

ПЕРВИЧНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Романова К. Р.¹, Хацук А. С.¹ Научный руководитель: д.м.н., доцент Тарасова О. В.¹

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, E-mail: kseniya.romanova2011@yandex.ru

Аннотация: В настоящей статье представлен обзор научных публикаций по изучению этиологии, патогенеза, диагностики и лечения первичной легочной гипертензии. Первичная легочная гипертензия представляет собой прогрессирующее, рецидивирующее, неизлечимое заболевание неустановленной этиологии, характеризующееся ремоделированием легочного сосудистого русла с преимущественным поражением дистальных легочных артерий. Диагностическим критерием заболевания является повышение среднего давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст. Диагностика легочной гипертензии трудоемка, поскольку клинические проявления заболевания неспецифичны и напоминают врожденный порок сердца. Первичная лёгочная гипертензия является редкой патологией (диагностируется 2 случая на 1 млн детей), при этом остается актуальной проблемой практической педиатрии, так как ведет к развитию и прогрессированию правожелудочковой недостаточности, что значительно снижает качество жизни ребенка и обуславливает раннюю инвалидизацию и преждевременную смерть.

Ключевые слова: первичная легочная гипертензия, легочное сердце, генетика

PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION

Romanova K.R. ¹, Khatsuk A.S. ¹ Supervisor: Olga Tarasova, MD, Professor, Doc. Of Med. Sc. Dep. Of Pediatrics. ¹

¹Northern State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Arkhangelsk, E-mail: E-mail: kseniya.romanova2011@yandex.ru

Resume: This article provides an overview of scientific publications on the study of the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of primary pulmonary hypertension. Primary pulmonary hypertension is a progressive, relapsing, incurable disease of unknown etiology characterized by remodeling of the pulmonary vasculature with predominant involvement of the distal pulmonary arteries. The diagnostic criterion for the disease is an increase in the average pressure in the pulmonary artery of more than 25 mm Hg. Art. Diagnosis of pulmonary hypertension is laborious, since the clinical manifestations of the disease are nonspecific and resemble congenital heart disease. Primary pulmonary hypertension is a rare pathology (diagnosed in 2 cases per 1 million children), while it remains an urgent problem of practical pediatrics, as it leads to the development and progression of right ventricular failure, which significantly reduces the quality of life of the child and causes early disability and premature death.

Keywords: primary pulmonary hypertension, cor pulmonale, genetics

Введение.

Первичная легочная гипертензия (ПЛГ) - это редкое заболевание неустановленной этиологии, которое характеризуется значительным увеличением лёгочного сосудистого сопротивления, повышением давления в лёгочной артерии, имеющие прогрессирующее

течение с развитием правожелудочковой недостаточности [1]. Распространенность данного заболевания составляет 2 случая на 1 миллион человек. Неутешительны данные статистики выживаемости пациентов с ПЛГ - при отсутствии терапии средняя продолжительность жизни составляет около 3 лет с момента постановки диагноза [2].

Цель исследования. Целью работы является изучение на основании литературных источников аспектов этиопатогенеза, клинических проявлений, диагностики и лечения пациентов с первичной легочной гипертензией, а также вопросов прогноза и реабилитации.

Материалы и методы исследования. Поиск и обзор научных публикаций, размещенных на электронных ресурсах: <https://pubmed.gov>, <https://cyberleninka.ru>, <https://www.elibrary.ru>.

