

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2021

Попова Е.К.¹, Архипова Н.С.², Ильин Н.В.², Асекритов А.Д.¹, Игнатъев Е.А.¹,
Соловьева Д.В.¹, Неустроева М.Г.¹, Попов И.О.¹

ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

¹Медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова»
Минобрнауки России, 677000, Якутск, Россия

²ГАУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1 — Национальный центр медицины» Минздрава
России, 677010, Якутск, Россия

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) относится к орфанным заболеваниям, характеризующимся повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). ЛАГ является труднодиагностируемой патологией ввиду неспецифичности первых симптомов. Без ранней диагностики и лечения прогноз ЛАГ крайне неблагоприятен, так при системной склеродермии 60% больных умирают в первые 2 года. В Республике Саха (Якутия) в настоящее время насчитывается 38 пациентов с ЛАГ, при этом наблюдается тенденция к увеличению их количества. С этим связана необходимость проведения научных исследований пациентов с ЛАГ, проживающих на территории Республики Саха (Якутия). Представлено клиническое наблюдение в течение 1,5 года за пациенткой 45 лет с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, которое демонстрирует трудности в дифференциальной диагностике ЛАГ, позднее начало применения ЛАГ-специфической фармакотерапии. В статье рассматривается эффективность применения оригинальных ЛАГ-специфических лекарственных препаратов и их дженериков.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия; системная склеродермия; силденафил; илопрост; риоцигуат.

Для цитирования: Попова Е.К., Архипова Н.С., Ильин Н.В., Асекритов А.Д., Игнатъев Е.А., Соловьева Д.В., Неустроева М.Г., Попов И.О. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией. *Клиническая медицина*. 2021;99(1):68–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-68-74>

Для корреспонденции: Попова Елена Капитоновна — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и ЛФК Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова; e-mail: ecapopova@yandex.ru

Информация об авторах

Попова Е.К. (Popova E.K.), <http://orcid.org/0000-0002-9338-1644>

Архипова Н.С. (Arkhipova N.S.), <http://orcid.org/0000-0002-6433-3424>

Ильин Н.В. (Ilyin N.V.), <http://orcid.org/0000-0001-6747-15845>

Асекритов А.Д. (Asekritov A.D.), <https://orcid.org/0000-0002-3042-722X>

Игнатъев Е.А. (Ignatiev E.A.), <https://orcid.org/0000-0001-8815-6824>

Соловьева Д.В. (Solovieva D.V.), <https://orcid.org/0000-0003-4496-6707>

Неустроева М.Г. (Neustroeva M.G.), <https://orcid.org/0000-0002-7738-7253>

Попов И.О. (Popov I.O.), <http://orcid.org/0000-0002-0876-561X>

**Popova E.K.¹, Arkhipova N.S.², Ilyin N.V.², Asekritov A.D.¹, Ignatiev E.A.¹, Solovyova D.V.¹,
Neustroeva M.G.¹, Popov I.O.¹**

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH SYSTEMIC SCLERODERMA

¹Medical Institute of North-Eastern Federal University named M.K. Ammosov, 677000, Yakutsk, Russia

²Republican Hospital № 1 — National Center of Medicine, 677010, Yakutsk, Russia

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an orphan disease characterized by an increase in pulmonary vascular resistance (PVR). PAH is a pathology, difficult to diagnose due to the non-specificity of its first strokes. The prognosis of PAH is extremely unfavorable without early diagnosis and treatment, as with systemic scleroderma, 60% of patients die in the first 2 years. In the Republic of Sakha (Yakutia), there are currently 38 patients with PAH, and a tendency towards an increase in their number is noted. The necessity to conduct scientific research on PAH patients living in the Republic of Sakha (Yakutia) is urgent due to the fact. The article represents a 1.5-year clinical observation of a 45-year-old patient with PAH associated with systemic scleroderma, which demonstrates difficulties in the differential diagnosis of PAH, late initiation of PAH-specific pharmacotherapy. The article discusses the efficiency of the original PAH-specific drugs use, and their generics.

Key words: pulmonary arterial hypertension; systemic scleroderma; sildenafil; iloprost; riociguat.

For citation: Popova E.K., Arkhipova N.S., Ilyin N.V., Asekritov A.D., Ignatiev E.A., Solovyova D.V., Neustroeva M.G., Popov I.O.

