



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-466-477

УДК: 616.131-008.331.1+616.131.1-005.7

EDN: ZVGHZF

**М.А. Ус*, Ю.Ю. Карпенко**

ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России,
кафедра госпитальной терапии и эндокринологии, Воронеж, Россия

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ТРОМБОЭМБОЛИЯ IN SITU: ТРУДНЫЙ СЛУЧАЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М.А. Us*, Ju.Ju. Karpenko

State Budgetary Educational Institution of High Professional Education «Voronezh State
Medical University n.a. N.N. Burdenko» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Voronezh, Russia

Idiopathic Pulmonary Hypertension and in Situ Thromboembolism: A Difficult Case in Clinical Practice

Резюме

Легочная гипертензия представляет собой сложный для дифференциальной диагностики синдром, являющийся исходом различных патологических состояний. При исключении двух наиболее распространенных причин развития легочной гипертензии, таких как патологии левых камер сердца и тромбоэмболии легочной артерии, дальнейший поиск этиологии зачастую становится проблематичен. Несмотря на появление ряда международных и отечественных рекомендаций, а также определенные успехи в медикаментозной терапии, долгосрочный прогноз у пациентов с легочной артериальной гипертензией остается неблагоприятным. Представлен клинический случай пациентки, 39 лет, страдающей идиопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛАГ). Пациентка не могла выносить ребенка; все ее попытки, продолжительностью более 19-ти лет, оставались безуспешными. У данной пациентки наблюдалось «подострое» течение легочной артериальной гипертензии и достаточно быстрое прогрессирование заболевания со значительным ухудшением качества жизни, что повлекло за собой невозможность вынашивания беременности. Также имелись признаки, негативно влияющие на прогноз, такие как нарастание одышки, потери сознания, значительное снижение работоспособности и высокая степень легочной артериальной гипертензии (по данным эхокардиографии систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) составило более 128 мм ртутного столба). В связи с неэффективностью стандартной терапии селективным ингибитором циклогуанозинмонофосфат (цГМФ) — специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5) — силденафилом; был рассмотрен вариант лечения двойной специфической терапией, что позволило изменить ситуацию, получить положительную динамику и определить акушерско-гинекологический прогноз.

Ключевые слова: идиопатическая легочная артериальная гипертензия, экстракорпоральное оплодотворение, легочная артерия, правый желудочек, специфическая терапия

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 26.07.2023 г.

Принята к публикации 21.11.2023 г.

Для цитирования: Ус М.А., Карпенко Ю.Ю. ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ТРОМБОЭМБОЛИЯ IN SITU: ТРУДНЫЙ СЛУЧАЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(6): 466-477. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-466-477. EDN: ZVGHZF

*Контакты: Маргарита Андреевна Ус, e-mail: dr.margatitaas@gmail.com

*Contacts: Margarita A. Us, e-mail: dr.margatitaas@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-4598>

Abstract

Pulmonary hypertension is a complex syndrome for differential diagnosis, which is the outcome of various pathological conditions. With the exclusion of the two most common causes of pulmonary hypertension, such as pathology of the left heart chambers and pulmonary embolism, further search for etiology often becomes problematic. Despite the emergence of a number of international and domestic recommendations, as well as certain successes in drug therapy, the long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension remains unfavorable. In the description of this clinical case in a 39-year-old woman suffering from idiopathic pulmonary arterial hypertension, the main complaint of the patient was very non-specific. The woman could not bear the child, all her attempts, lasting more than 19 years, remained unsuccessful. Even in absolutely healthy women, pregnancy is associated with the highest risks and is a powerful "test" of the body, not to mention patients suffering from rare diseases. The patient has a "subacute" course and a fairly rapid progression of the disease with a significant deterioration in the quality of life, which led to the impossibility of carrying a pregnancy. There were also signs that aggravated the prognosis, such as increased dyspnea, loss of consciousness, a significant decrease in working capacity and a high degree of pulmonary hypertension (according to echocardiography, systolic pressure in the pulmonary artery > 128 mm Hg). Due to the ineffectiveness of standard therapy with a selective inhibitor of cycloguanosine monophosphate — specific phosphodiesterase type 5 — sildenafil; the option of specific therapy for pulmonary hypertension was considered, which made it possible to change the situation and bring the patient into a stable state and draw conclusions about the pregnancy.