Обсуждение: Этиология первичной легочной гипертензии остается невыясненной, несмотря на активное изучение проблемы, однако исследователи предполагают, что заболевание генетически детерминировано. Диагноз наследственной первичной артериальной гипертензии устанавливается в ситуации, когда обнаруживается одна из нескольких генетических мутаций. Мутации в рецепторе костного морфогенетического белка 2 (*BMPR2*) обнаруживаются у 75% пациентов с ПЛГ. Данный ген локализован в локусе 2q33 второй хромосомы, который кодирует костный морфогенетический белковый рецептор 2 и регулирует рост и пролиферацию эндотелия. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Однако у остальных 25% больных обнаруживаются другие сопутствующие генетические мутации. К ним относятся *ACVLR1* , *ENG* , *SMAD4* и *BMP9*, из которых первые три также связаны с наследственной геморрагической телеангиоэктазией, осложнением которой может являться лёгочная гипертензия. Эти гены кодируют белки, которые играют роль в сигнальном пути суперсемейства трансформирующего фактора роста-бета (TGF-β). Также имеются данные, что мутации в гене, кодирующем активин-рецептор-подобную киназу 1 (*ALK1*), также вызывают ПЛГ у пациентов. Гены *ACVLR1* и *ENG* кодируют белки, участвующие в надсемействе трансформирующего фактора роста бета (TGF-β), сигнального пути, необходимого для ангиогенеза. Изменения в данном пути могут привести к пролиферативной васкулопатии при ПЛГ [8]. В отдельную категорию следует отнести персистирующую легочную гипертензию новорождённых (ПЛГН), поскольку особенности кровообращения плода обуславливают наличие характерных патогенетических и клинических аспектов, отличающих её от первичной легочной гипертензии. ПЛГН - заболевание, характеризующееся повышенным давлением в легочных сосудах и право-левым шунтированием крови через овальное отверстие при отсутствии иных врожденных пороков сердца. Основной причиной идиопатической ПЛГН является длительная внутриутробная гипоксия, приводящая к ремоделированию легочных сосудов, которое выражается в гиперплазии гладкой мускулатуры, что, в свою очередь, приводит к повышению сосудистого сопротивления. У здоровых новорождённых в результате стимуляции во время прохождения через родовые пути изменяется активность вазоактивных веществ, таких как оксид азота, простагландин, тромбоксан. Основным патогенетическим звеном ПЛГН считается дисбаланс концентрации вазоактивных веществ [3].

Несмотря на то, что факторы, приводящие к запуску патологических изменений в легочных сосудах, окончательно не определены, на сегодняшний день исследователи основным патогенетическим механизмом признают теорию эндотелиальной дисфункции, которая свидетельствует, что повреждение и дисфункция эндотелия легочных сосудов приводит к вазоспазму и ремоделированию сосудистого русла. В патогенезе выделяют несколько патогенетических звеньев: вазоспазм, редукция легочного сосудистого русла, снижение

эластичности легочных сосудов, их облитерация вследствие тромбоза и пролиферации гладкой мускулатуры. Эндотелиальная дисфункция проявляется снижением образования оксида азота и простациклина - веществ, обладающих антипролиферативным и вазодилатирующим действием, и увеличением продукции тромбоксана и эндотелина, обладающих вазоконстрикторным и пролиферативным действием [3]. Также имеет значение нарушение работы потенциал-зависимых калиевых каналов гладкомышечной мускулатуры, которое вызывает спазм сосудов и пролиферацию гладкомышечных клеток в результате повышенного внутриклеточного содержания кальция. Дефицит оксида азота способствует хроническому вазоспазму, клеточной пролиферации, внутрисосудистому тромбообразованию. Таким образом, замыкается порочный круг - повреждение эндотелия приводит к ремоделированию сосудов [5].

Патологические процессы при легочной артериальной гипертензии затрагивают все слои сосудов, вовлекая разнородные типы клеток. Первоначально повреждаются артериолы и артерии мышечного типа. Средняя оболочка артериол подвергается гипертрофии. Гладкомышечные клетки мигрируют в интиму сосуда, в ней происходит активная пролиферация клеточных элементов. Первоначально гипертрофия интимы имеет обратимый характер, однако в дальнейшем изменения необратимы – наблюдается развитие фиброза. В некоторых случаях концентрический фиброз интимы полностью облитерирует сосудистый просвет. В адвентиции наблюдается повышенная продукция экстрацеллюлярного матрикса, коллагена, эластина, фибронектина. Секретия медиаторов, обладающих вазоспастическим эффектом, переводит сосудистое русло из антикоагулянтного в прокоагулянтное, что повышает вероятность развития тромбоза [9].

Легочное сердце (ЛС) развивается при первичной легочной гипертензии, возникшей в результате нарушения функции эндотелия, структурных и функциональных изменений легочных сосудов [8]. Миокард подвергается изменениям в виде гипертрофии, дистрофии, атрофии и некроза гладкомышечной ткани правого желудочка. В мышечных волокнах ПЖ возникают атрофические процессы, в правом предсердии и правом желудочке - фиброэластоз эндокарда. Имеет место дилатация ПЖ [6]. Вышеперечисленные изменения приводят к повышению легочного сосудистого сопротивления, и увеличению нагрузки на правый желудочек, его гипертрофии, дилатации, развитию правожелудочковой сердечной недостаточности. Повышенная экспрессия ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), который участвует в выработке ангиотензина II и развитии поражений интимы, способствуя прогрессированию процессов сосудистого ремоделирования, также играет немаловажную роль [8].

