

Н. М. Шуба ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України

Поражение легких и плевры у больных с системными заболеваниями соединительной ткани занимает одно из ведущих мест в клинике данной патологии. Поражение легких при этом проявляется:

- пневмонитами, развитием диффузного и базального пневмосклероза, фиброзирующего альвеолита с легочной гипертензией, что наиболее часто наблюдается при системной склеродермии, идиопатических воспалительных миопатиях, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, синдроме Шарпа, синдроме Шегрена, узелковом полиартериите, гранулематозе Вегенера, геморрагическом васкулите, болезни Такаясу и др.;
- развитием бронхообструктивного синдрома, что встречается гораздо реже при отдельных формах васкулитов, таких как синдром Чарга-Стросса, гранулематозе Вегенера, иногда при болезни Такаясу, геморрагическом васкулите и крайне редко — при системной красной волчанке.

При рассмотрении второго варианта поражения следует отметить, что, одной из основных причин бронхообструктивного синдрома по типу бронхиальной астмы является *синдром Чарга-Стросса* (аллергический гранулематоз и ангиит), который характеризуется эозинофильным гранулематозным воспалением с вовлечением дыхательных путей и некротизирующим васкулитом, а также поражением мелких и средних сосудов, сочетающиеся с астмой и эозинофилией. Заболевание было впервые описано Чаргом и Строссом (1951), которые предложили гипотезу о роли аллергии в развитии данной патологии. Ранее данный синдром рассматривался в рамках астматической формы узелкового полиартериита. Однако в последнее время, с учетом клинических и патологических особенностей, а также иммунных нарушений, синдром Чарга-Стросса выделили в отдельную нозологическую форму.

Данная болезнь может развиваться как в подростковом, так и в пожилом возрасте, но наиболее часто — в возрасте 30–40 лет. Синдром Чарга-Стросса встречается несколько чаще у мужчин, чем у женщин (1,5:1).

Особенностью заболевания, что особенно затрудняет его дифференциальную диагностику с бронхиальной астмой, является то, что в первую фазу заболевания (продромальный период), которая может длиться до 10 лет, у больных отмечаются различные аллергические проявления, включающие ринит, полиноз, астму. Развитие второй и третьей фазы заболевания, которые характеризуются периферической и тканевой эозинофилией в сочетании с развитием синдрома Леффлера, эозинофильной пневмонии или эозинофильного гастроэнтерита, а также поражением почек, центральной нервной системы, практически уже не вызывает затруднений в диагностике.

В связи с этим, считаем весьма важным для выявления синдрома Чарга-Стросса представить следующие диагностические критерии (Masi A.T. et al., 1990 г.):

1. Астма.

Удушье или диффузные сухие хрипы на выдохе в анамнезе.

2. Эозинофилия > 10 %.

3. Аллергия в анамнезе.

Сезонная аллергия (аллергический ринит) или другие аллергические реакции (пищевая, контактная) за исключением лекарственной.

4. Моно- или полиневропатия.

Развитие мононевропатии, множественной мононевропатии или полиневропатии (т.е. нарушения по типу перчаток и носков), свойственных системным васкулитам.

5. Легочные инфильтраты.

Не постоянные. Мигрирующие или транзиторные легочные инфильтраты, зарегистрированные на рентгенограмме, свойственные системным васкулитам.

6. Патология околоносовых пазух.

Острая или хроническая боль в области околоносовых синусов или их непрозрачность на рентгенограмме.

7. Экстравазально расположенные эозинофилы.

Микропрепарат, включающий артерию, артериолу или венулу, демонстрирует скопление эозинофилов в околососудистых зонах.

Наличие у больного 4 критериев позволяет поставить диагноз синдрома Чарга-Стросса.

Кроме того, следует отметить, что при синдроме Чарга-Стросса у 80 % больных отмечается суставной синдром в виде артралгий или периартикулярного синдрома, мигрирующего полиартрита с вовлечением крупных и мелких суставов, а также миалгии и миозита, что также является важным дифференциально-диагностическим критерием данного заболевания с бронхиальной астмой.

