

Одномоментная стартовая тройная терапия легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией: описание случая

Волков А.В., Юдкина Н.Н., Николаева Е.В., Курмуков И.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Александр Витальевич Волков;
sandyvik@yahoo.com

Contact:
Alexander Volkov;
sandyvik@yahoo.com

Поступила 25.10.17

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – прогрессирующая и необратимая болезнь, характеризующаяся неуклонным увеличением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). Внедрение в широкую практику современных ЛАГ-специфических препаратов не решило проблемы курбельности тяжелых пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией (ССД). Согласно данным клинических исследований, 1, 2 и 3-летняя выживаемость составляет 77; 46 и 33% соответственно. Накапливаются аргументы в пользу стартовой трехкомпонентной ЛАГ-специфической терапии, существенно улучшающей прогноз этой критической группы пациентов. Представлено первое в России клиническое наблюдение успешного применения одномоментной стартовой тройной терапии у молодой больной ССД с ЛАГ, диагностированной в IV функциональном классе (ФК). Уже через 2 нед от начала терапии отмечалось улучшение клинических, лабораторных и гемодинамических показателей. В процессе 30-месячной терапии достигнут реверс ФК с IV до II, купированы признаки правожелудочковой недостаточности, произошла субнормализация гемодинамических показателей, включая снижение давления в правом предсердии до 4 мм рт. ст., среднего давления в легочной артерии – до 26 мм рт. ст., легочного сосудистого сопротивления – до 2,2 ед. Вуда, увеличение сердечного выброса до 7,4 л/мин, несмотря на сохранение повышенного уровня мочевой кислоты (432 мкмоль/л). Интригующей особенностью случая является отсутствие на этом фоне положительной динамики исходно критически низких показателей диффузионной способности легких, которая с 17% возросла лишь до 22%. Данное клиническое наблюдение демонстрирует прогностические возможности стартовой трехкомпонентной терапии тяжелых форм ЛАГ, ассоциированной с ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия; легочная артериальная гипертензия; илопрост; бозентан; амбризентан; sildenafil; выживаемость; диффузионная способность легких.

Для ссылки: Волков АВ, Юдкина НН, Николаева ЕВ, Курмуков ИА. Одномоментная стартовая тройная терапия легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией: описание случая. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):117-122.

UP-FRONT TRIPLE COMBINATION THERAPY FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: A CASE REPORT

Volkov A.V., Yudkina N.N., Nikolaeva E.V., Kurmukov I.A.

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive and irreversible disease characterized by a steady increase in pulmonary vascular resistance (PVR) and death. Introduction of current PAH-specific drugs has not solved the problem of follow-up of critical patients with PAH associated with systemic sclerosis (SSc). Clinical trials have shown that 1-, 2- and 3-year survival rates are 77, 46, and 33%, respectively. Arguments in favor of starting triple PAH-specific therapy that substantially improves the prognosis of this critical group of patients are being accumulated. The paper describes Russia's first clinical case of successful up-front triple combination therapy (iloprost, bosentan and sildenafil) in a 40 year old female with SSc and diagnosed functional class (FC) IV PAH. There were clinical, laboratory, and hemodynamic improvements already at 2 weeks after therapy initiation. Thirty-month therapy resulted in a reversal of FC from IV to II, relieved the signs of right ventricular failure, complete right ventricular reverse remodeling and subnormalization of hemodynamic parameters. Hemodynamic improvement including reductions in right atrial pressure to 4 mm Hg, mean pulmonary arterial pressure to 26 mm Hg, and PVR to 2.2 Wood units and an increase in cardiac output up to 7.4 l/min, despite preserved elevated uric acid levels (432 μmol/l). The intriguing feature of this case is critically low values of % predicted/carbon monoxide lung diffusion capacity, which rose from 17% to only 22%, in the presence of positive changes. This clinical case demonstrates the predictive capabilities of up-front triple combination therapy for severe PAH associated with SSc.

Keywords: systemic sclerosis; pulmonary arterial hypertension; iloprost; bosentan; ambrisentan; sildenafil; survival; lung diffusion capacity.

