

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФИБРОГЕНЕЗА ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ХОБЛ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

**Артемова Л.В., Соркина Н.С., Бурякина Е.А.,
Румянцева О.И., Хотулева А.Г
(Россия, Москва)**

Определение

Легочная гипертензия (ЛГ) – группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой СН и преждевременной гибели пациентов
(ESC/ERS Guidelines 2015, Galie N, et al. Eur Respir J 2009)

Ключевой критерий диагностики

Среднее давление в легочной артерии (Ppa) \geq 25 мм рт.ст в покое (при катетеризации правых отделов сердца).
(Норма для взрослых – 14 ± 3 , верхний предел нормы – 20)

Galie N, et al. Eur Respir J 2009; 34: 1219–1263

Норма	?	Легкая	Умеренная	Тяжелая
20 мм рт ст		25 мм рт ст	40 мм рт ст	55 мм рт ст

ESC/ERS GUIDELINES

Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

N. Galie, M.M. Hoeper, M. Humbert, A. Torbicki, J.-L. Vachiery, J.A. Barbera, M. Beghetti, P. Corris, S. Gaine, J.S. Gibbs, M.A. Gomez-Sanchez, G. Jondeau, W. Klepetko, G. Opitz, A. Peacock, L. Rubin, M. Zellweger and G. Simonneau

Клиническая классификация легочной гипертензии

1

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)

2

ЛГ, вызванная патологией
левых отделов сердца

3

ЛГ, вызванная заболеваниями легких и/или
гипоксией

→ 3.1. ХОБЛ

→ 3.2. ИЗЛ

→ 3.3. Другие заболевания легких с комбинированным рестриктивно-обструктивным паттерном

→ 3.4. ЛГ, обусловленная синдромом ночного апноэ

→ 3.5. Расстройства, связанные с альвеолярной гиповентиляцией

→ 3.6. Длительное пребывание на большой высоте над уровнем моря

→ 3.7. Аномалии развития легких

4

Хроническая тромбоэмболическая ЛГ

5

ЛГ с неизвестными и/или многофакторными
механизмами

Алгоритм диагностики производственно-обусловленной ЛГ

Общеклинические стандартные методы при подозрении на ЛГ

Профессиональный анамнез, СГХ, анкетирование, клинические симптомы, объективный статус, ЭКГ (векторкардиография, ФКГ) рентгенография ОГК, ЭХОКГ (морфометрические параметры, показатели гемодинамики), тканевая дЭХОКГ (исследование диастолической функции ПЖ и транстрикуспидального кровотока), ФВД, SpO2, дистанция 6-МХ, ФК (WHO), коагулограмма, гемограмма, иммунограмма, BNP, эндотелин-1, норадреналин и др., РКТ ВР с контрастированием ЛС и др.)

Сердечно-сосудистая патология

Болезни органов дыхания

Да, степень ЛГ соотв. тяжести

Нет, степень ЛГ не соотв. тяжести

Лечение и динамическое наблюдение

диагноз подтвержден, оценка ФК ЛГ

Нет

Поиск других причин

Исследование соотношения «вентиляция/перфузия»

Да

Нет

Тромбоэмболическая ЛГ

Сегментарная перфузия

Нет

$P_{pa} > 25$
 $P_{pcw} < 15$

Рассмотреть другие необычные причины ЛГ

Да

ЛАГ и «х» - ЛГ

Катетеризация сердца

Специфические диагностические исследования

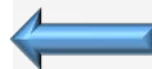
Мазитова Н.Н. 2013г.
Адаптировано ФГБНУ «НИИ МТ»

Эпидемиология легочной гипертензии, вызванной профессиональными заболеваниями легких

- ЛГ, связанная с паренхиматозными болезнями легких, является одной из наиболее распространенных форм ЛГ (Jyothula S., Safdar Z. 2009, Minai O.A. et al. 2010)
- Распространенность данной формы весьма вариабельна от 20 до 90%, а диагностика часто осуществляется при тяжелой степени болезни и/или среди лиц старше 50 лет (E. Weitzenblum et al. 2011, Jyothula S., Safdar Z. 2009, Minai O.A. et al. 2010, Авдеев С.Н. 2009, Соловьева 2014).
- Распространенность ЛГ при профессиональной ХОБЛ до 80% (Шпагина Л.А.).
- При профессиональной БА различной тяжести данные о частоте ЛГ разноречивы и дискутабельны: от 35% до 53% (Thabut G. et al. 2005, Беднаржевская Т.В. 2004, Неклюдова Г.В. 2006, Быканова А В 2007, Фроленкова Л.А. 2009, С.С. Пластинина 2014). При сопутствующих ИБС, ГБ частота ЛГ возрастает, прогноз ухудшается даже при отсутствии тяжелых форм (Engstrom G. et al., 2002; Iribarren C. et al., 2004, Рощина О.А. 2010, Привалова Л.И., Ю.А. Чурляев, Kim К.А. 2013)
- При воздействии некоторых металлов (железо, цинк, кальций, свинец, медь) доказано первичное формирование болезней органов кровообращения у лиц с респираторной патологией (N.D. Yasiri 2008, А.М. Шафран 2011, И.П. Лубянова 2013, Телкова И.Л. 2012, Измеров Н.Ф. 2006, Каримова Л.К. 2009, Першин А.Н. 2009)



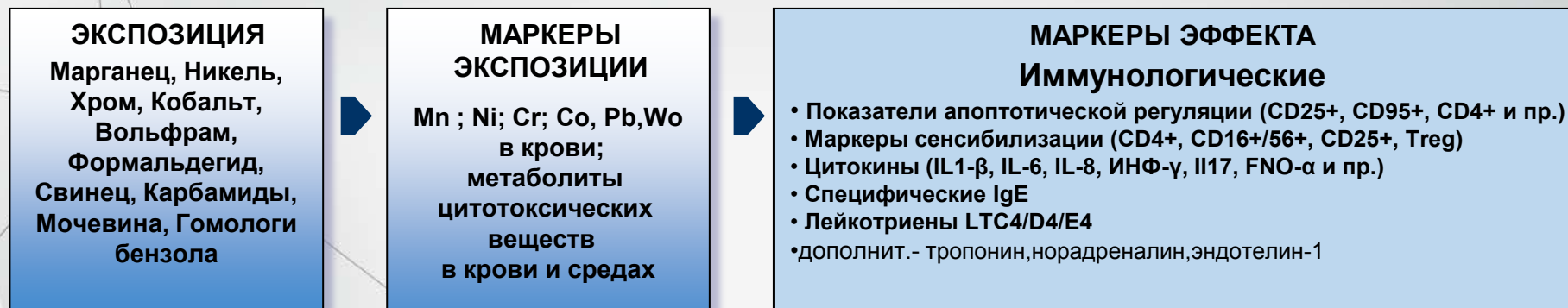
Химические агенты, повреждающие эндотелий сосудов (кадмий, свинец, сероуглерод, окись углерода, фтористый углерод, азотная кислота, химические компоненты шинного производства, кобальт, ртуть и др.)



