левого желудочка вследствие его систолической или диастолической дисфункции обуславливает развитие «венозной» ЛГ, проявляющейся при катетеризации повышением ДЗЛА. В этих случаях используют ЭхоКГ, однако может потребоваться верификация ИБС как неинвазивными (стресс-методы, «коронарный кальций»), так и инвазивными (коронароангиография) методами. ЭхоКГ также является незаменимой в диагностике клапанных пороков, которые при ССД встречаются нечасто.

В последние несколько лет зарубежные авторы отмечают нередкое сочетание ССД с поражением венозного отдела микроциркуляторного русла — легочной веноокклюзионной болезнью и легочным капиллярным ангиоматозом [11]. Применение препаратов группы простациклина у этой категории больных часто осложняется интерстициальным отеком легких и заканчивается фатально. Наличие у пациента гипоксемии, а также повышенного ДЗЛА позволяет заподозрить эту неблагоприятную ассоциацию.

Течение ЛАГ при ССД сходно с таковым при идиопатическом (первичном) варианте (рис. 4). Некоторые авторы отмечают менее благоприятное ее течение при сочетании с системными заболеваниями, что, возможно, связано с поздней диагностикой. Ретроспективный анализ случаев изолированной ЛГ, которые мы наблюдаем в Институте ревматологии РАМН, показал наличие длительного (до 5 лет) асимптомного периода, сопровождавшегося лишь изменениями на ЭКГ (признаки перегрузки правых отделов сердца) и рентгенологическими признаками (выбухание 2-й дуги по левому контуру сердца). Среди типичных для этого страдания клинических проявлений основным была одышка. Необходимо отметить редкое развитие кровохарканья и синкопальных эпизодов.

Стадия прогрессирования характеризовалась формированием в первую очередь тяжелой дыхательной недостаточности с легочными гипертензивными кризами, летальный исход наступал в среднем через 3–5 лет после появления одышки и чаще всего был следствием тяжелого легочного гипертензивного криза с прогрессированием системной гипотензии. Могут встречаться признаки

Рис. 3. Стратегия диагностики ЛАГ при ССД

Рис. 4. Развитие клинических проявлений ЛГ и показатели гемодинамики

тяжелой правожелудочковой недостаточности, но они не характерны.

Факторы неблагоприятного прогноза, наблюдаемые при идиопатической ЛГ, описываются и при ЛАГ, ассоциированной с ССД. Помимо исходных гемодинамических параметров (чаще — СрДЛА при первом обследовании), к ним относятся перикардит, повышение уровня мозговой фракции натрийуретического пептида, а также мочевой кислоты [12, 13].

Функциональная классификация ЛАГ используется для прогноза продолжительности жизни больных. Так, у пациентов с I и II функциональным классом (ФК) ЛАГ средняя продолжительность жизни составляет 6 лет, с III ФК — 2,5 года, с IV ФК — 6 мес. Помимо определения ФК ЛАГ, у больных ССД важна количественная оценка толерантности к физической нагрузке. 6-минутный тест с ходьбой (измерение дистанции, которую больной может пройти за 6 мин) —

ЛЕКЦИЯ

доступный и высокоинформативный метод оценки эффективности терапии [14].

Таким образом, раннее выявление и правильная диагностика ЛГ у пациентов с ССД — необходимое условие уве-

личения продолжительности жизни. Учитывая сложность и недоступность многих диагностических процедур, наблюдение данной категории больных возможно лишь в специализированных центрах.

ЛИТЕРАТУРА

- Galie N., Torbicki A., Barst R. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243–78.
- LeRoy E.C., Black C., Fleischmajer R. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202–5.
- Mukerjee D., St. George D., Coleiro B. et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088–93.
- MacGregor A.J., Canavan R., Knight C. et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 453–9.
- Steen V., Medsger T.A. Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516–22.
- Sacks D.G., Okano Y., Steen V.D. et al. Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3RNP antibody. *J Rheumatol* 1996; 23: 639–42.
- Kawut S.M., Taichman D.B., Archer-Chicko C.L. et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344–50.
- Mukerjee D., St. George D., Knight C. et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 461–6.
- Denton C.P., Cailles J.B., Phillips G.D. et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 239–43.
- Hachulla E., Gressin V., Guillemin L. et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792–800.
- Johnson S.R., Patsios D., Hwang D.M. et al. Pulmonary veno-occlusive disease and scleroderma associated pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 2006; 33(11): 2347–50.
- Williams M., Handler C., Akram R. et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TroBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006 27(12): 1485–94.
- Njman W., Iesaki T., Iwama Y. et al. Serum uric acid as a prognostic predictor in pulmonary arterial hypertension with connective tissue disease. *International Heart Journal* 2007; 48(4): 523–32.
- Paciocco G., Martinez F.J., Bossone E. et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17: 647–52.

«БУДУЩЕЕ БЕЗ ОСТЕОПОРОЗА»

КРУГЛЫЙ СТОЛ С УЧАСТИЕМ ВЕДУЩИХ РОССИЙСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Врачам хорошо известны социальные и экономические последствия переломов, обусловленных остеопорозом (ОП). Из-за старения населения во всем мире эта проблема приобретает глобальный характер, а профилактика ОП становится одним из приоритетных направлений в сфере охраны здоровья. Чтобы внимание к этой проблеме не ослабевало, 20 октября проводится Всемирный день борьбы с ОП.

23 октября в Москве состоялся круглый стол «Будущее без остеопороза» с участием ведущих российских специали-

стов в этой области. Обсуждались вопросы профилактики и лечения ОП, в том числе использование кальцийсодержащих препаратов.

Профессор Л.И. Беневоленская, руководитель Центра по профилактике ОП Института ревматологии РАМН, отметила, что ОП — «безмолвная» эпидемия XXI века: смертность вследствие ОП находится на 3-м месте после смертности от инфаркта и инсульта. Заболевание может годами не давать о себе знать. В России 30% женщин и 20% мужчин старше 50 лет

страдают ОП, примерно столько же имеют сниженную плотность костной ткани. Самые печальные последствия ОП — это сильный болевой синдром, перелом шейки бедра и позвонков, причиняющие огромные страдания больным. Большинство больных умирают в первые 3 месяца после перелома шейки бедра.

По данным профессора С.С. Родионовой, вице-президента Российской ассоциации ОП, руководителя Научно-практического центра ОП ЦИТО, 70% больных, попадающих в стационары с переломами, имеют ОП. В последнее время все чаще наблюдаются остеопоротические переломы не только шейки бедра, но и длинных и мелких костей. Такие переломы долго не срастаются и плохо поддаются лечению. Но самый тревожный сигнал — это то, что сегодня и у детей встречаются переломы из-за «недобора» пиковой костной массы.

Хорошо известно, что многие заболевания легче предупредить, чем лечить. Это справедливо и для ОП, меры профилактики которого давно известны и научно обоснованы. Доктор медицин-

Окончание см. на с. 41