For reference: Volkov AV, Yudkina NN, Nikolaeva EV, Kurmukov IA. Up-front triple combination therapy for pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis: a case report. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):117-122. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-117-122>

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – прогрессирующая и необратимая болезнь, характеризующаяся неуклонным увеличением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). Патогенез ЛАГ сложен, одним из его механизмов является эндотелиальная дис-

функция – дисбаланс трех ключевых путей регуляции сосудистого тонуса посредством эндотелина, простациклина и оксида азота. Это способствует клеточной пролиферации, ремоделированию сосудов легких с их облитерацией, увеличению ЛСС и, в конечном сче-

те, проявляется недостаточностью правых отделов сердца, приводящей к смерти [1]. Несмотря на достигнутые успехи в понимании патогенеза ЛАГ и лечения пациентов с различными формами ЛАГ, заболевание остается неизлечимым [2].

Тяжесть ЛАГ классифицируется согласно критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), связывающей симптомы ЛАГ с ограничениями жизнедеятельности: в диапазоне от I функционального класса (ФК) с минимальными симптомами, не ограничивающими физическую активность, до ФК IV, проявления которого приводят к неспособности осуществлять даже самообслуживание [3]. Действующие зарубежные рекомендации по лечению ЛАГ предусматривают использование простаноидов, таких как эпопростенол, в качестве терапии первой линии при ЛАГ III или IV ФК [4]. Хотя эпопростенол улучшил выживаемость тяжелых больных с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) III–IV ФК в рандомизированном контролируемом исследовании [5], у 45% пациентов не было зарегистрировано снижение ФК. Так, одно-, двух- и трехлетняя выживаемость реклассифицированных пациентов составила 100; 93 и 88% по сравнению, соответственно, с 77; 46 и 33% у оставшихся в группах IV и III ФК [2, 5]. У больных системной склеродермией (ССД) с ЛАГ в 12-недельном контролируемом исследовании эпопростенол достоверно улучшил результат теста 6-минутной ходьбы с 270 до 316 м и гемодинамические показатели, однако снижение ФК наблюдалось только в 38% случаев, а данные об отдаленной выживаемости в этом исследовании представлены не были. Отмечается, что в группах эпопростенола и сравнения летальность не различалась (7 и 9% соответственно) [6].

В Российской Федерации эпопростенол не зарегистрирован и не применялся для лечения пациентов с ЛАГ любой этиологии. Илопрост, относящийся к синтетическим аналогам простаглицлина, с успехом используется в европейских странах для лечения пациентов с ЛАГ в ингаляционной и внутривенной формах.

По сравнению с эпопростенолом, илопрост имеет потенциальные преимущества, поскольку является более стабильным раствором при комнатной температуре и имеет больший период полувыведения. М. Ноерг и соавт. [7] изучали эффективность внутривенного илопроста при тяжелой ЛАГ III–IV ФК на фоне комбинированной терапии, включавшей ингаляционный илопрост. Исследователи отметили улучшение клинических и гемодинамических показателей на фоне достижения максимальной дозы препарата. Результаты проспективного наблюдения были не оптимистичны: через 6 мес от начала внутривенного применения 61% пациентов умерли, а 26% проведена трансплантация легких. Медиана выживаемости составила 19 мес.

Данные другого исследования [8], где внутривенный илопрост назначался в качестве дополнительного препарата последовательной комбинированной терапии, также показали пессимистичную одно-, двух- и трехлетнюю выживаемость, составившую 38; 17 и 17% соответственно от момента присоединения к терапии илопроста.

Стартовая комбинированная терапия трансформировала прогноз ЛАГ, в частности, ассоциированной с ССД. Исследование AMBITION [9] показало снижение на 56% риска неблагоприятного исхода у пациентов с ЛАГ, применявших комбинацию амбризентан + тадала-

фил, по сравнению с монотерапией. Следует отметить, что в это исследование включались только пациенты с II–III ФК.

Единственное опубликованное к настоящему времени исследование эффективности стартовой комбинированной ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ЛАГ IV ФК продемонстрировало отдаленные терапевтические перспективы этого метода лечения [10]. У 18 пациентов, включенных в исследование (один выбыл в связи с трансплантацией легких), трехлетняя выживаемость составила 100%.