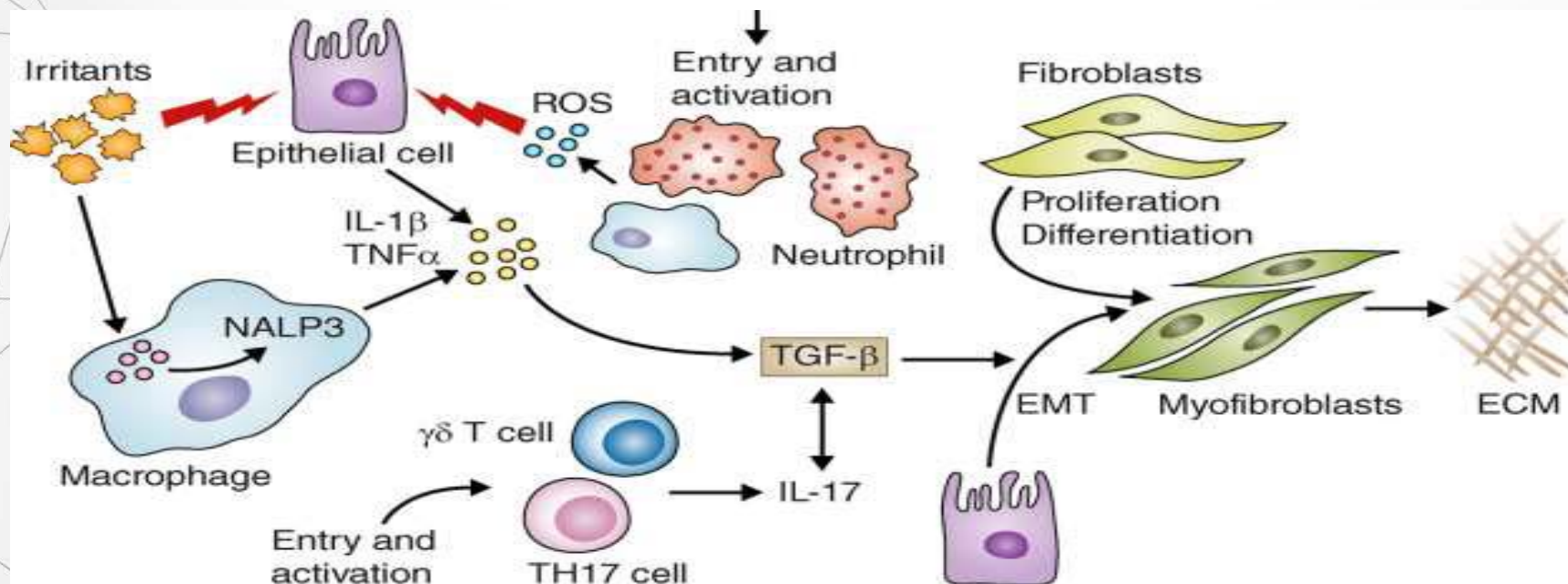
В 80 - 82% секционных случаев при хронической респираторной патологии верифицировано наличие «легочного сердца», нераспознанного при жизни (Chaouat A. et al. 2005, М.А. Бородина 2010).

Метаболические и иммунологические маркеры ответа на воздействие комплекса производственных факторов

При комплексном и комбинированном воздействии промышленного аэрозоля в различных концентрациях, с инклюзивным содержанием металлов, веществ цитотоксического, раздражающего действия и др., велика значимость индивидуального микроэлементарного баланса. При экспозиции металлов следует учитывать их синергическое и антагонистическое действие в организме. Оптимальный метаболизм в организме человека требует присутствия не менее 10 микроэлементов. Аскорбиновая кислота, цистеин повышают их растворимость и всасывание, а Ca, Fe, Mg, Cu и др. – уменьшают вследствие конкуренции металлов при связывании в тонком кишечнике. Практически каждый вид современных видов промышленного производства прямо либо опосредованно создает предпосылки к развитию ССЗ, в т.ч. в силу аллостатического (т.е. накопительного) эффекта комплекса различных факторов.



Провоспалительные и профибротические медиаторы, участвующие в инициации и прогрессировании легочного фиброза .Схема.



Epithelialcell – эпителиальная клетка, Irritants – раздражающие факторы, ROS – свободные радикалы кислорода, Entry and activation – вход и активация, Neutrophil – нейтрофил, Macrophage – макрофаг, TNF α – ФНО- α , TGF- β - трансформирующий фактор роста, Fibroblasts – фибробласт, Tcell–Тклетка, IL-17 –интерлейкин-17, EMT – эпителиально-мезенхимальная перестройка. (M.A. Berry et al. 2006, J. Aujla et al. 2007, Chen Y. et al. 2013).

Многочисленные клетки иммунной системы участвуют в формировании воспаления, деструктивных и фиброзных процессов при активной секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-12, факторов роста фибробластов (TGF β , FGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), ИЛ-17 и др., потенцирующих усиление апоптоза эпителиальных клеток альвеол и ингибирующих апоптоз фибробластов, с последующим нарушением регуляции фиброза сосудов легких, что способствует прогрессированию легочно-сердечных расстройств (Кубышева Н.И.2011, Болдина М.В., Постникова Л. Б. 2015, Beghe V., Berry, M.A. 2006, Hoepfer M.M.2013, G. Caramori, I. M. Adcock, A. Di Stefano, K. F. Chung 2014 Rodrigues E., Ferrer J. 2014 Quesniaux V et al. 2014, Paulin L.M. 2015).

Дизайн исследования

Больные с ПБА
N= 18

Больные
ПХОБЛ
N= 17

Больные с
профессиональным
астма - ХОБЛ синдромом
N= 17

Контроль
N= 12

Электрокардиография
(Schiller)

Исследование ФВД
компьютерная
спирометрия
(компьютерный спирограф
Micro Loop (Италия))

Газоанализатор RAPIDLAB
1200 SIEMENS

Лабораторные
исследования:
содержание в крови
провоспалительных
фиброгенных цитокинов
TNF- α , IL-17 (ИФА), СРБ;
коагулограмма, иммуно-
грамма, гемограмма