Следует еще раз подчеркнуть, что наибольшие трудности в дифференциальной диагностике отмечаются в первой фазе заболевания, которая характеризуется астмой, выраженной и стойкой эозинофилией (более 10 %), сезонной аллергией (аллергический ринит) и другими аллергическими реакциями (пищевая, контактная), за исключением лекарственных.

Второе место по частоте развития бронхообструктивного синдрома занимает *гранулематоз Вегенера*, для которого характерно гранулематозное воспаление с вовлечением верхних дыхательных путей и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды, а также некротизирующий гломерулонефрит. Поражение верхних дыхательных путей при данной патологии наблюдается у 90 % больных, являясь первым симптомом болезни у 25 % заболевших.

Помимо образования инфильтратов легких, которые отмечаются у 80 % больных, довольно часто наблюдается поражение трахеи, крупных бронхов, бронхиол, что приводит как к развитию стридорозного дыхания, так и к нарушению бронхиальной проходимости, т.е. — вторичной бронхиальной астмы с дыхательной недостаточностью по обструктивному типу.

Однако типичная картина гранулематоза Вегенера и представленные диагностические критерии, позволяют отличить данную патологию от бронхиальной астмы.

Диагностические критерии гранулематоза Вегенера, предложенные ACR (1990):

Воспаление носовой или ротовой полости.

Появление болезненных или безболезненных язв в ротовой полости, или гнойных, или кровянистых выделений из носа.

Изменения при рентгенологическом исследовании грудной клетки.

При рентгенографии легких определяются фиксированные инфильтраты или полости.

Изменения в мочевом осадке.

Микрогематурия (>5 эритроцитов в поле зрения), эритроцитарные цилиндры.

Гранулематозное воспаление при биопсии.

Гистологические изменения характеризуются гранулематозным воспалением в стенках артерий и артериол, в периваскулярных и экраваскулярных зонах.

При наличии 2 или более из 4 вышеперечисленных критериев можно поставить диагноз гранулематоза Вегенера.

Чувствительность составляет 88,2 %, специфичность — 92 %.

Наличие бронхообструктивного синдрома при системной красной волчанке, артериите Такаясу, геморрагическом васкулите Шенляйн-Геноха встречается сравнительно редко и, как правило, на фоне выраженных клинических проявлений данных заболеваний, в связи с чем, особых затруднений в диагностике с бронхиальной астмой не представляет.

Главной особенностью лечения синдрома Чарга-Стросса является назначение глюкокортикоидов в дозе 40–60 мг/сут по преднизолону (в зависимости от тяжести болезни), длительно (в течение нескольких недель), с постепенным снижением дозы и отменой не ранее чем через год под контролем СОЭ и числа эозинофилов и выраженности бронхиальной обструкции.

При отсутствии эффекта от глюкокортикоидов, проводится комбинированная терапия глюкокортикоидами с иммунодепрессантами (чаще всего циклофосфамидом). Нередко это заключается в проведении комбинированной пульс-терапии (в первый день — 1000 мг метилпреднизолона и 1000 мг циклофосфамида, в последующие два дня — по 1000 мг метилпреднизолона, внутривенно).

У больных с быстро прогрессирующим течением целесообразно проводить плазмозамену.

Особенностью лечения гранулематоза Вегенера является, прежде всего, необходимость назначения цитостатиков:

- циклофосфамид — в остром периоде 2 мг/кг в сочетании с преднизолоном 1 мг/кг в течение 2–4 недель, затем переходят на интермиттирующий прием преднизолона (через день) 6–12 месяцев; дозу циклофосфамида снижают (на 25 мг каждые 2–3 мес.) после достижения полной ремиссии, но не ранее чем через год;

- при быстро прогрессирующем течении — в/в в дозе 5–10 мг/кг в течение 2–3 дней (при необходимости 7 дней), затем прием внутрь 1–2 мг/кг в течение 2–3 недель; поддерживающая доза — 25–50 мг/сут в течение 1 года и более; возможно сочетание с глюкокортикоидами;

- азатиоприн — 150–200 мг/сут в сочетании с преднизолоном 40–60 мг/сут; поддерживающая доза азатиоприна 100–150 мг/сут, преднизолона 10–15 мг/сут (в отсутствии обострения заболевания).