В практике нашего центра мы имеем одно длительное наблюдение больной ССД с ЛАГ, успешно получающей тройную стартовую ЛАГ-специфическую терапию.

Пациентка С., 40 лет, мать троих детей, поступила в клинику в крайне тяжелом состоянии с жалобами на одышку в покое с потребностью в кислороде, на сухой кашель, головокружение, ощущение сердцебиения, перебои в работе сердца, чувство нехватки воздуха, посинение пальцев кистей на холоде и при волнении, ощущение тяжести в грудной клетке, общую слабость.

Из анамнеза известно, что с 2009 г. больную стала беспокоить одышка при обычной физической нагрузке. В 2010 г. обратила внимание на изменение положения зубов верхней челюсти (стали выступать вперед). С марта 2012 г. — посинение и побеление пальцев кистей на холоде и при волнении. С ноября 2013 г. отметила прогрессирующие одышки. В дальнейшем жаловалась на появление сердцебиения, головокружения при физической нагрузке, перебоев в работе сердца. Обращалась за помощью к гомеопатам. В течение последующего года ежемесячно (со слов пациентки) ОРВИ с фебрильной лихорадкой, дважды пневмония. В связи с предполагаемой пневмонией проводилась антибактериальная, муколитическая терапия без эффекта. С 2013 г. также отмечено появление красных пятен на лице (телеангиэктазии). Поставлен предварительный диагноз — системная красная волчанка, от стационарного лечения отказалась. В анализах крови выявлена тромбоцитопения от 100 до $55 \cdot 10^9/\text{л}$ без клинических проявлений геморрагического синдрома. Со слов пациентки, уровень тромбоцитов восстановился на фоне приема гомеопатических препаратов. С 2014 г. — сухость во рту, множественный пришеечный кариес, а с середины марта 2015 г. — появление точечных геморрагических высыпаний на разгибательной стороне коленных суставов. За февраль–март 2015 г. похудела на 7 кг без видимой причины, отмечались выраженная общая слабость, значительное усиление одышки, тогда же — стационарное обследование и лечение в ревматологическом отделении. При исследовании иммунологического статуса выявлены антинуклеарный фактор Нер-2 $1/20800$, повышение уровня антицентромерных антител (АЦА), антител к Ro, ревматоидного фактора. При эхокардиографии (ЭхоКГ) описаны признаки легочной гипертензии: расчетное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) $70\text{--}73$ мм рт. ст., дилатация правых отделов сердца и ствола легочной артерии, гидроперикард, гидроторакс справа. При компьютерной томографии (КТ) данных, свидетельствующих об интерстициальном поражении легких, не выявлено. На основании анамнеза, осмотра, лабораторных и инструментальных данных диагностирована ССД с легочной гипертензией. В стационаре в связи с выраженным снижением сатурации ($\text{SpO}_2=80\%$ на возду-

хе) пациентка переведена на постоянную оксигенотерапию с достижением $SpO_2=96-98\%$ ($O_2=5-6$ л/мин). Больная выписана с рекомендациями плановой консультации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Доставлена в сопровождении мужа 02.04.2015 г. на консультацию на каталке с потребностью в постоянной оксигенотерапии с помощью кислородных баллонов. Госпитализирована по витальным показаниям в отделение реанимации для верификации диагноза и подбора терапии. При поступлении состояние крайне тяжелое. В сознании, астенического телосложения, пониженного питания, рост 169 см, масса тела 49 кг, температура нормальная. Положение ортопноэ, активность в пределах постели. Кожные покровы бледные, пониженной влажности, телеангиэктазии (лицо, кисти), точечная геморрагическая сыпь над коленными суставами, на предплечьях. Множественные мелкие округлой формы очаги гиперпигментации на передней поверхности грудной клетки, крупный очаг депигментации кожи в области крестца и множественные мелкие — на коже верхней части спины. Синдром Рейно. Периферических отеков нет. Видимые слизистые оболочки чистые, пониженной влажности, язык сухой, исчерчен, свободной слюны мало, множественный пришеечный кариес. Околоушные и подчелюстные слюнные железы не увеличены. Генерализованная гипотрофия мышц. Внешне суставы не изменены, движения в полном объеме. Перкуторно над легкими определяется ясный легочный звук, зона притупления в нижних отделах справа, аускультативно ослабленное везикулярное дыхание, хрипов нет, число дыханий 28–30 в 1 мин в покое. Набухание и пульсация шейных вен. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, акцент 2-го тона над легочной артерией, трехчленный ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 99–112 ударов в 1 мин, артериальное давление (АД) 100/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, край печени выступает на 2 см за край правой реберной дуги, плотноэластической консистенции, безболезненный. Селезенка не увеличена. Симптом «поколачивания» по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме, в памперс.