Pulmonary arterial hypertension associated with systemic scleroderma. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(1):68–74.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-68-74>

For correspondence: Elena K. Popova — MD, PhD, assistant professor, Department of Public Health and Health Care, General Hygiene and Bioethics, Institute of Medicine, Ammosov North-Eastern Federal University; e-mail: ecapopova@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — редкое заболевание, характеризующееся прогрессирующим повышением давления в сосудах легких и нарастанием общего легочного сосудистого сопротивления (ОЛСС) и давления в легочной артерии, часто прогрессирующим течением с быстрым развитием декомпенсации правого желудочка, фатальным прогнозом. Это хроническая прогрессирующая патология, в основе которой лежат вазоконстрикция и структурное ремоделирование сосудистого русла, что проявляется перегрузкой правого желудочка и нарастающей хронической сердечной недостаточностью и при отсутствии адекватной специфической терапии приводит к летальному исходу пациента. Как правило, при легочной гипертензии по гемодинамическим показателям определяют повышение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) ≥ 25 мм рт. ст., одновременно давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) должно составлять ≤ 15 мм рт. ст., а легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 3 ЕД Вуда [1, 2].

ЛАГ может быть как первичной, самостоятельной нозологией в виде идиопатической легочной гипертензии (ИЛАГ), так и вторичным проявлением системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), клапанного аппарата сердца, систолической и диастолической дисфункции сердца, патологии легких и легочных сосудов, гипоксемии [1, 2].

По данным регистров, распространенность ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ (системная склеродермия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, дерматомиозит, смешанные заболевания соединительной ткани), колеблется в пределах от 2,8 до 32% и занимает первое место по частоте в группе вторичных ЛАГ [1–4]. Среди системных заболеваний, ассоциированных с ЛАГ, ведущее место (с частотой около 20%) занимает системная склеродермия [5–7]. При этом у женщин ассоциированная с системной склеродермией ЛАГ (ЛАГ-ССД) по сравнению с ИЛАГ наблюдается чаще — в соотношении 4:1 [8].

В Республике Саха (Якутия) в настоящее время насчитывается 38 пациентов с верифицированной легочной артериальной гипертензией: 16 — с ИЛАГ, 22 — с ЛАГ, у 2 пациентов среди них — ЛАГ-ССД.

Несмотря на то что клинические проявления и течение ЛАГ-ССД аналогичны ИЛАГ, диагностика на раннем этапе очень затруднительна. Так, по результатам ретроспективного анализа, течение ЛАГ-ССД имело длительный — до 5 лет — бессимптомный период. Заболевание можно было заподозрить только по результатам электрокардиограммы (перегрузка правых отделов) и/или по рентгенологическим проявлениям (выбухание дуги аорты по левому контуру сердца). В дальнейшем у этих пациентов отмечался период выраженных клинических симптомов, от кровохарканья до синкопальных состояний, но основным симптомом была одышка с прогрессированием дыхательной недостаточности и летальным исходом в среднем через 3 года от момента начала клинических проявлений [9, 10]. Всем пациентам с ЛАГ назначается специфическая стандартная терапия с воз-

действием на показатели легочного давления и ремоделирования легочных сосудов.

Представляем клинический случай ЛАГ у пациентки с ССД, проживающей в Республике Саха (Якутия).

Пациентка В., 1974 г.р., находилась на стационарном лечении в кардиологическом отделении городской клинической больницы с 18.01 по 01.02 2019 г.

Жалобы при поступлении на одышку при незначительной физической нагрузке (ходьба в обычном темпе до 50 м), чувство нехватки воздуха и давящие боли в области сердца, посинение пальцев кистей рук на холоде и при нервно-эмоциональных стрессах, головокружение, общую слабость.

Анамнез заболевания: с молодых лет (точно указать возраст затрудняется) пациентка отмечает посинение пальцев кистей рук и отечность на холоде и при нервно-эмоциональном перенапряжении. С 2010 г. обратила внимание на появление эритематозных пятен на лице, в зоне «декольте» и телеангиэктазий. В 2012 г. появились сухой кашель, одышка при умеренной физической нагрузке (ходьба в обычном темпе). Уже через год отмечала прогрессирование одышки, появление чувства нехватки воздуха, учащенного сердцебиения, головокружения и симптомов пресинкопальных состояний. В этом же году перенесла долевую пневмонию с выпотным перикардитом, лечилась у пульмонолога, терапевта.