СГХ условий
труда

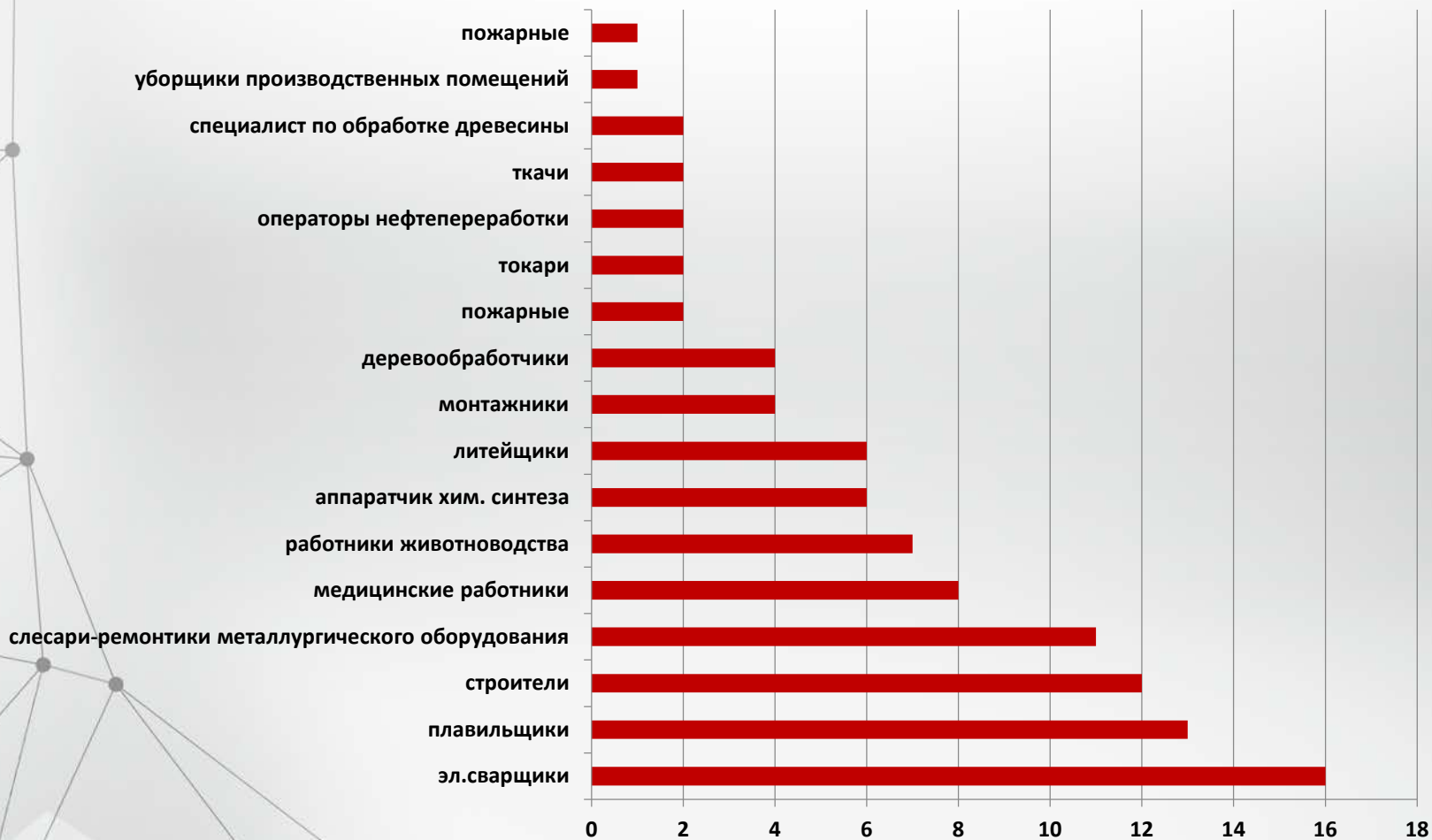
Изучение ранних нарушений:
активной релаксации и пассивных
диастолических функций правого
желудочка (тканевая дЭХОКГ)
транстрикуспидальный кровоток
(V_e/V_a ТК- отношение скорости и
объема наполнения Е к волне А
систолы $N=1,42 \pm 0,15$)
-давление в ЛА ($N \leq 20$ мм рт ст)
-максимальная скорость
систолической волны на уровне
трикуспидального фиброзного
кольца ($N = 14,60 \pm 1,52$ см/с)
-амплитуда движения фиброзного
кольца ТК ($N = 2,2 \pm 0,4$ мм)

анамнез,
углубленное
клиническое
обследование

Рентгенография (КТВР) ОГК
(GE Medical Svstems)

ДопплерЭхоКГ (ультразвуковой
сканер «Аloка SSD 5500»(Япония) и
«Voluson» «General Electric» с
использованием датчика с частотой
2,5 МГц. В одно - (М) и двухмерном
(В) режимах, с доплеровским
исследованием в импульсном и
непрерывноволновом режимах,
с цветным тканевым
картированием для расчета -
размерных, объемных, функцио-
нальных показателей ЛЖ и ПЖ.
-Расчет СрДЛА по формуле А.Kitabatakea;
 $ОЛСС = (СрДЛА \times 80) / МО$;
- морфометрические параметры
правых и левых отделов сердца ЛА
– диаметр ПП (высота, поперечный
размер), ПЖ и ЛЖ (размеры и
толщина стенок), МЖП; ФВ;
диаметр НПВ и др.; УЗИ ОБП

Профессиональный состав обследованных (%лиц)



Оценка экзогенного этиологического фактора и условий труда

Профессиональная БА

Металлы-аллергены, изоцианаты, фталаты, альдегиды, эпихлоргидрин, формальдегид, флюсы, аллергены животных, мучная и зерновая пыль, клеи, смолы и древесная пыль, лекарственные аллергены и дез средства (сенситизаторы с низким молекулярным весом - 57%, с высоким молекулярным весом - 22%, ирританты и цитотоксические вещества - 21%); аэрогенная нагрузка ниже ПДК

Профессиональная ХОБЛ

Сварочный аэрозоль, химические ирританты (от 2 до 5 ПДК): оксид углерода, оксид серы (1,2-1,6 ПДК), диоксид азота (3ПДК) в комплексе до 45%, пыль цементная - 25% (до 5 ПДК), цитотоксиканты (ароматические углеводороды и растворители) на уровне ПДК - 30%

Профессиональный перекрестный синдром (астма-ХОБЛ)

Промаэрозоль сложного состава с фиброгенным, цитотоксическим и аллергенным действием (от 2 до 6 ПДК) - 61%, Формальдегид (15%); продукты нефтепереработки (масла) -14% ,пыль злаков и плесени - 10%

Критерии исключения:

- возраст моложе 30 лет,
- БА и ХОБЛ в стадии обострения
- сопутствующие заболевания (нестабильное течение ИБС, высокая АГ, декомпенсация сердечной недостаточности и сахарного диабета, обострение язвенной болезни желудка, 12-ти перстной кишки и ГЭРБ, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные опухоли)

БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ.