В анализах: Hb 121 г/л, л. $5,3 \cdot 10^9$ /л, CO_2 38 мм/ч, тромбоцитопения до $54 \cdot 10^9$ /л с выявлением антитромбоцитарных антител; уровень С-реактивного белка (СРБ) — 19,6 мг/л; гиперурикемия — 637,6 мкмоль/л, креатинин, трансаминазы в пределах нормальных значений. Шестиминутный тест ходьбы (6-МТХ): дистанция — 5 м, по шкале Борга — 7 баллов. На электрокардиограмме: синусовый ритм, 96 ударов в 1 мин, отклонение электрической оси сердца вправо, гипертрофия правого желудочка. При ЭхоКГ: дилатация правых отделов сердца, гипертрофия миокарда правого желудочка, расширение ствола легочной артерии, СДЛА 69–74 мм рт. ст., недостаточность трикуспидального клапана III степени, недостаточность клапана легочной артерии III степени, незначительное ко-

личество жидкости в полости перикарда, расширение нижней полой вены. По данным КТ легких: легочная гипертензия, гидроперикард, медиастинальная лимфаденопатия, признаки гипотонии пищевода. Капилляроскопия: поздний активный тип склеродермических изменений. Функция внешнего дыхания (ФВД): диффузионная способность легких (ДСЛ) — 17,8%, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 91%.

Пациентке был подтвержден диагноз: ССД, висцеральная форма, синдром Рейно, телеангиэктазии, АЦА, капилляроскопические изменения, ЛАГ.

Начата парентеральная терапия диуретиками, препаратами калия, гипотензия потребовала проведения в течение 6 дней терапии добутамином.

В связи с тромбоцитопенией пациентке назначена терапия метилпреднизолоном внутрь в дозе 8 мг/сут, а также проведена пульс-терапия метипредом 250 мг трижды. В течение 5 дней уровень тромбоцитов поднялся до $102 \cdot 10^9$ /л, после чего выполнена катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии: давление в правом предсердии (ДПП) — 9 мм рт. ст., среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) — 50 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛК) — 4 мм рт. ст., сердечный выброс (СВ) — 3,9 л/мин, легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) — 10,8 единицы Вуда. Подтвержден диагноз ЛАГ.

Учитывая молодой возраст пациентки, а также неблагоприятный прогноз, было решено рекомендовать одномоментную стартовую комбинированную ЛАГ-специфическую терапию траклиром 125 мг/сут, ревацио 60 мг/сут, а также внутривенным илопростом 20 мкг/сут в виде постоянной инфузии, 15 введений (рис. 1).

После 14 дней терапии отмечена отчетливая положительная динамика. Уменьшилась выраженность одышки, увеличилась толерантность к физической нагрузке, дистанция 6-МТХ возросла с 5 до 210 м, появилась возможность самообслуживания, отмечено снижение уровня мочево́й кислоты до 406 мкмоль/л. При контрольной катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии через 15 дней от начала ЛАГ-специфической терапии ДПП — 6 мм рт. ст., СрДЛА — 47 мм рт. ст., ДЗЛК — 8 мм рт. ст., СВ — 5,5 л/мин, ЛСС — 7,1 единицы Вуда.

После выписки из стационара чувствовала себя удовлетворительно, отмечала повышение физической активности, уменьшение одышки и выраженности общей слабости. Доза метипреда снижена до 4 мг/сут, доза бозентана увеличена до 250 мг/сут по общепринятой схеме, начата терапия ингаляционным илопростом по 2 мл 4 раза в сутки с хорошей переносимостью.