Диагностика первичной легочной гипертензии затруднена, поскольку жалобы пациентов носят неспецифический характер и могут напоминать врожденный порок сердца. В большинстве случаев клинические проявления формируются после развития необратимых изменений в легких. Отмечают слабость, усталость, одышку, кровохарканье, головокружение, абдоминальный дискомфорт, синкопальные состояния, боли за грудиной. При осмотре обнаруживаются пульсация шейных вен, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. Пальпаторно определяется пульсация в четвертом межреберье слева от грудины, увеличение правого желудочка. Аускультативно можно определить усиление второго тона во втором межреберье справа [7].

При объективном исследовании пациентов выявляют сердечный толчок, эпигастральную пульсацию, обусловленные гипертрофией дилатацией правых камер сердца, акцент второго тона над легочной артерией. Может выслушиваться систолический шум у основания мечевидного отростка, обусловленный недостаточностью трикуспидального клапана, диастолический шум над легочной артерией, связанный с регургитацией через клапан легочной артерии.

Перечень необходимых инструментальных методов исследования включает в себя ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, эхокардиографию, катетеризацию правых камер

сердца, которая выполняется для подтверждения диагноза, оценки тяжести гемодинамических изменений и проведения теста на вазореактивность сосудов легких [5]. Рекомендуемый объем лабораторной диагностики: общий анализ крови, клинический анализ мочи; биохимический анализ крови в целях оценки функционального состояния печени и почек, содержания белка), определение уровня гормонов щитовидной железы, тесты на волчаночный антикоагулянт, ВИЧ, коагулограмма, исследование на тромбофилию. Факторами неблагоприятного прогноза является повышение уровня маркеров повреждения миокарда: тропонина Т, мозгового натрийуретического пептида, норадреналина, эндотелина [5]. При анализе газового состава крови и исследовании функции внешнего дыхания регистрируется уменьшение диффузионной способности монооксида углерода, снижение парциального давления газов крови. ЭКГ позволяет выявить нарушения сердечного ритма, гипертрофию и дилатацию правого желудочка. Рентгенографически выявляется увеличение правых отделов сердца, увеличение диаметра легочных сосудов.

Эхокардиография является наиболее информативным неинвазивным методом диагностики первичной легочной гипертензии. Имеется возможность расчета систолического давления в легочной артерии, основанного на использовании пиковой скорости потока регургитации трикуспидального клапана. Результаты ЭхоКГ хорошо сопоставимы с данными, полученными при катетеризации правых отделов сердца, что на данный момент является «золотым стандартом» исследования давления в легочной артерии.[4].

При установлении диагноза первичной легочной гипертензии необходимо немедленное назначение специфической медикаментозной терапии. Назначение лекарственной терапии имеет определенные трудности, поскольку исследования, доказывающие эффективность и безопасность медикаментозных препаратов, немногочисленны. Консервативное лечение ПЛГ предусматривает назначение антагонистов кальция, антикоагулянтов, диуретиков при правожелудочковой недостаточности. Силденафила цитрат имеет значительные вазодилатирующие способности в сосудах легких, в связи с чем был одобрен в США в качестве препарата для лечения ПЛГ [4]. Возможно также паллиативное хирургическое лечение - трансплантация органокомплекса «сердце-легкие». Препаратами первого ряда в лечении легочной гипертензии считаются блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК). По данным S. Rich et al. (1992), хороший ответ на терапию блокаторами кальциевых каналов обеспечивает пациентам пятилетнюю выживаемость в 95% случаев [8]. При положительном результате острого теста на вазореактивность назначают дилтиазем, дигидропиридиновые БМКК (амлодипин, исрадипин); выбор препарата определяется исходной частотой сердечных сокращений. Достаточно высокий уровень доказательности применения поддерживающей терапии имеют: оксигенотерапия, диуретики, оральные антикоагулянты, гликозиды при фибрилляции предсердий. Начало терапии с назначением простагландинов (эпопростенолол, илопрост, трепростинил, берапрост), способствующих развитию вазодилатации, антиагрегационного и антипролиферативного эффектов, проводят в случае получения отрицательного ответа на немедленное введение вазодилатора [6]. Антагонисты рецепторов эндотелина (амбрисентан, босентан, ситаксентан) участвуют в экспрессии в легких эндотелина-1, вызывающего вазоконстрикторный и митогенный эффекты. Повышение уровня печеночных ферментов, анемия, отечный синдром ограничивают назначение антагонистов рецепторов эндотелина [5]. При неэффективности стандартной медикаментозной терапии применяются оксид азота и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (силденафил, тадалафил). Применение ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 снижает легочное сосудистое сопротивление, улучшает гемодинамику и переносимость физической нагрузки [8]. Такролимус, препарат, используемый для предотвращения отторжения аллогенного трансплантата органов, был исследован в качестве активатора BMPR2 при ПЛГ. Было обнаружено, что он эффективен *in vitro* и *in vivo*, снижая частоту ПЛГ. Такролимус увеличивает экспрессию эндоглина. Он активирует Smad1/5/8 и противостоит сигнатуре