Key words: *idiopathic pulmonary hypertension, in vitro fertilization, pulmonary artery, right ventricle, specific therapy*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 27.06.2023

Accepted for publication on 21.11.2023

For citation: Us M.A., Karpenko Ju.Ju. Idiopathic Pulmonary Hypertension and in Situ Thromboembolism: A Difficult Case in Clinical Practice. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(6): 466-477. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-466-477. EDN: ZVGHZF

BNP — мозговой натрийуретический гормон; FBG — фибриноген, FV — Лейденовская мутация гена V фактора бета-полипептид; ITGA2 — интегрин альфа-2; MTRR — метионин-синтаза-редуктаза; MTR метионинсинтаза; NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона; PAI-I — плазминоген-активатор ингибитор-I; БКК — блокаторы кальциевых каналов; BPT — вазореактивный тест; иЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия; ЛА — легочная артерия; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия; ЛЖ — левый желудочек; ЛК — легочный клапан; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; МРТ — магнитно-резонансная томография; МНО — международное нормализованное отношение; ПЖ — правый желудочек; СДЛА — систолическое давление легочной артерии; ТК — трикуспидальный клапан; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ФДЭ — 5 — фосфодиэстераза 5-го типа; ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ЦВД — центральное венозное давление; цГМФ — циклогуанозинмонофосфат; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение; ЭРА — антагонисты эндотелиновых рецепторов; ЭХО-КГ — эхокардиография; ЭЭГ — электроэнцефалография

Актуальность

Идиопатическая легочная артериальная гипертензия (иЛАГ) — это тяжелое хроническое и быстро прогрессирующее заболевание, характеризующееся увеличением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) вследствие ряда патогенетических процессов в сосудистой стенке и приводящее к обструктивному ремоделированию малых легочных артерий и артериол.[1] Идиопатическая легочная гипертензия занимает незначительную долю в структуре всей легочной гипертензии (ЛГ). Медиана выживаемости пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией до получения ЛАГ-специфической терапии составляет 2,8 лет, а сроки от манифестации заболевания до постановки окончательного диагноза — 2-3 года. [2]. Идиопатическая легочная гипертензия считается «орфанным» заболеванием, однако точных эпидемиологических данных в мировом сообществе нет [6]. Из международных регистров известно, что заболеваемость иЛАГ находится в пределах 0,9–7,6 на 1 млн. населения, распространенность — в диапазоне 5,6–26 на 1 млн. населения. Тромбоэмболия легочной артерии или тромбозы in situ могут возникать вследствие нарушений в каскаде свертывания крови, в том числе дисфункции эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Патология тромбоцитов и прокоагуляционные изменения могут

играть потенциальную роль в формировании локальных тромбозов при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) [4]. Современная ЛАГ-специфическая терапия направлена на восстановление нарушенного баланса сосудистых медиаторов (оксида азота, простациклина, эндотелина) — главных патогенетических звеньев в развитии легочной артериальной гипертензии [3]. В клинической практике используются 5 классов препаратов: эндотелиновых рецепторов антагонисты (ЭРА), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ингибиторы ФДЭ-5), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, аналоги простациклина и агонисты рецепторов простациклина [3]. Алгоритмы ведения пациентов с легочной артериальной гипертензией предполагают регулярную оценку эффективности проводимого лечения, после которой нередко требуется эскалация терапии с назначением двух или трех препаратов из разных классов, особенно для пациентов промежуточного и высокого риска летальности [5, 7].

Представляем клинический случай пациентки с идиопатической легочной гипертензией, тромбозом in situ, индуцированных выкидышами и десятью процедурами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), рефрактерных к стандартной терапии селективным ингибитором циклогуанозинмонофосфата (цГМФ) — специфической фосфодиэстеразы 5-го типа и диуретиками.