В связи с сохраняющейся низкой SpO_2 (86–90% на воздухе) для исключения внелегочных шунтов, признаков веноокклюзионной болезни легких проведена КТ с контрастированием, данных, свидетельствующих о тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей до уровня субсегментарных, открытый артериальный проток, аномальный дренаж легочных вен, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, не получено. Через 3 мес от начала приема бозентана при контрольном анализе крови впервые выявлено повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 199 Ед/л, аспаратаминотрансферазы (АСТ) — до 155,6 Ед/л, подтвержденные повторным исследованием. Доза бозентана снижена до 125 мг/сут. Через неделю — вновь рост содержания АЛТ до 360 Ед/л, АСТ — до 290 Ед/л, в связи с чем бозентан отменен.

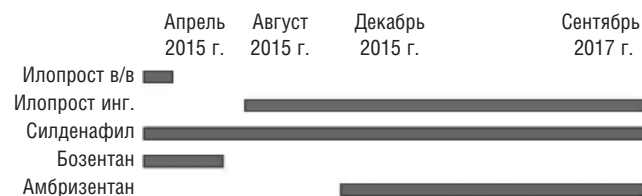


Рис. 1. ЛАГ-специфическая терапия за время наблюдения

Через 5 мес от начала терапии и через месяц после отмены бозентана вновь возник сухой кашель, усилилась общая слабость. При повторной госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в октябре 2015 г. (через полгода от начала терапии) диагностировано клиническое ухудшение, подтвержденное при катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии: ДПП – 5 мм рт. ст., СрДЛА – 53 мм рт. ст., ДЗЛК – 4 мм рт. ст., СВ – 3,8 л/мин, ЛСС – 12,9 единицы Вуда. В тесте 6-МТХ дистанция 268 м, по шкале Борга 6 баллов. С декабря 2015 г. (через 8 мес от начала наблюдения) начата терапия амбризентаном 10 мг/сут с хорошей переносимостью и положительным эффектом. При госпитализации в июне 2016 г. (через 14 мес от начала терапии) при обследовании: Нв – 142 г/л, л. – $8,3 \cdot 10^9$ /л, тр. – $103 \cdot 10^9$ /л, СОЭ (по Панченкову) – 20 мм/ч, АЛТ – 50,4 Ед/л, АСТ – 69,5 Ед/л, мочевая кислота – 452,7 мкмоль/л, СРБ – 2,2 мг/л. При ЭхоКГ СДЛА – 32 мм рт. ст. При исследовании ФВД выявлено выраженное снижение ДСЛ (21,7%); объемно-скоростные показатели в норме. Признаки интерстициального легочного фиброза по данным КТ легких отсутствовали. По данным катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии от 21.06.2016 г. ДПП – 1 мм рт. ст., СрДЛА – 29 мм рт. ст., ДЗЛК – 6 мм рт. ст., СВ – 5,2 л/мин, ЛСС – 4,2 единицы Вуда.

В последующем на фоне проводимой терапии состояние пациентки остается стабильным. Повторная госпитализация осуществлена в сентябре 2017 г. (через 30 мес от начала терапии). При обследовании: Нв – 136 г/л, л. – $8,6 \cdot 10^9$ /л, тр. – $99 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 16 мм/ч, трансаминазы – в пределах нормы, мочевая кислота – 432 мкмоль/л, при проведении ЭхоКГ СДЛА – 32 мм рт. ст., размеры правых отделов сердца и легочной артерии – в пределах нормы. По результатам исследования ФВД сохраняется снижение ДСЛ (23,2%), объемно-скоростные показатели в норме. По данным катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии, ДПП – 4 мм рт. ст., СрДЛА – 26 мм рт. ст., ДЗЛК – 10 мм рт. ст., СВ – 7,4 л/мин, ЛСС – 2,2 единицы Вуда (см. таблицу).

Пациентка продолжает принимать амбризентан 10 мг/сут, силденафил 60 мг/сут, илопрост 2 мл 4–6 ингаляций в сутки.