Второе место занимают глюкокортикоиды:

- преднизолон в дозе 1–2 мг/кг, обязательно в сочетании с цитостатиками.

Лечение обструктивного синдрома при других системных поражениях соединительной ткани соответствует лечению основного заболевания.

Однако более часто при СЗСТ встречается первый вариант поражения. При этом следует отметить, что в основе поражения лежит воспалительный процесс, в который, в частности, вовлечены сосуды.

В основе развития ревматических болезней лежит воспалительный процесс. При этих болезнях нормальный воспалительный процесс не приводит к элиминации этиологических повреждающих агентов, которые в большинстве случаев не известны. Более того, персистенция повреждающего фактора, часто сопровождающаяся нарушением нормальных механизмов, ограничивающих выраженность воспалительных реакций, приводит к усилению и хронизации воспаления, а следовательно, и к прогрессирующему повреждению тканей, нарушению функций различных органов и систем организма.

В развитии воспаления принимают участие различные клетки: нейтрофилы, моноциты, макрофаги, тромбоциты, лимфоциты, а также эндотелий сосудов. Регуляция сосудистых и клеточных воспалительных реакций осуществляется большим числом биологически активных веществ.

Особенность патогенеза сосудистых поражений при ревматических болезнях заключается в том, что наряду с развитием иммунных нарушений под действием цитокинов происходят функциональные и структурные изменения эндотелиальных клеток. Это и является основанием для применения как противовоспалительной, так и нормализующей и восстанавливающей функции эндотелия терапии. В настоящее время известно, что эндотелиальные клетки специфически реагируют на раз-

личные молекулярные сигналы, выполняют различные функции: селективные транспортные и барьерные, участвуют в метаболизме внеклеточного матрикса и биосинтезе цитокинов, принимают участие в ангиогенезе.

При воспалении эндотелий сосудов является одной из основных мишеней действия цитокинов, а сами эндотелиальные клетки активно участвуют в синтезе ряда провоспалительных цитокинов, тем самым поддерживая воспалительную реакцию. Показано, что эндотелий может выступать в роли антиген-презентирующих клеток, инициируя иммунный ответ против компонентов сосудистой стенки. Эндотелиальные клетки регулируют процессы свертывания крови, адгезии, агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус. Основу тромборезистентности сосудистого эндотелия составляют его антитромбоцитарная и фибринолитическая активность. В норме антикоагулянтный и прокоагулянтный эффекты уравновешены, однако при развитии воспаления этот баланс нарушается.

Эндотелиальные клетки участвуют во всех фазах острого и хронического воспаления: начальной вазодилатации, увеличении сосудистой проницаемости, адгезии, трансмиграции и активации лейкоцитов, ангиогенезе, фиброплазии.

Специфические взаимодействия между эндотелиальными клетками и лейкоцитами обеспечивают молекулы адгезии: селектины, интегрины и суперсемейство иммуноглобулинов. В покое при отсутствии воспаления спонтанная адгезия лейкоцитов к эндотелию и их миграция через эндотелиальный барьер ограничена.

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, а также стимулируется тромбином, $\text{PGF}\beta$, ИЛ-1, 6 и $\text{TNF}\alpha$. ИЛ-1 и $\text{TNF}\alpha$ обуславливают выраженную прокоагулянтную активность, что обусловлено увеличением экспрессии тканевых факторов, снижением продукции тромбомодулина, стимуляцией выработки ингибитора тканевого активатора плазминогена.

Особое место среди ревматических болезней занимает ССД, первым и важнейшим прогностическим фактором которой является выраженность васкулопатии. Главным и наиболее распространенным синдромом при ССД является синдром Рейно, в развитии которого играют роль аутоиммунное воспаление, фиброз и нарушение микроциркуляции.