проангиогенной экспрессии генов, связанной с потерей функции ALK1, наблюдаемой при ННТ типа II [9].

Бевацизумаб, моноклональное антитело (IgG1), используемое для лечения различных видов рака, рассматривается как потенциальная терапия ПЛГ. Действие препарата направлено на фактор роста эндотелия сосудов, ингибирующий неоангиогенез. Было высказано предположение, что октреотиды могут оказывать положительное влияние на клинические симптомы ПЛГ. Октреотиды являются аналогом природного соматостатина, ингибирующим гормоны роста и инсулиноподобный фактор роста 1, и используются при новообразованиях желудочно-кишечного тракта и нейроэндокринных опухолях [9].

Прогноз у больных с первичной легочной гипертензией неблагоприятный. Выживаемость без специфической медикаментозной терапии в течение 1 года составляет 68%, 3 лет - 48%, 5 лет - 34% [4], а на фоне лечения выживаемость существенно выше: 90%, 75% и 65% соответственно [3]. В среднем около 15% пациентов, получающих современную терапию, погибают в течение года.

Выводы: Таким образом, ПЛГ - тяжелое прогрессирующее заболевание, плохо поддающееся лечению и имеющее неблагоприятный прогноз. У новорожденных патология осложняется особенностями гемодинамики и часто приводит к летальному исходу [2]. Однако, накопившийся клинический опыт предоставляет возможность исследовать механизмы его патогенеза и разрабатывать новые методы диагностики и лечения, позволяющие не только продлить жизнь пациентам, но и улучшить ее качество. Изучение этиологии и патогенетических механизмов идиопатической легочной гипертензии позволит найти новые пути помощи больным, страдающим от данной болезни. Тщательные клинические наблюдения, основные молекулярные открытия и достижения в лабораторных технологиях сделали возможным перспективу внедрения генетического консультирования и тестирования пациентов с диагнозом первичной легочной гипертензии.

Список литературы:

- 1) Садыкова Динара Ильгизаровна, Сабирова Дина Рашидовна, Кустова Наталья Валентиновна, Фирсова Наталия Николаевна, Хуснуллина Гульнара Азатовна Сложность диагностики идиопатической легочной артериальной гипертензии // Рос вестн перинатол и педиат. 2018. №5.
- 2) Таинкин А.А., Ирлык К.И., Круглова М.П., Бещуков И.О., Лобачёва Д.Н., Мартынова И.Р., Капёва А.А. Первичная легочная гипертензия (клинический случай) // БМИК. 2019. №9.
- 3) Журкин К.И. Первичная легочная гипертензия у новорождённого. Клинический случай // БМИК. 2018. №9.
- 4) Породенко Н.В., Скибицкий В.В., Запевина В.В. Диагностика и лечение первичной легочной гипертензии: современный взгляд на проблему // Кубанский научный медицинский вестник. 2014. №3.
- 5) Elliott CG. Genetic Counseling and Testing in Pulmonary Arterial Hypertension. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2021;17(2):101-105.
- 6) Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; **46**: 903–975.

- 7) Farber HW, Miller DP, Poms AD, et al. Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest* 2015; **148**: 1043–1054.
- 8) Evans JD, Girerd B, Montani D, et al. *BMP2* mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; **4**: 129–137.
- 9) Austin ED, Loyd JE The genetics of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 2014; **115**: 189–202.