В 2014 г. направлена в отделение ревматологии городской клинической больницы. В стационаре проведены следующие исследования: иммунологический анализ от 10.12.14: антинуклеарные антитела (ANA) — положительные; антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) — отрицательные; антитела к двухцепочной ДНК (аДНК) — 32,2 МЕ/мл; С-реактивный белок (СРБ) — 13,3 мг/л; ревматоидный фактор (РФ) — 10,3 мг/дл; мочевина — 7,0 ммоль/л, мочевая кислота — 298 мкмоль/л. Компьютерная томография (КТ) легких и средостения от 16.12.14 г. выявила признаки легочной гипертензии: легочной ствол — диаметр 41 мм, правая легочная артерия (ЛА) — 32 мм, левая ЛА — 27 мм. При эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) от 10.12.14 г.: корень аорты — 32 мм, восходящий отдел аорты — 30 мм, левое предсердие (ЛП) — 32 мм, конечно-диастолический размер (КДР) — 40 мм, конечно-систолический размер (КСР) — 25 мм, фракция выброса (ФВ) — 75%, правое предсердие (ПП) — 45 × 37 мм, правый желудочек (ПЖ) — 27 мм, ствол легочной артерии (ЛА) — 24 мм с надклапанным расширением ЛА до 40 мм. Трикуспидальная регургитация (+++). Заключение: Недостаточность трикуспидального клапана 3-й степени, легочная гипертензия 1-й степени. Электрокардиограмма (ЭКГ) от 23.12.14: ритм синусовый, ЧСС 91 удар в минуту, гипертрофия правого желудочка, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

На основании полученных результатов пациентке был выставлен диагноз: Системная красная волчанка (СКВ), активность III. Синдром Рейно. Артралгия. Миалгия. Хейлит. Энантема. Нефропатия. Кардит.

Был назначен вначале метилпреднизон внутрь 25 мг/сут. с последующим проведением стероидной пульс-терапии метилпреднизолоном 250 мг в течение 3 сут. В дальнейшем, учитывая неэффективность проводимой медикаментозной терапии на фоне прогрессирующего течения заболевания, была назначена терапия препаратом ритуксимаб, на фоне которого продолжала сохраняться иммунологическая активность с незначительным улучшением клинической симптоматики. К сожалению, ЛАГ-специфическая терапия была не назначена. Ввиду проживания в сельской местности пациентка длительное время лечилась по предложенной схеме, которая включала кроме ритуксимаба прием бета-адреноблокатора (бисопролол), диуретика (спиронолактон).

Ухудшение состояния пациентки стала отмечать через 6 мес. (с конца мая 2015 г.) в виде нестабильности показателей гемодинамики: усиления одышки при малейшей физической нагрузке, чувство удушья, снижения сатурации ($SpO_2 = 88\%$), снижения толерантности к физической нагрузке, появления выраженной миалгии, отеков нижних конечностей. В связи с этим была направлена в кардиологическое отделение городской больницы г. Якутска. По данным ЭхоКГ от 28.05.2015: расширение ПП — 48×39 мм; ПЖ — 29 мм, ствол ЛА — 32 мм, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) — 64 мм рт. ст. Трикуспидальная регургитация (++). Заключение: Недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени, легочная гипертензия 2-й степени.

Учитывая возраст пациентки, полученные результаты исследования в динамике по ЛАГ на фоне СКВ, было рекомендовано начать стартовую терапию силденафилом 60 мг/сут. в течение 7 сут. На фоне назначенной ЛАГ-специфической терапии у пациентки наблюдалась незначительная положительная динамика в виде увеличения толерантности к физической нагрузке, уменьшения симптомов дыхательной недостаточности.

В связи с сохраняющейся тяжестью состояния, молодым возрастом (40 лет), неблагоприятным прогнозом заболевания, пациентка в сентябре 2015 г. направлена в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой для уточнения диагноза и подбора лекарственной терапии. По данным ЭхоКГ от 01.10.2015: корень аорты — 30 мм, восходящий отдел — 34 мм, ЛП — 38 мм, ФВ — 60%, ПП — 52×37 мм, ПЖ — 37 мм, ЛА в виде расширения легочного ствола (ЛС) — 38 мм, правая ЛА — 24 мм, левая ЛА — 22 мм. Признаки легочной гипертензии: выявлены $TR V 4,26$ м/с, $TR G 73$ мм рт. ст., $RAP 5$ мм рт. ст., среднее давление в ЛА макс. 78 мм рт. ст.; митральная регургитация (++), трикуспидальная регургитация (+++). Капилляроскопия ногтевого ложа: вторичный синдром Рейно. Была проведена катетеризация правых отделов сердца: давление в правом предсердии (ДПП) — 3 мм рт. ст. (норма), среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) — 36 мм рт. ст. (≥ 25 мм рт. ст.), давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) — 6 мм рт. ст. (≤ 15 мм рт. ст.), сердечный выброс (СВ) — 4,1 л/мин, легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) — 585 ЕД Вуда. (> 3 ЕД Вуда). Результат: Легочная гипертензия II ФК.