Обсуждение

Несмотря на успехи в лечении и улучшение прогноза, больные ССД с ЛАГ остаются неблагоприятной группой, сохраняя высокую летальность как при естественном течении заболевания [11], так и при применении

ЛАГ-специфических препаратов первого поколения – простаноидов, бозентана и силденафила [12]. Данные национальных регистров свидетельствуют о сохраняющейся высокой смертности этих больных по сравнению с другими формами ССД. Так, по нашим собственным данным, ССД у пациента с ЛАГ в 4,3 раза увеличивает вероятность летального исхода в течение 3 лет от момента начала терапии в сравнении с больными идиопатической ЛАГ [13].

Учитывая, что ССД, ассоциированная с ЛАГ, имеет маломанифестную, стертую клиническую симптоматику, диагноз как ССД, так и ЛАГ устанавливается поздно, что является причиной старта ЛАГ-специфической терапии в III, а нередко и в IV ФК [14].

Проведенные рандомизированные исследования, доказавшие эффективность лекарственной терапии, в подавляющем большинстве не включали пациентов с тяжелой ЛАГ, а режим назначения препаратов был последовательным.

Простаноиды, назначаемые как препараты первой линии, хотя и улучшали гемодинамические показатели и клиническую картину в краткосрочной перспективе, при длительном наблюдении радикально не снижали летальность [5, 6].

Только в двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) сравнивались начальная комбинированная терапия и монотерапия у пациентов, не получавших ранее специфического лечения. В исследовании BREATHE-2 [15] стартовая комбинация эпопростенола и бозентана приводила к снижению ЛСС на $36 \pm 4\%$ к 16-й неделе лечения, по сравнению с $23 \pm 3\%$ в группе эпопростенола/плацебо ($p=0,08$). Возможно, малое количество пациентов ($n=33$) не позволило обнаружить значимые различия между двумя вариантами лечения.

Позже исследование AMBITION [9] принесло новые доказательства в пользу первичной комбинированной терапии у наивных пациентов. В этом двойном слепом плацебоконтролируемом РКИ 500 пациентов с II–III ФК ЛАГ были рандомизированы на три группы: амбризентан и тадалафил в стартовой комбинации, или монотерапия амбризентаном, или тадалафил с плацебо. Стартовая комбинированная терапия привела к 50% сокращению частоты клинических ухудшений по сравнению с группами монотерапии: относительный риск (ОР)=0,50; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,35–0,72 ($p<0,001$). Аналогичные по-

Динамика основных инструментальных и лабораторных показателей пациентки С.

Показатель	Дата				
	10.04.2015 г.	24.04.2015 г.	30.09.2015 г.	21.06.2016 г.	22.09.2017 г.
ФК	IV	IV–III	III–IV	III	II
Катетеризация:					
ДПП, мм рт. ст.	9,0	6,0	5,0	2,0	4,0
СрДЛА, мм рт. ст.	50,0	47,0	53,0	29,0	26,0
ДЗЛК, мм рт. ст.	4,0	8,0	4,0	6,0	10,0
СВ, л/мин	3,9	5,5	3,8	5,2	7,4
ЛСС, ед. Вуда	10,8	7,1	12,9	4,2	2,2
ДСЛ, %	17,8	–	15,1	21,7	23,2
уровень мочевой кислоты, мкмоль/л	637,6	367,6	–	452,7	432,0
6-МТХ:					
дистанция, м	5	240	268	393	414
одышка по шкале Борга	9	6	6	4	4

зитивные изменения подтверждались и у больных ССД, включенных в это исследование. Стартовая комбинированная терапия снижала риск развития клинического ухудшения по сравнению с каждой группой монотерапии на 56% [16]. Результаты этих исследований распространяются на стабильных пациентов с ЛАГ II–III ФК, но не на группы тяжелых пациентов с IV ФК.