- 43,2% ХОБЛ - КДБ 2 вдоха 2-4 раза в сутки; 14,9% - ДДБ (β_2 -агонист или М-холинолитик), 27% -ИГКС+ДДБА, 14,9% - трехкомпонентную терапию (β_2 -агонист+иГКС+М-холинолитик).
 - 34,4% БА -низкие/средние дозы иГКС, 65,6% - комбинированные иГКС/ДББА.
 - «БА+ХОБЛ» - иГКС- 29,3%, комбинированные иГКС/ДДБА - 70,7%. 13% БА+GOLDII ДДАХ.
 - Все пациенты применяли КДБ по потребности
- ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ при ЛГ
(СДЛА \geq 35мм рт.ст.):
- 1)Поддерживающая терапия
 - Пероральные антикоагулянты, дезагреганты - 26%
 - Диуретики-27%
 - Кислород -57%
 - Дигоксин -6%
 - Блокаторы кальциевых каналов-43%
 - 2) Специфическая терапия (СДЛА $>$ 35 или сердечный индекс $<$ 2,5 СИ л/мин \cdot м² при отсутствии других причин для снижения сердечного выброса)
 - Простаноиды - 0%
 - Антагонисты рецепторов эндотелина- 0%
 - Ингибиторы фосфодиэстеразы-5- 6%

Общая клиническая характеристика обследованных больных

бронхиальная
астма
n=18
I

Стаж работы $5,2 \pm 1,2$ лет, возраст $46,03 \pm 3,86$ лет, длительность заболевания - $6,5 \pm 1,6$ лет, ИМТ $31,7 \pm 4,2$, курение - 6%, легкое течение - 60%, интермиттирующая - 10%, средней тяжести - 30%, иммунологическая форма - 78%, контролируемая - 15%, частично контролируемая - 32%, неконтролируемая - 53% (АСТ), $SaO_2 \geq 96\%$, $PaO_2 \geq 60$ мм рт.ст., ОФВ1 $73,15 \pm 8,1\%$, 6MWD (ТФН): 1 ФК - 12%, 2 ФК - 8%

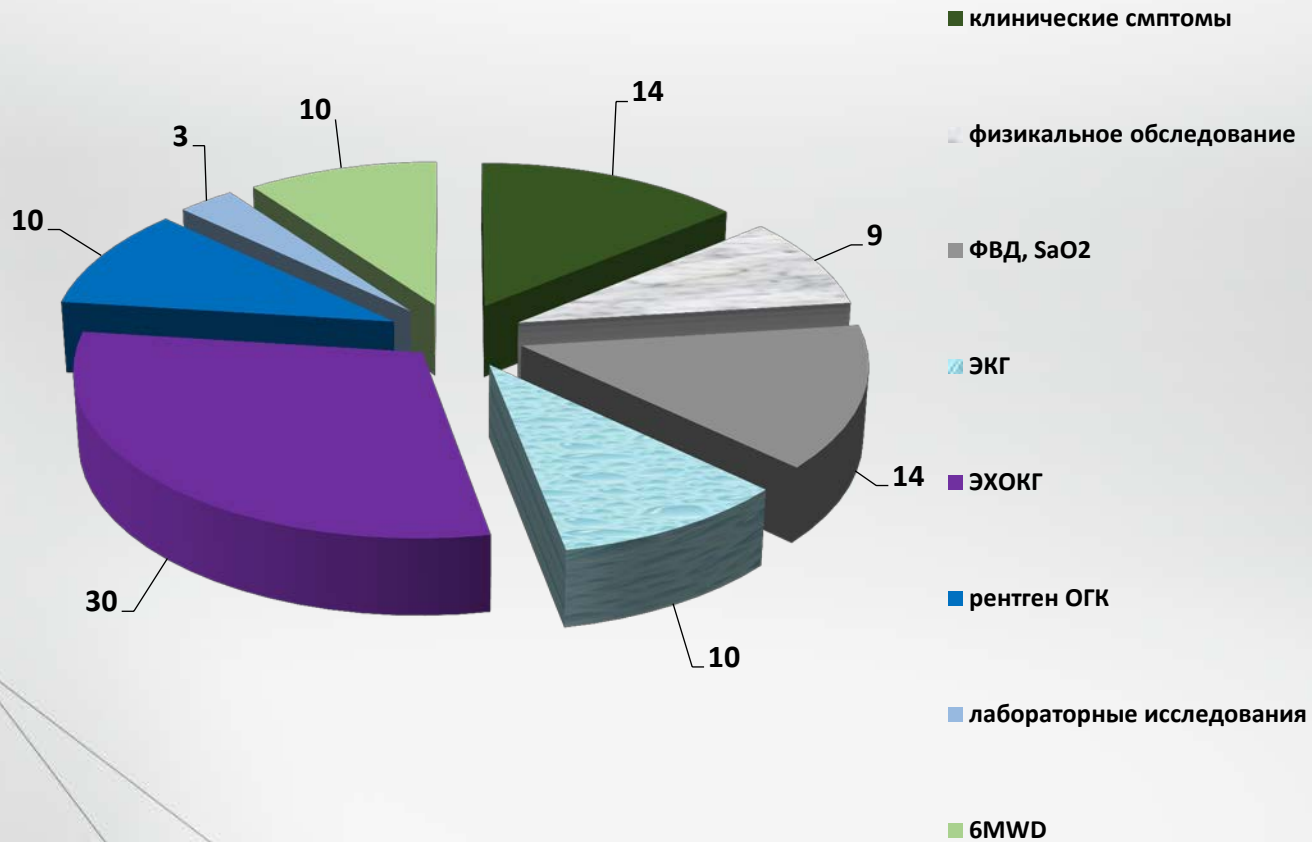
хроническая
обструктивная
болезнь легких
n=17
II

Стаж работы $13,8 \pm 1,8$ лет, возраст $52,28 \pm 3,15$ лет, длительность заболевания - $10,6 \pm 3,7$ лет. ИМТ $25 \pm 5,1$, курение 67% ($p < 0,001$), мужской пол, легкое течение (61%) САТ < 10 баллов, умеренное (37%) САТ < 20 баллов, эмфизематозный фенотип - 27%. $SaO_2 < 96\%$, $PaO_2 < 60$ мм рт.ст., ОФВ1 $68,3 \pm 6\%$ ($p < 0,05$), ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%, 6MWD (ТФН) - 1 ФК 19%, 2 ФК - 28%, ЛГ 1, 2 ст.

БА+ХОБЛ
(АСОС)
n=17
III

Стаж работы $15,9 \pm 4,7$ лет, возраст $53,18 \pm 4,55$ лет, длительность заболевания $12,8 \pm 2,3$ лет ($p < 0,05$), ИМТ $28,5 \pm 5,32$, курение 56%, среднетяжелое течение - 59%, умеренное - 21%, эозинофилия мокроты - 45%, высокий IgE (57%), $SaO_2 < 95\%$, $PaO_2 < 56$ мм рт.ст., ОФВ1 $61,3 \pm 4,7\%$, прирост ОФВ1 > 15% (49% $p < 0,05$), 6MWD (ТФН) - 1 ФК 14%, 2 ФК - 38%, 3 ФК - 7%, ЛГ 1, 2-3 ст.