2014	⊗	Ритуксимаб 800 мг (n=3)
2015	⊕	Силденафил 60 мг/сут. Июнь — 7 сут С октября Иллапрост 10 мкг/мл 4 рвс
2016	⊗	Илопрост 10 мкг/мл 4 рвс (проявились побочные действия)
2017	⊕	Силденафил 40 мг/сут
2018	⊗	Силденафил 40 мг/сут
2019	⊕	Риоцигуат 3 мг/сут (по настоящее время)

⊕ — положительная эффективность терапии

⊗ — неэффективность терапии, побочный эффект

Рис. 1. ЛАГ-специфическая терапия за период наблюдения

По результатам иммунологического анализа выявлено повышение АНФ (Нер-2) до $1/1280$ sp (норма $< 1/160$ sp).

Пациентке был поставлен диагноз: Системная склеродермия, хроническое течение, с лимитированным поражением кожи, синдром Рейно, дигитальные рубчики в анамнезе. ЛАГ III ФК, капилляроскопические изменения. Осложнения: Дыхательная недостаточность (ДН) II степени. Недостаточность кровообращения (НК) IIa стадии. Препаратом выбора был назначен илопрост ингаляционно 4 ампулы в сутки в комбинации с приемом метилпреднизолона 4 мг/сут.

Через два года (июль 2017 г.) пациентка на фоне продолжающейся рекомендованной терапии отметила ухудшение состояния в виде резкого снижения АД до 80/60 мм рт. ст., с потерей сознания до 2 мин, тахикардией и болями в нижних конечностях. В связи с этим была госпитализирована в отделение ревматологии городской клинической больницы. По данным ЭхоКГ 24.07.2017: корень аорты — 31 мм, восходящий отдел — 32 мм, ЛП — 38 мм, ФВ — 65%, расширение ПП — 55×38 мм, ПЖ — 26 мм, ствол ЛА — 31 мм, ПЛА — 23 мм, ЛЛА — 20 мм, СДЛА — 60 мм рт. ст. Митральная регургитация (++), трикуспидальная регургитация (++). Заключение: Недостаточность митрального клапана 2-й степени. Недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени. Легочная гипертензия 2-й степени.

Принято решение о замене приема препарата илопрост на силденафил 400 мг/сут на фоне метилпреднизолона 4 мг/сут. После 2 мес. лечения наблюдалась положительная клиническая динамика. По ЭхоКГ от 13.09.2017: корень аорты — 33 мм, восходящий отдел — 32 мм, ЛП — 38 мм, ФВ — 70%, расширение ПП — 57×40 мм; ПЖ — 26 мм, ствол ЛА — 35 мм, СДЛА — 70 мм рт. ст. Митральная регургитация (++), трикуспидальная регургитация (++). Заключение: Недостаточность митрального клапана 2-й степени. Недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени. Легочная гипертензия 2-й степени.

Ввиду отсутствия оригинального силденафила через 9 мес. от начала приема (с апреля 2018 г.) пациентка была переведена на лечение дженериком силденафила 40 мг/сут.

На фоне приема дженерика силденафила (в ноябре 2018 г.) пациентка вновь госпитализирована

Динамика основных показателей эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) пациентки В.

Показатели ЭхоКГ	10.12.2014	28.05.2015	01.10.2015	30.11.2016	24.07.2017	13.09.2017	06.12.2018	18.01.2019	11.06.2019
Корень аорты, мм	32	33	30	30	31	33	34	34	32
Восходящий отдел аорты, мм	30	32	34	32	32	32	36	35	31
ЛП, мм	32	34	38	34	36	38	44	41	39
МЖП, мм	11	11	10	13	12	11	11	11	10
КДР, мм	40	39	52	44	45	48	47	47	48
ЗСЛЖ, мм	11	11	11	10	10	10	11	11	10
КСР, мм	25	25	34	26	27	29	27	28	29
ФВ, %	75	68	60	70	65	70	74	71	70
ПЖ, мм	27	29	37	24	26	27	27	28	30
ПСПЖ, мм	—	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,7	0,7
ПП, мм	45×37	48×39	52×37	54×38	55×38	57×40	60×44	61×44	56×41
Ствол ЛА, мм	24	32	38	27	31	35	39	41	38
Правая ЛА, мм	—	—	24	—	23	—	21	21	21
Левая ЛА, мм	—	—	22	—	20	—	20	20	21
СДЛА, мм рт. ст.	—	64	78	58	60	70	84	80	60
ТК									
V м/с	2,93		4,26						
G мм рт. ст.	34,4		73,0						