Рисунок 1. Хронология событий
Примечание: ВОКБ № 1 — Воронежская областная клиническая больница № 1, КХО — кардиохирургическое отделение, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, НМИЦК — национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, ФГБУ — федеральное государственное бюджетное учреждение; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение, ЭХО-КГ — эхокардиография

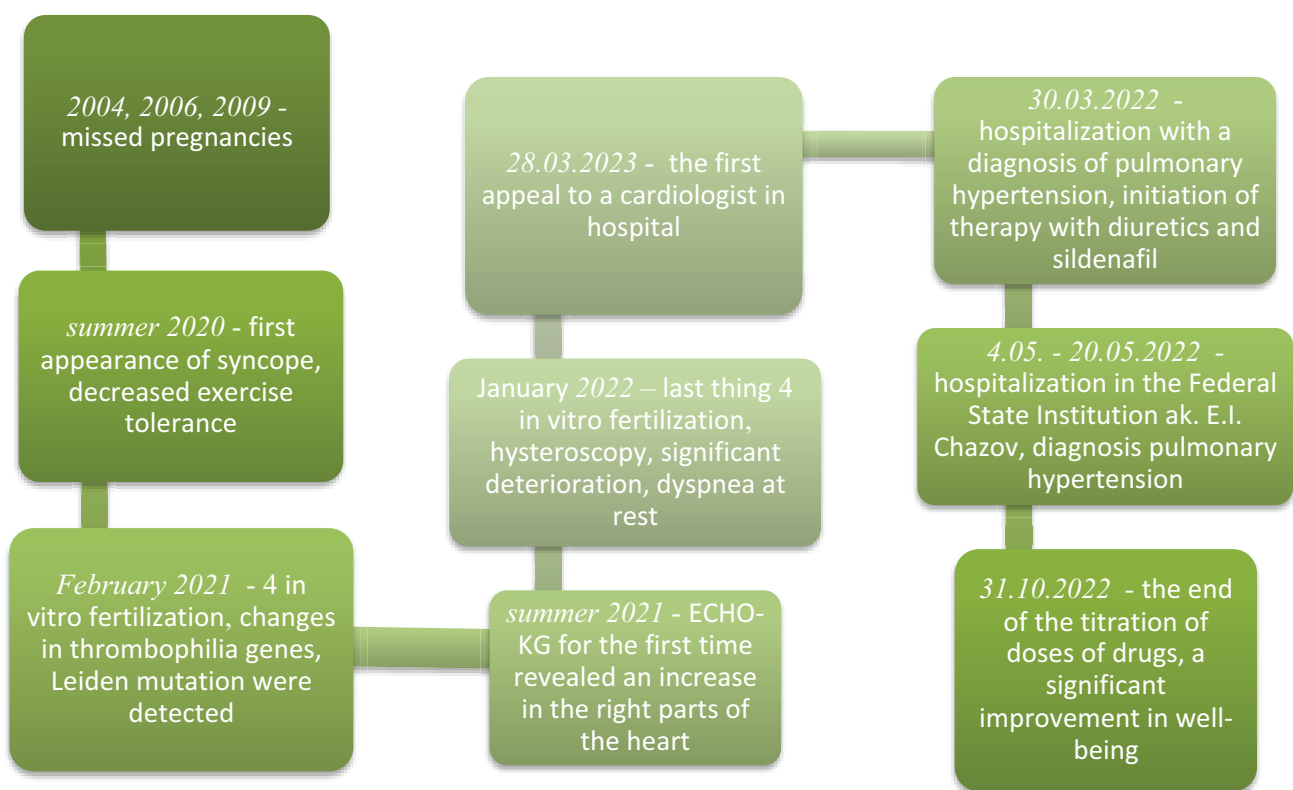


Figure 1. Chronology of events
Note: ECHO-KG — echocardiography

Проведен ретроспективный анализ амбулаторной и стационарной карт пациентки с легочной артериальной гипертензией. 28 марта 2022г. впервые на приёме к кардиологу в Воронежский областной кардиологический диспансер (на базе Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежской областной клинической больницы № 1») была направлена женщина 39-ти лет из Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежской городской клинической больницы № 11», где врачи первичного звена по территориально-участковому принципу безуспешно пытались контролировать состояние пациентки. (рисунок № 1) Женщина предъявляла жалобы, появление одышки при подъеме на 3-4 ступени (1 лестничный пролет), при прохождении по прямой местности до 10 м, при бытовых нагрузках, на отеки ног, головокружение, колебание артериального давления от 140/90 мм рт. ст. до 90/70 мм рт. ст., эпизоды ритмичного учащенного сердцебиения 90-100 ударов в минуту, эпизоды потери сознания.