Информативность методов верификации диагноза и клинического класса легочной гипертензии у обследованных больных (% лиц)



Выраженность основных симптомов у больных БОД

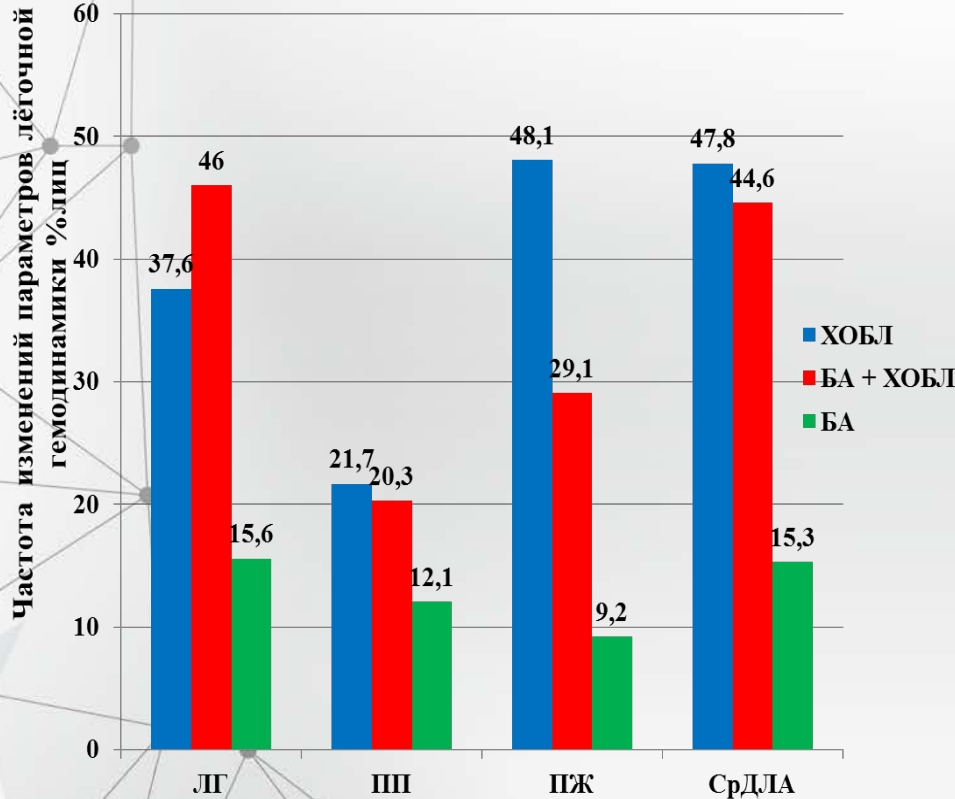


Выраженность основных симптомов легочной гипертензии у больных БОД



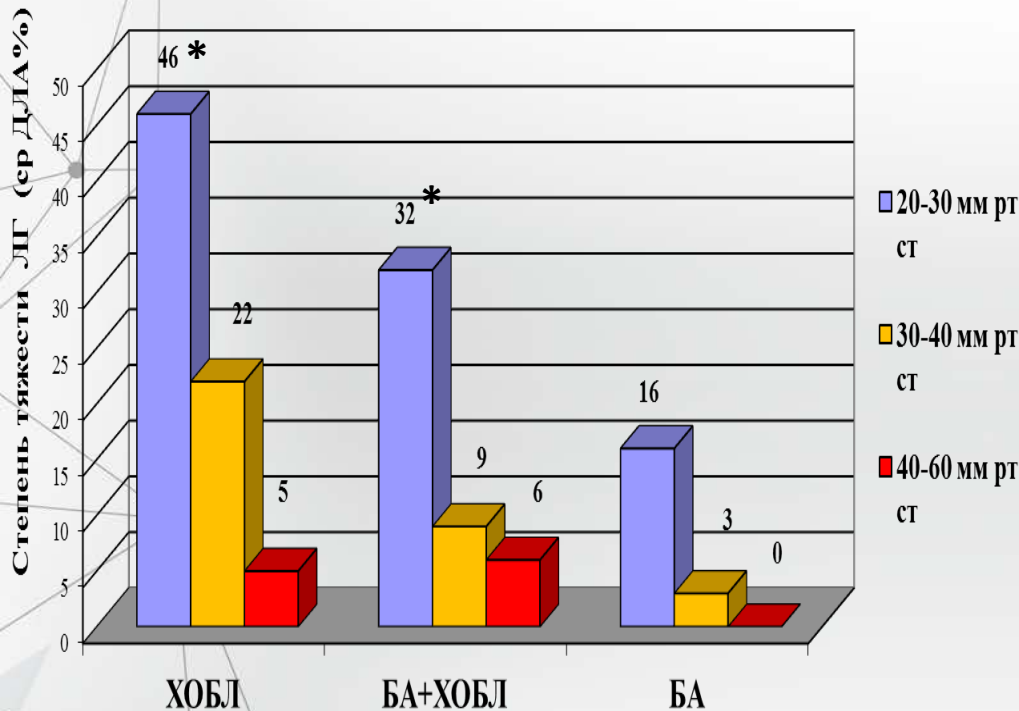
Показатели легочной гемодинамики и морфометрические параметры правых отделов сердца у пациентов (M±8)