Примечание: ЛП — левое предсердие; МЖП — межжелудочковая перегородка; КДР — конечно-диастолический размер; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; КСР — конечно-систолический размер; ФВ — фракция выброса; ПЖ — правый желудочек; ПСПЖ — передняя стенка правого желудочка; ПП — правое предсердие; ЛА — легочная артерия; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ТК — трикуспидальный клапан; V — скорость на ТК; G — градиент давления на ТК.

в отделение кардиологии с нарастающей одышкой, выраженной слабостью, приступообразным сухим кашлем. Ухудшение состояния пациентки связывает с назначением дженерика силденафила. По данным ЭхоКГ от 06.12.2018: корень аорты — 34 мм, восходящий отдел — 36 мм, расширение ЛП — 44 мм, ПП — 60 × 44 мм, S — 23,8 см², ствола ЛА — 39 мм, правой ЛА — 21 мм и левой ЛА — 20 мм. В динамике по ЭхоКГ от 18.01.19: ЛП — 41 мм, ПП — 61 × 44 мм, ствол ЛА — 40 мм, правая ЛА — 21 мм, левая ЛА — 20 мм. СДЛА — 84 мм рт. ст. Митральная регургитация (++), трикуспидальная регургитация (++). Заключение: Недостаточность митрального клапана 2-й степени. Недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени. Легочная гипертензия 3-й степени. Гипертрофия правого желудочка (см. таблицу).

В связи с нарастанием легочной гипертензии было решено заменить прием дженерика силденафила на стимулятор гианлатциклазы риоцигуат 3 мг/сут и продолжить прием метилпреднизолона 4 мг/сут. Предложенную схему ЛАГ-специфической терапии пациентка продолжает принимать по настоящее время. Дополнительно получает бета-адреноблокатор (бисопролол 2,5 мг/сут), ингибитор АПФ (периндоприл 10 мг/сут), диуретики (спиронолактон 50 мг/сут, торасемид 10 мг/сут), блокатор кальциевых каналов (амлодипин 5 мг/сут) под контролем АД и ЧСС, гепатопротектор (Адеметионин 1200 мг/сут) под контролем трансаминаз крови, антиагрегантную те-

рапию (ацетилсалициловая кислота 125 мг/сут), препараты кальция, витамин D₃.

На фоне коррекции ЛАГ-специфической терапии пациентка отмечает повышение толерантности к физической нагрузке, стабилизацию показателей гемодинамики. Объективный статус: общее состояние средней тяжести, стабильное. Индекс массы тела (ИМТ) — 29,06 кг/м². Сознание ясное, положение активное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные, акроцианоз. В легких дыхание жесткое, проводится по всем легочным полям, хрипов нет. ЧДД 22 в 1 мин в покое. SpO₂ 95%. Перкуторно границы сердца смещены вправо (+4,0 см от правого края грудины). Тоны сердца ритмичные, приглушены, усиление II тона над легочной артерией, систолический шум на верхушке, над мечевидным отростком, усиливающийся на высоте вдоха. АД 150/90 мм рт. ст. на обеих руках. ЧСС 72 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Периферических отеков нет. Диурез не нарушен. Наследственность неотягощена. Побочная реакция на илопрост.

Учитывая клинико-anamnestические результаты, пациентке выставлен клинический диагноз: Легочная артериальная гипертензия II ФК, капилляроскопические изменения, ассоциированная с системной склеродермией. Системная склеродермия, хроническое течение. Синдром Рейно. Недостаточность митрального клапана 2-й степени. Относительная недостаточность трикуспидального

клапана 2-й степени. Недостаточность клапана легочной артерии 1-й степени.

Осложнения: Дыхательная недостаточность 2-й степени. Хроническая сердечная недостаточность II А стадии, III ФК, достигнутый уровень II ФК (NYHA).

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь 3-й стадии. Артериальная гипертензия 1-й степени. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Стероидный диффузный остеопороз тяжелой степени тяжести.