При сосудистых поражениях возникает дисбаланс вазоактивных медиаторов: снижается экспрессия простаглицлиносинтазы, и следовательно, простаглицлина, повышается уровень тромбоксана, увеличивается экспрессия эндотелина, снижается экспрессия NO-синтазы и уровень серотонина в крови, что приводит к ремоделированию сосудов и усугубляет состояние пациента.

В настоящее время установлена роль данных медиаторов в развитии легочной патологии и, в частности, легочной гипертензии при ревматических заболеваниях, особенно при системной склеродермии (рис. 1).

На сегодняшний день в лечении легочной гипертензии параллельно с патогенетической терапией системной склеродермии и других ревматических заболеваний важное место принадлежит бозентану — ингибитору эндотелина (в Украине не зарегистрирован) и синтетическому аналогу простаглицлина I_2 илопросту, которые включены в международные клинические рекомендации по лечению легочной гипертензии. Производные простаглицлина, используемые в качестве современных лекарственных препаратов, должны обладать высокой степенью сродства к рецепторам простаглицлина, химической стабильностью и быстро метаболизироваться в организме. Простаглицлин (PGI_2),

образующийся непосредственно в эндотелии сосудов, является наиболее мощным из до сих пор открытых вазодилаторов, одновременно оказывающим цитопротекторное действие и ингибирующий эффект на агрегацию тромбоцитов.

Простаглицин оказывает антифиброзирующее и антипролиферативное действие:

- Илопрост в 1000 раз больше увеличивает концентрацию внутриклеточного цАМФ, что соответственно сильнее подавляет синтез TGF β ; это объясняет его выраженный антифиброзный эффект и соответственно клиническое действие при ревматических болезнях (ССД);

- Илопрост существенно снижает содержание адгезивных молекул, а также сывороточных концентраций фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и эндотелина-1, что объясняет развитие клинической ремиссии при синдроме Рейно и уменьшение легочной гипертензии (на 5-7 сутки).

Важно отметить связанные с патогенезом легочной гипертензии клинические эффекты Илопроста:

1. Сосудорасширяющий и вазопротекторный
- Непосредственное снижение сосудистого тонуса
- Противодействие вазоспастическому эффекту:
 - лейкотриенов
 - тромбоксана A₂
 - эндотелина-1
2. Антифиброзирующий и антипролиферативный эффект:
 - Илопрост вызывает четкое снижение патологической экспрессии гена фактора роста соединительной ткани, что приводит к торможению синтеза коллагена фибробластами
 - Илопрост снижает пролиферативный ответ ингибируя трансформирующий фактор роста- β
3. Илопрост обладает также противовоспалительным действием, поскольку он является антагонистом биологических эффектов эндотелина и тромбоксана и ингибитором TNF α .

Клиническая эффективность Илопроста была доказана при следующих ревматических болезнях:

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

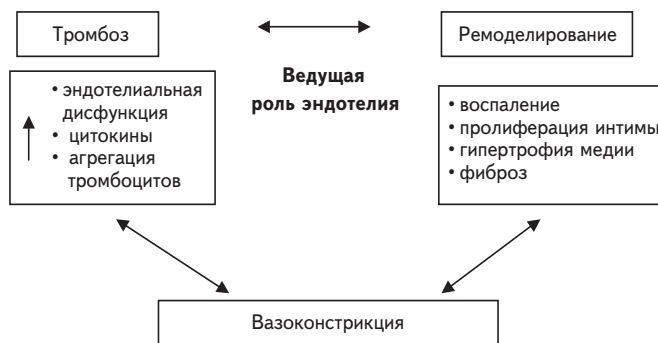


Рис. 1. Механизмы развития легочной гипертензии при ревматических заболеваниях



Рис. 2. Фармакодинамические эффекты Илопроста

Механизм действия Илопроста, его высокая клиническая эффективность и профиль безопасности, доказанные в многоцентровых клинических исследованиях с самым высоким уровнем доказательности А, позволяют рекомендовать его применение в терапии сосудистых поражений, в том числе легочной гипертензии, вызванных ревматическими болезнями.