Распространенность лёгочной гипертензии, ремоделирования правых отделов сердца

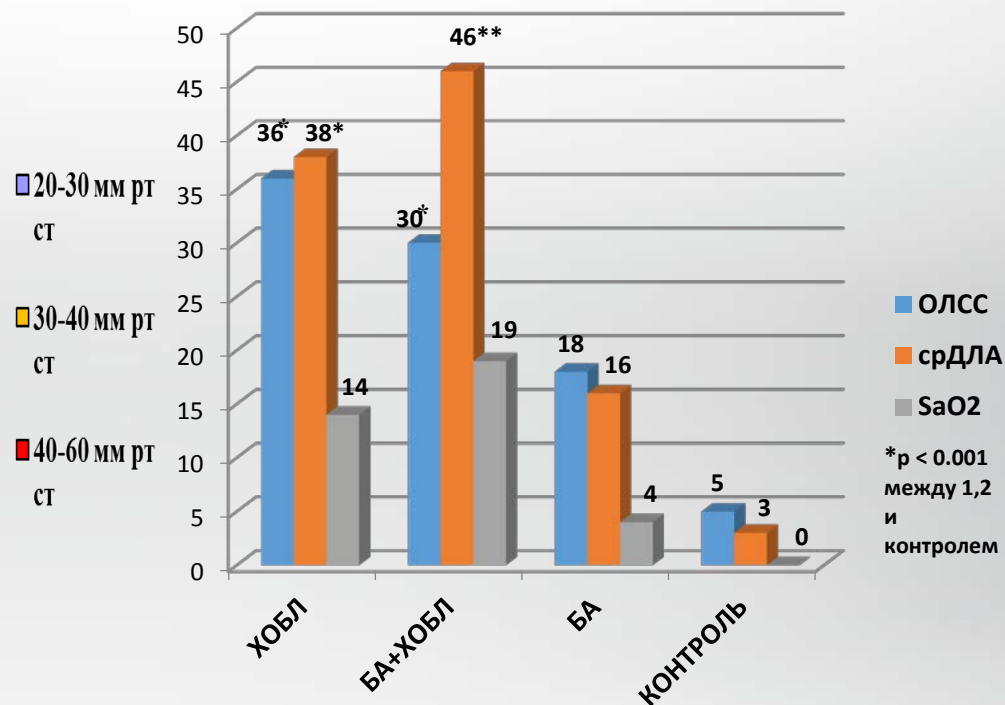


Признаки	ХОБЛ' (n=17)	БА+ХОБЛ' (n=17)	БА''1 (n=18)	Здоровые ⁴ (n=12)	Достоверность различий
СрДЛА (мм рт. ст)	27,89 ± 3,01	26,68 ± 1,33	13,31 ± 5,7	10,56 ± 1,13	P ₄ = 0,0001 p ₄ = 0,0001
ЛА диаметр (мм)	27,38 ± 3,87	26,74 ± 3,63	24,06 ± 3,41	22,0 ± 1,41	p ₀ = 0,0001 P ₄ = 0,002 P ₅ = 0,0001
ПП высота (мм)	43,16 ± 5,67	42,89 ± 4,82	42,6 ± 3,99	40,6 ± 2,43	P ₄ = 0,042
ПП поперечный размер (мм)	33,99 ± 4,4	32,89 ± 3,92	31,65 ± 3,73	30,7 ± 2,34	P _{1,4} = 0,052
ПЖ парастернальный размер (мм)	30,47 ± 3,77	29,23 ± 3,61	26,94 ± 3,14	26,22 ± 1,86	p ₂ = 0,034
ПЖ апикальный размер (мм)	37,61 ± 5,03	35,45 ± 4,37	34,69 ± 2,78	32,89 ± 2,42	p ₂ = 0,02
ПЖ толщина стенки (мм)	4,16 ± 1,5	4,68 ± 1,76	3,63 ± 1,13	3,11 ± 0,33	p ₂ = 0,052 p ₃ = 0,04 P ₄ = 0,001 p _w = 0,018

Степень тяжести ЛГ по уровню СрДЛА

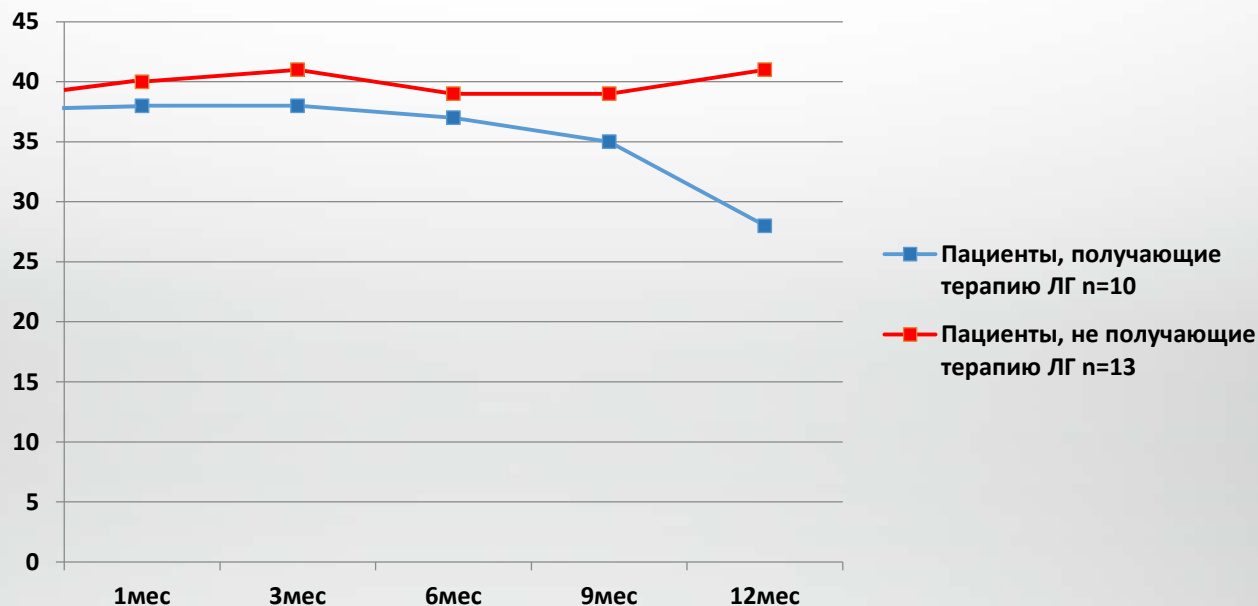


Параметры легочной гемодинамики (дЭХОКГ) и пульсоксиметрии (% лиц)



↑СрДЛА чаще диагностируется при фенотипе «астма-ХОБЛ»(46%) и ХОБЛ (38%), в отличие от бронхиальной астмы (19%) ($p < 0,01$), ↑ ОЛСС ($2,94 \pm 0,78$ мм.рт.ст./л/мин.) отмечено в 36% ХОБЛ и 30% АСОС ($3,01 \pm 0,38$ ед. Вуда) ($p < 0,05$ в сравнении с БА ($1,27 \pm 0,48$ ед. Вуда)), ↓SaO2 < 95% подтверждено у 19% АСОС и 14% ХОБЛ ($p < 0,001$ по сравнению с контролем).