Обсуждение

Диагноз ЛАГ при СЗСТ является труднодиагностируемой патологией ввиду неспецифичности начальных клинических симптомов. Без ранней диагностики и лечения прогноз ЛАГ крайне неблагоприятен. По данным национальных регистров системной склеродермии, 60% больных умирают в первые 2 года [2, 3]. Были отмечены более неблагоприятные клинические показатели по прогнозу и выживаемости пациентов с ЛАГ-ССД в сравнении с пациентами ИЛАГ, что обусловлено большим прогрессированием дисфункции миокарда и снижением способности к ремоделированию правых отделов сердца при увеличении легочного сосудистого сопротивления [11, 12].

Своевременное выявление ЛАГ способствует раннему началу терапии и более благоприятному течению. Необходимо уделять внимание ранним клиническим проявлениям ССД, таким как телеангиэктазии, которые в последние годы считаются высокочувствительным маркером заболевания (с 2013 г. телеангиэктазия включена в классификационные критерии ССД) [5, 10, 13, 14].

В исследованиях у пациентов с ЛАГ тяжесть гипоксии легочной ткани оценивалась не только по клиническим проявлениям и показателям центральной гемодинамики в правом желудочке и СДЛА — также было выявлено повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови пропорционально тяжести гипоксии легочной ткани [15]. Это связано с тем, что гипоксия легочной ткани активирует распад пуриновых нуклеотидов до мочевой кислоты за счет уменьшения аденозинтрифосфата, вследствие чего повышается продукция уратов в сердце, легких, печени и скелетной мускулатуре [16–18]. Наблюдалась положительная корреляция уровня мочевой кислоты с ЛСС и обратная с сердечным выбросом, которая снижалась при назначении простаноидов. Данная закономерность проявлялась достоверно выше в группе пациентов с ЛАГ-ССД в сравнении с группой ИЛАГ [16].

Определение С-реактивного белка (СРБ) также вносит определенный вклад в диагностику ЛАГ-ССД — его уровень достоверно выше, чем при ИЛАГ, хотя превышение нормальных значений не характерно [15].

Известно, что при ССД в крови циркулируют специфичные аутоантитела, наиболее информативным для диагностики является определение антинуклеарных антител АНА к рибонуклеазе, АЦА к центромерам [19–23]. Отмечается, что ССД-специфические АНА присутствуют в крови у большинства пациентов с ССД (90–95%),

что способствует дифференциальной диагностике между ЛАГ-ССД и ИЛАГ [19, 22, 23].

Как и указано в рекомендациях ESC/ERS, при ЛАГ отмечается повышение уровня концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида В-типа (NT-proBNP) в плазме крови — основного маркера хронической сердечной недостаточности (ХСН), который также может являться предиктором оценки риска в данной группе больных [2].

Таким образом, по результатам проведенных исследований определение уровня мочевой кислоты, СРБ, АНА, антицентромерных антител (АЦА), концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида В-типа (NT-proBNP), серологических исследований на антинуклеарные антитела является необходимым для верификации диагноза ССД и ЛАГ [15–24].

Безусловно, высокую диагностическую значимость также имеют вентиляционно/перфузионная сцинтиграфия легких, кардиопульмональный тест, раннее проведение КТ-ангиопульмонографии и катетеризации камер сердца у пациентов с факторами риска развития ЛАГ, которые позволяют верифицировать ЛАГ у пациентов с ССД на ранних стадиях заболевания.

В ранее проведенных исследованиях были изучены эффективность и влияние на легочную гипертензию различных групп ЛАГ-специфических препаратов. Высокую эффективность в лечении ЛАГ при ЛАГ-ССД продемонстрировала специфическая терапия вазодилататорами. Так, препарат из группы простациклинов илопрост проявил не только благоприятный эффект эндогенной вазодилатации, но и продемонстрировал предотвращение ремоделирования легочных сосудов [5, 25]. Долговременный эффект монотерапии (в течение 2 лет) данным лекарственным препаратом, изученный в многоцентровом исследовании, показал повышение выживаемости пациентов с ИЛАГ до 74% [26, 27]. Другое лекарственное средство из группы ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 — силденафил — оказывает вазодилатирующее действие вследствие предотвращения деградации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [5, 26, 27]. Было выявлено, что силденафил оказывает более выраженный дилатирующий эффект и тем самым способствует повышению физической толерантности пациентов [2, 5]. В исследовании STER (12 нед.) показано повышение физической толерантности на фоне комбинации препаратов илопрост и силденафил [28]. Аналогичные результаты комбинированной терапии были получены и в других клинических исследованиях [2].