Анамнез заболевания: считает себя больной с 2009 года, после третьего выкидыша (отмечала пресинкопальные состояния: головокружение, «заложенность» затылка). С лета 2020г возникли редкие синкопальные состояния (несколько раз в год) при физических нагрузках, наклонах вперед, в условиях жаркой погоды. При обследовании, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и электроэнцефалографии (ЭЭГ) патологии выявлено не было, но неврологом установлен диагноз синкопальных состояний с судорожным компонентом на фоне артериальной гипотензии и гипервентиляции. С этого же времени пациентка отметила некоторое снижение толерантности к физическим нагрузкам. В феврале 2021г во время 4-ой беременности (наступившей после процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)) при обследовании выявлены изменения полиморфизма генов тромбофилии, мутация Лейдена, назначена терапия эноксапарином натрия, ацетилсалициловой кислотой. Но на сроке 15-16 недель произошел выкидыш. До декабря 2021г было 8 неудачных попыток ЭКО. Летом 2021г при плановом обследовании на эхокардиографии **впервые** выявлено увеличение правых отделов сердца. В декабре 2021г была произведена 9-я, попытка экстракорпорального оплодотворения. В январе 2022г выполнена гистероскопия, после чего пациентка отмечала значительное ухудшение состояния, учащение синкопальных состояний (с января по март 2022г — 5 раз), усиление одышки (стала возникать при минимальных нагрузках — поворотах туловища в постели), появление отеков ног.

Анамнез жизни: наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена. Сопутствующие заболевания: наследственная многофакторная тромбофилия, обусловленная мутациями в генах Лейденской мутации V фактора бета-полипептида (FV) гетерозиготная форма, метионинсинтазы (MTR) гетерозиготная форма, метионин-синтаза-редуктазы (MTRR) гомозиготная форма, фибриногена (FBG) гетерозиготная форма, плазминоген-активатор ингибитора-1 (PAI-I) гетерозиготная форма, интегрин аль-

фа-2 (ITGA2) гомозиготная форма (выявлены в 2020г во время четвертой процедуры экстракорпорального оплодотворения). Из сопутствующей патологии у пациентки наблюдался поверхностный гастрит, реактивный дуоденит, эзофагит. Синдром обструктивного апноэ сна легкой степени выявлен в апреле 2022г по данным кардиореспираторного мониторингирования. Хронический аутоиммунный тиреоидит в стадии компенсации (терапия эутироксом 125-150 мкг/сутки). После безуспешных самостоятельных попыток забеременеть и выносить ребенка (в 2004, 2006, 2009 гг. — замершие беременности на сроке 5-6 недель), пациентка с 2020 до 2022г проходила лечение в Бюджетном учреждении здравоохранения Воронежской области «Воронежском центре охраны здоровья семьи и репродукции», где пациентке провели 9 безрезультативных попыток процедуры экстракорпорального оплодотворения (с февраля 2021г по январь 2022г). Аллергологический анамнез: развитие отека Квинке при приеме цефтриаксона (в детстве) Туберкулез, гепатиты В, С, вирус иммунодефицита человека, тиф, паратиф, сахарный диабет, псориаз, онкозаболевания — отрицает. Гемотрансфузии не проводились. Курение и приём алкоголя отрицает.

После амбулаторной консультации кардиолога (28.03.2022) в связи с ухудшением состояния пациентка была направлена на проведение компьютерно-томографической ангиографии, по данным которой были выявлены признаки тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) мелких ветвей с обеих сторон. Пациентка была госпитализирована в отделение хирургии пороков сердца Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежской областной клинической больницы № 1» с диагнозом «Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии (30.03.2022г). Недостаточность кровообращения 2А. Функциональный класс 3. Высокая легочная гипертензия. Полиморфизм генов тромбофилии (наследственная многофакторная тромбофилия, обусловленная мутациями в генах Лейденской мутации V фактора бета-полипептида (FV) гетерозиготная форма, метионинсинтазы (MTR) гетерозиготная форма, метионин-синтаза-редуктазы (MTRR) гомозиготная форма, фибриногена (FBG) гетерозиготная форма, плазминоген-активатор ингибитора-1 (PAI-I) гетерозиготная форма, интегрин альфа-2 (ITGA2) гомозиготная форма)», где находилась с 30.03 по 06.04.2022г. На фоне инициации в стационарных условиях диуретической терапии (торасемид 5 мг/сутки, спironлактон 50 мг/сутки) и специфической терапии (ингибитор циклогуанозинмонофосфат — специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил) по 20 мг 3 раза/сутки) пациентка отмечала кратковременное улучшение самочувствия. Назначена антикоагулянтная терапия варфарином. Оперативное лечение тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) не проводилось. Пациентка была консультирована пульмонологом, неврологом, сомнологом. По рекомендации врача-пульмонолога пациентка была направлена на консультацию в ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) (отдел легочной

гипертензии) для проведения дифференциальной диагностики ИЛАГ и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) (таблица 1) и коррекции лечения.