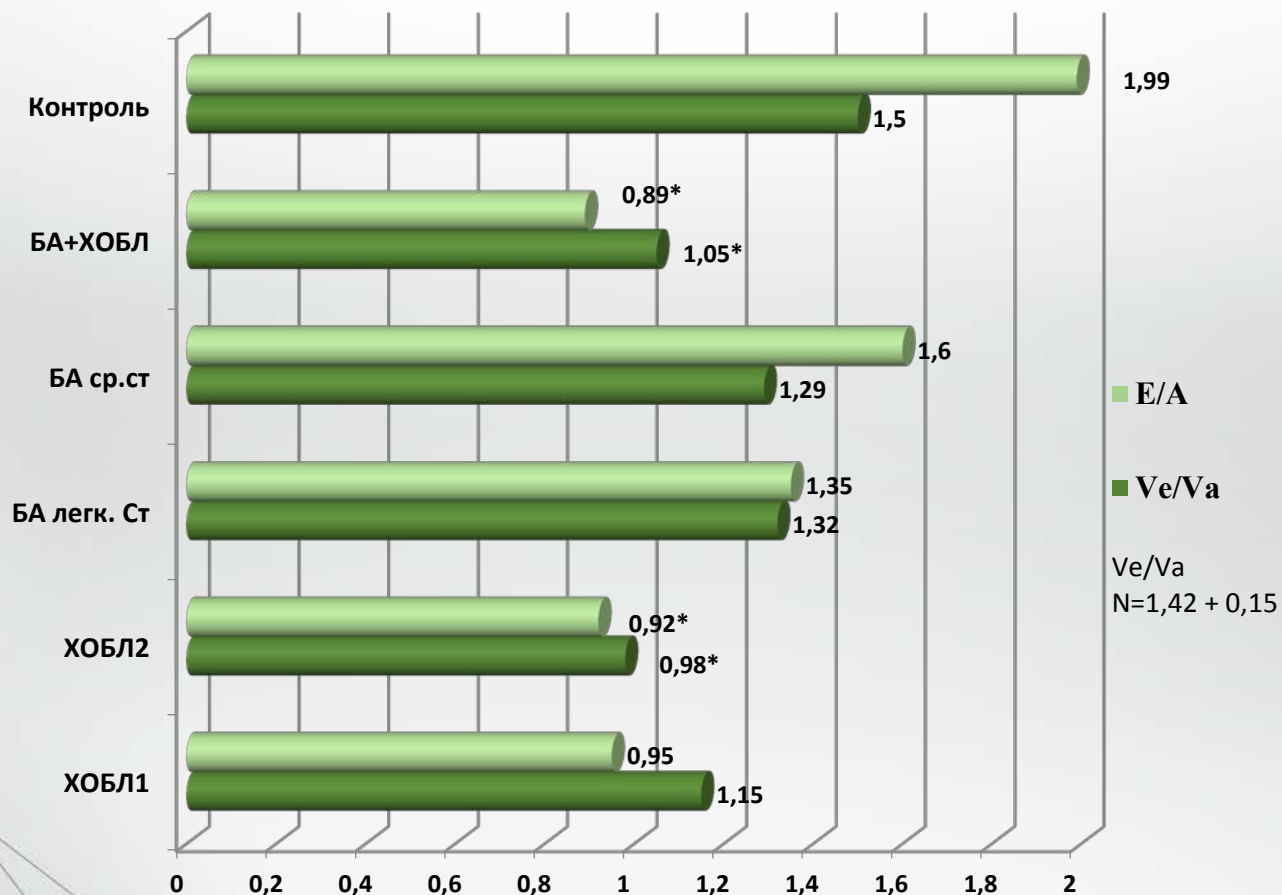
Динамика показателя СрДЛА (мм рт. ст.) за 12 месяцев



$p < 0,05$

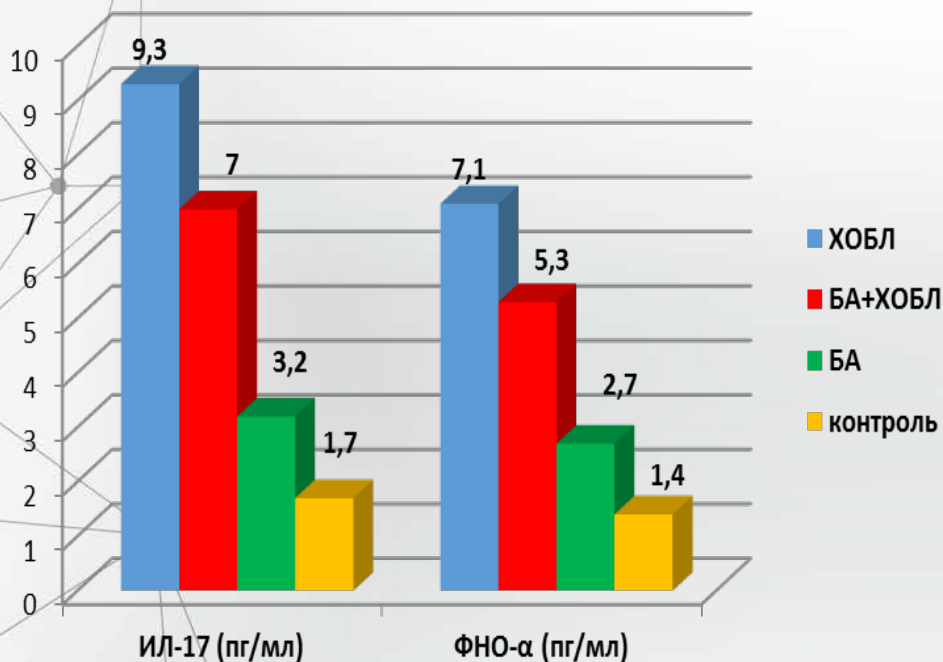
За 12 месяцев у пациентов (n=10) со вторичной легочной гипертензией (СрДЛА \geq 35 мм рт. ст.), наблюдалась положительная динамика СрДЛА у лиц, получавших наряду с базисной терапией, поддерживающие и/или специфические препараты (АК, ингибиторы фосфодиэстеразы-5) для лечения легочной гипертензии

Оценка показателей диастолической дисфункции правого желудочка и транстрикуспидального кровотока (тканевая дЭХОКГ)