Эффект терапии препаратами из группы стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат) на снижение ЛАГ был продемонстрирован в нескольких клинических испытаниях. Так, в исследованиях PATENT-1 и PATENT-2 достоверно увеличилась толерантность к физической нагрузке и выживаемость пациентов, принимающих риюцигуат 7,5 мг/сут [29, 30].

Возможно, в нашем клиническом случае, учитывая отсутствие ранее проводимой ЛАГ-специфической тера-

пии, была необходимость назначения на начальном этапе стартовой комбинированной схемы лечения. Курация данной пациентки велась в течение последних 1,5 года. В 2013 г. пациентка наблюдалась с васкулитным пульмонитом, в 2014 г. ей диагностировали СКВ без подозрения на ЛАГ. Что касается ЛАГ-специфической терапии у данной пациентки, стартовая терапия была назначена только в 2015 г. — силденафил 25 мг/сут — с положительной клинической динамикой и в дальнейшем проводилась также последовательная лекарственная монотерапия. Впоследствии силденафил 25 мг/сут был заменен на ингаляционный илопрост, на который развилась побочная реакция в виде выраженной артериальной гипотензии, тахикардии, головокружения, предобморочных состояний. В связи этим пациентка была повторно переведена на силденафил 25 мг/сут, что позволило получить положительную динамику в клинической картине. Замена в последующем оригинального препарата силденафил на его дженерик привела к ухудшению ее состояния. Отрицательная динамика в виде расширения правых отделов сердца, ствола ЛА, повышения СДЛА до 84 мм рт. ст. была подтверждена данными ЭхоКГ, что послужило причиной коррекции ЛАГ-специфической терапии и перевода на риоцигуат 3 мг/сут.

В настоящее время на фоне приема риоцигуата состояние пациентки остается стабильно положительным (с улучшением параметров ЭхоКГ в виде уменьшения в динамике размеров правых отделов сердца, ствола ЛА и снижения СДЛА с 84 до 60 мм рт. ст.), что является показателем эффективности проводимой терапии.

Таким образом, своевременная диагностика ЛАГ у пациентов с системными заболеваниями, раннее начало стартовой ЛАГ-специфической терапии является прогностически благоприятной тактикой ведения этой категории пациентов. С целью ранней диагностики ЛАГ рекомендуется придерживаться единого протокола ЭхоКГ-исследования с выведением эхокардиографических параметров постановки диагноза ЛАГ. Представленный клинический случай демонстрирует возможные затруднения в диагностике, а также показывает зависимость эффективности лечения от выбора ЛАГ-специфической терапии, в частности использования оригинальных средств или дженериков. В связи с этим целесообразно проведение в дальнейшем клинических исследований с целью выявления эффективности приема оригинальных и дженерических ЛАГ-препаратов как в моно-, так и в комбинированной терапии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Galie N., Hoyer M.M., Humbert M. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), Interna-