Работа французских авторов, опубликованная в 2014 г., стала единственным прорывом в этом нерешенном вопросе [10]. В исследовании включили пациентов с ИЛГ, наследуемой или связанной с приемом анорексигенных препаратов, ЛАГ, с тяжелыми гемодинамическими и клиническими проявлениями: сердечный индекс (СИ) <2 л/мин/м², ДПП >20 мм рт. ст. и ЛСС >12,5 единицы Вуда. Стартовая терапия включала одномоментное назначение парентерального простаноида, силденафила и бозентана, динамическое обследование включало оценку ФК, 6-МТХ, параметров гемодинамики и биомаркеров через 4 мес и через год. Авторами были получены неожиданно позитивные результаты уже к 4-му месяцу наблюдения, когда большинство пациентов достигли II ФК, прирост дистанции в 6-МТХ составил 100%, отмечалось значимое гемодинамическое улучшение. Удивительно, что эти позитивные изменения сохранялись и при дальнейшем наблюдении, которое продолжалось в среднем 32±19 мес. Только одной пациентке, в связи с отсутствием улучшения в первые 4 мес лечения, была выполнена трансплантация легких. Таким образом, общая одно-, двух- и трехлетняя выживаемость составила 100; 100

и 100%, в то время как по данным французского регистра для больных IV ФК следует ожидать 86; 70 и 55% соответственно. Пациенты продолжали внутривенную терапию эпопростенолом, силденафилом, бозентаном. У двоих прием бозентана был прерван из-за гепатотоксичности, они получали двойную терапию эпопростенолом и силденафилом. Авторы акцентируют внимание на необычно большом снижении СрДЛА, в среднем >20 мм рт. ст., что отличается от других режимов ЛАГ-специфической терапии. Подобное снижение давления наблюдается у пациентов с ИЛГ, ответивших в тесте на вазореактивность, на фоне приема блокаторов кальциевых каналов и ассоциируется с увеличением СВ/СИ и долгосрочной хорошей выживаемостью.

В нашем случае мы наблюдаем такой же тренд: радикальное снижение ФК от IV до II, сопровождаемое увеличением дистанции 6-МТХ с 5 до 414 м. Как и в вышеуказанном исследовании [10], отмечено двукратное снижение (почти до нормальных значений) СрДЛА, что имеет эхокардиографический эквивалент (рис. 2). Гемодинамические показатели пациентки на данный момент не соответствуют критериям ЛАГ. Однако имеются признаки, свидетельствующие о неполной обратимости патологических изменений, что, к нашему великому сожалению, ставит под сомнение возможность излечения ЛАГ на современном этапе. У пациентки, несмотря на возраст 45 лет, низкую массу тела и отсутствие каких-либо сопутствующих заболеваний, остается повышенным уровень мочевой кислоты.