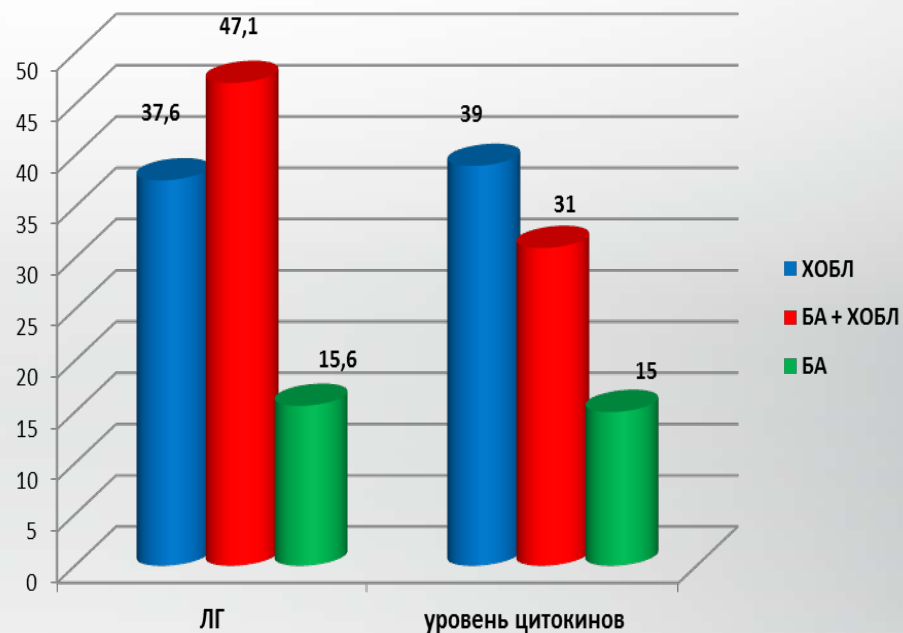


р < 0,05 по сравнению с контролем

СОДЕРЖАНИЕ И ЧАСТОТА ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ

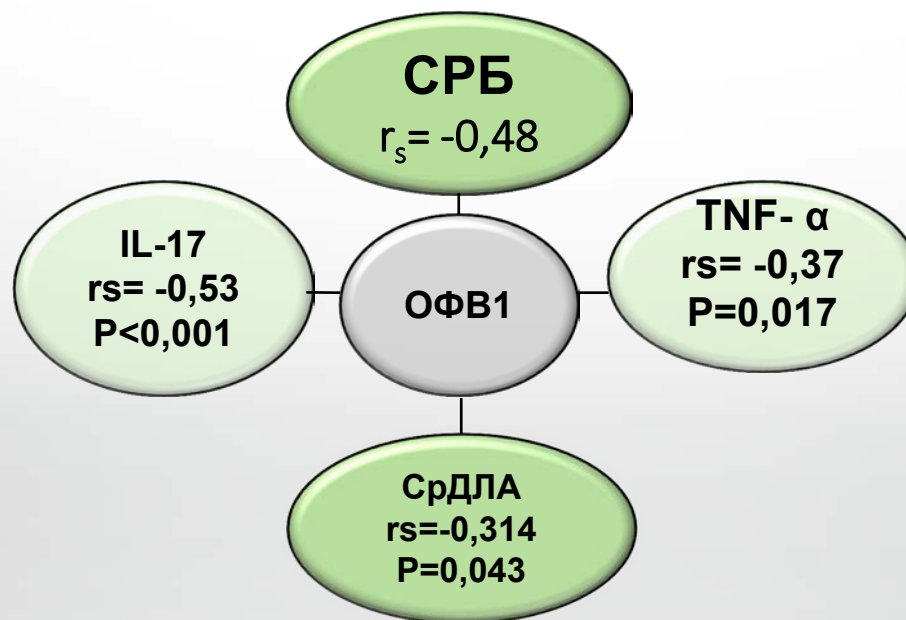


**Уровень
провоспалительных
цитокинов крови в
исследуемых группах**



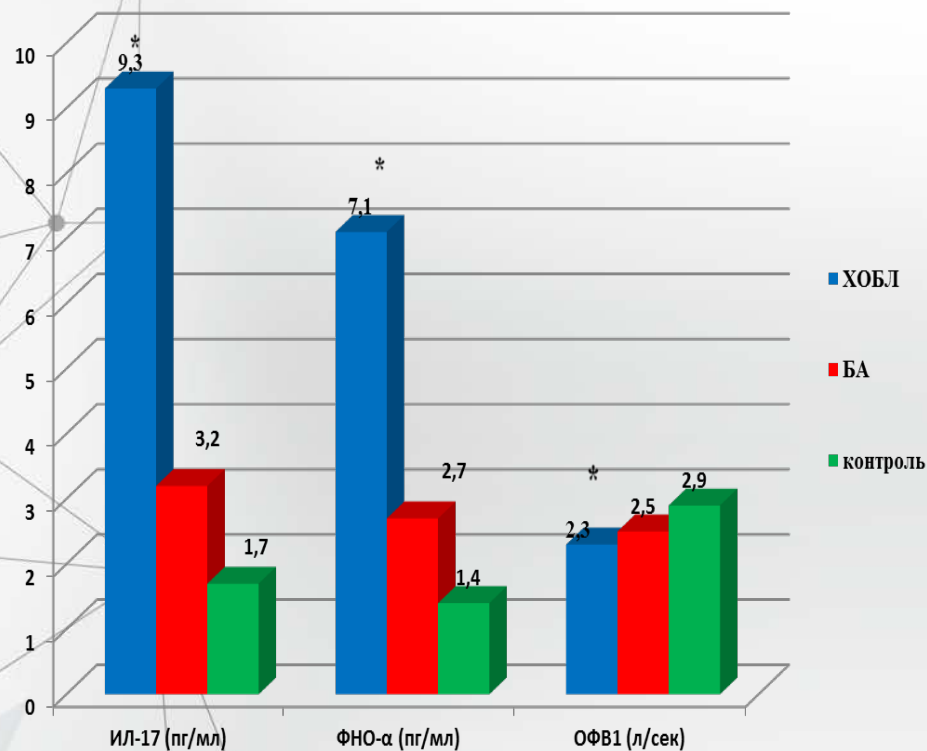
**Частота повышения
содержания цитокинов при
легочной гипертензии (% лиц)**

Ассоциации содержания провоспалительных и профиброгенных медиаторов при фенотипе «АСТМА-ХОБЛ»



Показатели	ХОБЛ ИЛ-17	ХОБЛ ФНО-а	БА+ХОБЛ ИЛ-17	БА+ХОБЛ ФНО-а
СрДЛА, мм рт.ст.	0.838*	0.612*	0.658*	0.762*
Диаметр ЛА, мм	0.433*	0.356*	0.28	0.271
Параст. ПЖ, мм	0.507*	0.5*	0.261	0.078
Апик. ПЖ, мм	0.6*	0.662*	0.207	0.079
Толщина ст. ПЖ, мм	0.366*	0.289	0.328	0.614*
Параст. ЛП, мм	0.218	0.168	0.257	0.426*
Толщина ЗСЛЖ, мм	0.039	0.21	0.152	0.361*
АО клапан, мм	0.144	0.365*	-0.169	-0.247

Взаимосвязь содержания цитокинов и ОФВ1 (M±8)



Корреляционные связи цитокинов ИЛ-17 и ФНО-α (пг/мл) с показателями ФВД

Показатели	ХОБЛ	ХОБЛ	БА+ХОБЛ	БА+ХОБЛ
	ИЛ-17	ФНО-α	ИЛ-17	ФНО-α
ЖЕЛ (л)	-0.271	-0.314*	-0.418*	-0.36
ОФВ1 (%)	-0.551*	-0.318*	-0.268	0.292
1С (%)	-0.306*	-0.191	-0.211	0.212

ВЫВОДЫ

- Комплексная оценка клинической картины профессиональной патологии органов дыхания и показателей легочной и сердечной гемодинамики, параметров и функционального состояния правых отделов сердца, ряда биохимических показателей является информативной для ранней диагностики пульмогенной прекапиллярной легочной гипертензии
- Повышение уровня цитокинов TNF- α , IL-17 в системном кровотоке ассоциировано с персистирующим хроническим воспалительным процессом
- Исследованные цитокины являются ранними маркерами фиброгенеза легочных сосудов при легком и умеренном течении профессиональной обструктивной болезни легких и перекрестном астма-ХОБЛ синдроме от комплекса химических факторов.
- Результаты исследований могут способствовать улучшению прогноза указанных заболеваний и снижению риска развития производственно-обусловленной сердечно-сосудистой патологии.