- tional Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016;37:67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
2. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2014;86(9):4–23. [Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A., Volkov T.V., Martynyuk S.N., Nakonechnikov S.N. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2014;86(9):4–23 (in Russian)]
3. Кароли Н.А., Ребров А.П. Легочная гипертензия у больных системной склеродермией. *Клиническая медицина.* 2016;94(9):918–923. [Karoli N.A., Rebrov A.P. Pulmonary hypertension in patients with systemic scleroderma. *Klinicheskaya meditsina.* 2016;94(9):918–923. (in Russian)]. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-11-918-923
4. Волков А.В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. *Научно-Практическая ревматология = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(1):69–77. [Volkov A.V. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(1):69–77. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-69-77
5. Волков А.В., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани: современное состояние проблемы. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(4):474–485. [Volkov A.V., Martynyuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in systemic connective tissue diseases: the current state of the problem. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):474–485 (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-474-485
6. Barst R.J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;43:40–S47. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.032
7. Avouac J., Airo P., Meune C., Beretta L., Dieude P., Caramaschi P., Tiev K., Cappelli S., Diot E., Vacca A., Cracowski J.L., Sibilia J., Kahan A., Matucci-Cerinic M., Allanore Y. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J. Rheumatol.* 2010;37(11):2290–2298. DOI: 10.3899/jrheum.100245
8. Launay D., Sitbon O., Le Pavec J. et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoïd or sildenafil. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(3):490–500. DOI: 10.1093/rheumatology/kep398
9. Загрова Н.К., Урясов О.М., Гармаш В.Я. Клинический случай легочной гипертензии при системной склеродермии. *Земский врач.* 2015;4(28):52–55. [Zaigrova N.K., Uryas'ev O.M., Garmash V.Ya. Clinical case of pulmonary hypertension in patients with systemic scleroderma. *Zemsky doctor.* 2015;4(28):52–55. (in Russian)]
10. Shah A.A., Wigley F.M., Hummers L.K. Telangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension. *J. Rheumatol.* 2010;37(1):98–104. DOI: 10.3899/jrheum.090697
11. Chung L., Liu J., Parsons L. et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest.* 2010;138(6):1383–94. DOI: 10.1378/chest.10-0260
12. Clements P.J., Tan M., McLaughlin V.V. et al. The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis-associated PAH. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71(2):249–52. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200265
13. Van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72(11):1747–1755. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
14. Mould T.L., Roberts-Thomson P.J. Pathogenesis of telangiectasia in scleroderma. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2000;18(4):195–200.
15. Thakkar N., Stevens W., Prior D. et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 2013;15:193. DOI: 10.1186/ar4383
16. Nagaya N., Uematsu M., Satoh T. et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;160(2):487–92. DOI: 10.1164/ajrcm.160.2.9812078
17. Leyva F., Anker S.D., Goddard I.F. et al. Uric acid in chronic heart failure: A marker of chronic inflammation. *Eur. Heart J.* 1998;19(12):1814–22. DOI: 10.1053/ehhj.1998.1188

18. Юдкина Н.Н., Валеева Э.Г., Таран И.Н., Николаева Е.В., Парамонов В.М., Курмуков И.А., Валиева З.С., Архипова О.С., Мартынюк Т.В., Волков А.В., Насонов Е.Л., Чазова И.Е. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинико-демографических особенностей и выживаемости по данным Российского национального регистра. *Системные гипертензии*. 2016;13(2):65–72. [Yudkina N.N., Valeeva E.G., Taran I.N., Nikolaeva E.V., Paramonov V.M., Kurkmukov I.A., Valieva Z.S., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Volkov A.V., Nasonov E.L., Chazova I.E. Demographic and clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: Russian National Registry analysis. *Systemic Hypertension*. 2016;13(2):65–72. (in Russian)]
19. Tan E.M. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv. Immunol.* 1989;44:93. DOI: 10.1016/S0065-2776(08)60641-0
20. Mierau R., Moinsadeh P., Riemekasten G. et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res. Ther.* 2011;13(5):172. DOI: 10.1186/ar3495
21. Villalta D., Imbustaro T., Di Giovanni S. et al. Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2012;12(2):114–20. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.07.005
22. Moinsadeh P., Riemekasten G., Wang Y. et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res. Ther.* 2011;13(5):172. DOI: 10.1186/ar3495
23. Ананьева Л.П., Александрова Е.Н. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):86–99. [Ananyeva L.P., Aleksandrova E.N. Autoantibodies in scleroderma systematica: Spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):86–99. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
24. Thakkar V., Stevens W., Prior D. et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 2013;15(6):193. DOI: 10.1186/ar4383
25. Юдкина Н.Н., Николаева Е.В., Мартынюк Т.В., Волков А.В. Клинический субтип системной склеродермии, ассоциированный с легочной артериальной гипертензией. *Кардиологический вестник*. 2017;(4):66–75. [Yudkina N.N., Nikolaeva E.V., Martynyuk T.V., Volkov A.V. The clinical subtype of systemic scleroderma associated with pulmonary arterial hypertension. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2017;(4):66–75 (in Russian)]
26. Galie N., Manes A., Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Med.* 2003;2(2):123–37. DOI: 10.1007/BF03256644
27. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(25):34–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029
28. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al. for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:2148–57. DOI: 10.1056/NEJMoa050010
29. McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A. et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174(11):1257–63. DOI: 10.1164/rccm.200603-358oc
30. Ghofrani H.A., Galie N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:330–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655
31. Humbert M., Coghlan J.G., Ghofrani H.A. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76(2):422–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-209087
32. Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et al; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(5):322–9. DOI: 10.1056/NEJMoa020204
33. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al. for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl. J. Med.* 2005;353:2148–57. DOI: 10.1056/NEJMoa050010
34. Ghofrani H.A., Galie N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:330–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655

Поступила 23.04.2020