Пациентка находилась в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, где пациентка находилась с 04.05. по 20.05.2022г, где прошла следующие лабораторные и инструментальные исследования:

Общий анализ крови от 05.05. 2022 года: лейкоциты — $9,8 \times 10^9/\text{л}$ (N:4,8 — 10,8); нейтрофилы — 5,3 тыс./мкл (N: 1,9 — 8,0); лимфоциты — 3,5 тыс./мкл (N:0,9 — 5,2); моноциты — 0,75 тыс./мкл (N: 0,20 — 1,00); эозинофилы — 0,14 тыс./мкл (N:0,00 — 0,80); базофилы — 0,05 тыс./мкл (N:0.00 — 0,20);

эритроциты — $4,36 \times 10^{12}/\text{л}$ (N:4,20 — 5,40); гемоглобин — 12,80 г/дл (N: 12,00 — 16,00; гематокрит — 37,6 % (N:37,0 — 47,0); средний объем эритроцита — 86,2 фл (N:81,0 — 99,0); среднее содержание гемоглобина — 29,4 пг (N:27,0 — 31,0); средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 34 г/дл (N:33 — 37); коэффициент анизотропии эритроцитов — 14,5 % (N: 11,5 — 14,5); тромбоциты — $345 \times 10^9/\text{л}$ (N:130 — 400); средний объем тромбоцита — 10,3 фл (N: 7,2 — 11,1); тромбоцит — 0,34 % (N:0,02 — 1,00).

Биохимический анализ крови от 05.05.2022 г.: билирубин общий — 25,7 мкмоль/л (N: 1,7 — 20,5); калий — 4,4 ммоль/л (N:3,5 — 5,3); хлор — 108,0 ммоль/л (N:98,0 — 108,0); натрий — 139,0 ммоль/л (N: 138,0 — 153,0);

Таблица 1. Классификация легочной гипертензии, необходимая для стандартизации диагностических и лечебных подходов

Группа 1 Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)	Относится к числу орфанных заболеваний. Клинические признаки: пациенты моложе, семейный анамнез, факторы риска, ассоциированные заболевания (системные заболевания соединительной ткани, врожденные пороки, вирус иммунодефицита человека и др.) ЭКГ: Поворот электрической оси вправо, гипертрофия ПЖ. ЭХО-КГ: правый желудочек — увеличен, правое предсердие больше левого предсердия, межжелудочковая перегородка — прогиб влево, трансмитральный кровоток $E/A \leq 1$, доплерограмма латерального сегмента фиброзного кольца митрального клапана $E/E_m < 8$. Рентгенограмма органов грудной клетки: увеличение правых камер, расширена легочная артерия, обеднение легочного кровотока на периферии. Биомаркеры: BNP/NT-proBNP — повышен. Сцинтиграфия легких перфузионная в сочетании со сцинтиграфией легких вентилиационной: используется для исключения ХТЭЛГ. Чрезвенозная катетеризация сердца: давление заклинивания легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст., легочное-сосудистое сопротивление > 3 ед. Вуда, диастолический пульмональный градиент > 7 мм рт. ст. Лечение: имеем право назначить ЛАГ-специфическую терапию (но только ИЛАГ включена федеральный перечень орфанных заболеваний).
Группа 2 ЛГ, связанная с патологией левых камер сердца	Клинические признаки: пациенты старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ИБС, индекс массы тела $> 30 \text{ кг}/\text{м}^2$, клиническая картина застойной сердечной недостаточности, сердечная астма/отек легких в анамнезе, ортопноэ. ЭКГ: Поворот электрической оси влево, гипертрофия ЛЖ, фибрилляция предсердий. ЭХО-КГ: правый желудочек — может быть увеличен, левое предсердие — увеличено, межжелудочковая перегородка — прогиб вправо, трансмитральный кровоток $E/A > 1$, Допплерограмма латерального сегмента фиброзного кольца митрального клапана $E/E_m > 10$. Рентгенограмма органов грудной клетки: застойные изменения в легких, линии Керли, плевральный выпот, увеличение левых камер сердца. Биомаркеры: BNP/NT-proBNP — повышен. Сцинтиграфия легких перфузионная в сочетании со сцинтиграфией легких вентилиационной: используется для исключения ХТЭЛГ. Чрезвенозная катетеризация сердца: давление заклинивания легочной артерии > 15 мм рт. ст., диастолический пульмональный градиент < 5 мм рт. ст.
Группа 3 ЛГ, связанная с патологией легких и/или гипоксией	Причины: хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальные заболевания легких, другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями, гипоксия при отсутствии заболеваний легких, нарушения дыхания во время сна, синдром альвеолярной гиповентиляции, высокогорная легочная гипертензия, аномалии развития легких. Применяется сцинтиграфия легких перфузионная в сочетании со сцинтиграфией легких вентилиационной.
Группа 4 ЛГ вследствие обструкции легочных артерий	Причины: хроническая тромбоэмболическая ЛГ, другие обструкции легочной артерии (ангиосаркома, другие внутрисосудистые опухоли, артериит, врожденные аномалии, паразитарные заболевания) Применяется сцинтиграфия легких перфузионная в сочетании со сцинтиграфией легких вентилиационной.
Группа 5 ЛГ неизвестного или смешанного генеза	Причины: гематологические заболевания (хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия), системные нарушения (саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты), метаболические нарушения (гликогенозы, болезнь Гоше), другие (опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ), сложные врождённые пороки сердца.