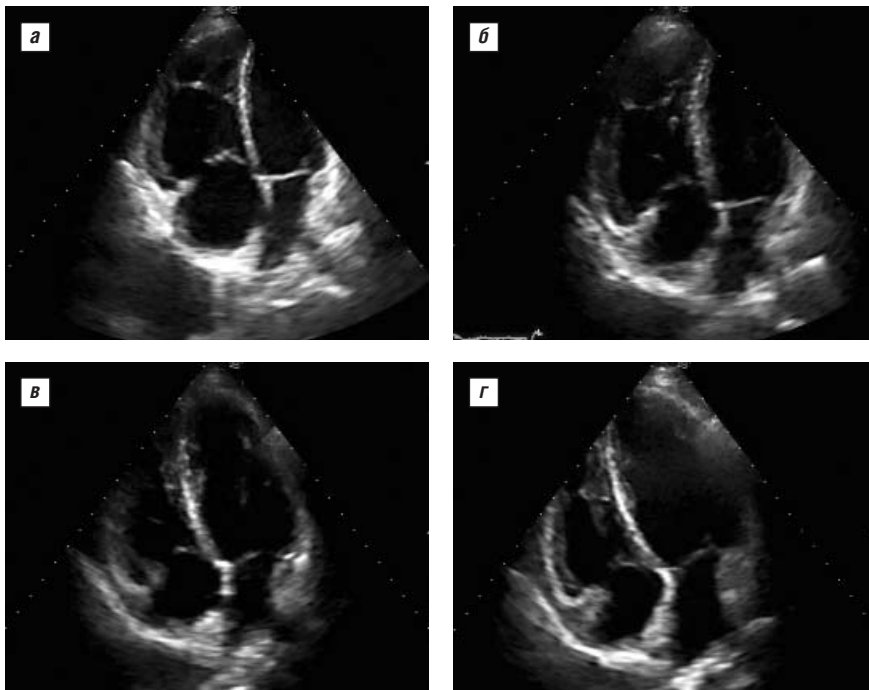


Рис. 2. Динамика ремоделирования сердца пациентки С. по данным ЭхоКГ: а – апрель 2015 г. Выраженное ремоделирование сердца: дилатация правых камер, уменьшение размеров левых. Соотношение диаметров левого и правого желудочков (ЛЖ/ПЖ) – 0,73; б – сентябрь 2015 г. Сохраняется выраженное ремоделирование сердца: дилатация правых камер, уменьшение размеров левых. Соотношение ЛЖ/ПЖ – 0,75; в – июнь 2016 г. Положительная динамика: уменьшение размеров правых камер сердца. Соотношение ЛЖ/ПЖ – 1,06; г – сентябрь 2017 г. Положительная динамика: уменьшение размеров правых камер сердца. Соотношение ЛЖ/ПЖ – 1,5

Следующая особенность – сохраняющаяся крайне низкой ДСЛ. Данный феномен (снижение ДСЛ) даже при нормализации всех гемодинамических показателей, нами описывался и ранее [17]. Однако причину данного явления нам определить не удалось, как и обнаружить ответ на этот вопрос в литературе. Можно лишь предположить, что ДСЛ является более точным методом прижизненной оценки процессов ремоделирования сосудов малого круга.

Тем не менее в настоящее время состояние пациентки остается стабильным, что дает надежду на ближайший благоприятный прогноз.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи и одобрили окончательную версию. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med*. 2004 Sep 30;351(14):1425-36. doi: 10.1056/NEJMra040291
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122:156-63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818
3. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:S40-S47. doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.032
4. Galie N, Hoeser MM, Humbert M, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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). *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537. doi: 10.1093/eurheartj/ehp297
5. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug 21;40(4):780-8. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02012-0
6. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000 Mar 21;132(6):425-34. doi: 10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00027
7. Hoeser MM, Gall H, Seyfarth HJ, et al. Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009 Jul;34(1):132-7. doi: 10.1183/09031936.00130408
8. Knudsen L, Schurawlew A, Nickel N, et al. Long-term effects of intravenous iloprost in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension deteriorating on non-parenteral therapy. *BMC Pulm Med*. 2011 Dec 1;11:56. doi: 10.1186/1471-2466-11-56
9. Galie N, Barbera JA, Frost AE, et al; AMBITION Investigators. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(9):834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1413687
10. Sitbon O, Jais X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*. 2014 Jun;43(6):1691-7. doi: 10.1183/09031936.00116313
11. Волков АВ, Мартынюк ТВ, Юдкина НН и др. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):24-8 [Volkov AV, Martynuk TV, Yudkina NN, et al. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension, associated with systemic sclerosis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2012;84(5):24-8 (In Russ.)].
12. Rubenfire M, Huffman MD, Krishnan S, et al. Survival in systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension has not improved in the modern era. *Chest*. 2013 Oct;144(4):1282-90. doi: 10.1378/chest.12-0653
13. Юдкина НН, Валеева ЭГ, Таран ИН и др. 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 NN, Valeeva EG, Taran IN, et al. Demographic and clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: Russian National Registry analysis. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2016;13(2):65-72 (In Russ.)].
14. Николаева ЕВ, Юдкина НН, Курмуков ИА и др. Клинико-гемодинамическая характеристика и возможности терапии у больных тяжелой легочной артериальной гипертензией IV функционального класса, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани. *Терапевтический архив*. 2015;87(5):24-32 [Nikolaeva EV, Yudkina NN, Kurmukov IA, et al. Clinical and hemodynamic characteristics and possibilities for therapy in patients with severe (functional class IV) pulmonary arterial hypertension associated with diffuse connective tissue diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2015;87(5):24-32 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587524-32
15. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24(3):353-9. doi: 10.1183/09031936.04.00028404
16. Coghlan JG, Galie N, Barbera JA, et al; AMBITION investigators. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1219-27. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210236
17. Volkov A, Nikolaeva E, Yudkina N, Kurmukov I. Reversibility of pulmonary arterial hypertension, associated with systemic sclerosis: can it really be true? *J Scleroderm Relat Disord*. 2016;1(1):66. doi: 10.5301/jsrd.5000203