Примечание: BNP — мозговой натрийуретический гормон, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ПЖ — правый желудочек, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭКГ — электрокардиография, ЭХО-КГ — эхокардиография [С. Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(12): 4683. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>].

креатинин — 74,1 мкмоль/л (N:50,0 — 98,0); калий — 4,7 ммоль/л (N: 3,5 — 5,3); хлор — 106,0 ммоль/л (N:98,0 — 108,0); натрий — 142,0 ммоль/л (N: 138,0 — 153,0).

Определение Д-Димера количественного от 05.05.2022 г.: Д-Димер — 0,47 мкг/мл (N:0,00 — 0,50).

Определение NT-proBNP (N-концевой пропептид натрийуретического гормона) от 05.05.2022): 1 893,0 пг/мл (N:0,0 — 150,0).

Коагулограмма от 05.05.2022 г.: протромбиновое время — 18,4 сек (N:5,0 — 15,0); международное нормализованное отношение — 1,66 (N:0,80 — 1,27); протромбина по Квику % — 49,0 % (N:70,0 — 130,0).

Коагулограмма от 09.05.2022 г.: протромбиновое время — 28,5 сек (N:5,0 — 15,0); международное нормализованное отношение — 2,50 (N:0,80 — 1,27) (пациентка получала варфарин в дозе 5 мг).

Общий (клинический) анализ мочи от 05.05.2022 г.: Цвет — желтая; кислотность — 5,5/слабо — кислая (N:5,0 — 7,0); белок — 0,10 г/л; глюкоза — 0,3 ммоль/л

(N:0,0 — 0,8); кетоновые тела — отрицательно ммоль/л (N:0 — 1); билирубин — отрицательно; уробилиноген — 0 мкмоль/л (N:0 — 34), эпителий плоский — 1 Клет/мкл (N:0 — 28); лейкоциты — 10 Лей/мкл; эритроциты неизмененные — 4 Эр/мкл; слизь — немного в поле зрения; Удельный вес — 1 023; Прозрачность — полная.

Электрокардиограмма от 04.05.2022 г.: синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 109 ударов в минуту. Отклонение электрической оси сердца вправо. Признаки изменения миокарда вследствие гипертрофии правого желудочка.

Рентгенография органов грудной клетки от 05.05.2022 г.: изменения соответствуют высокой артериальной легочной гипертензии. Увеличение правых отделов сердца. Расширение непарной вены.

Эхокардиография (М- и В-режим, цветовое доплеровское картирование, доплерография) от 16.05.2022 г.: расширение правых камер сердца с признаками перегрузки правого желудочка (ПЖ) давлением.

Table 1. Classification of pulmonary hypertension, necessary for the standardization of diagnostic and treatment approach

Group 1 Pulmonary arterial hypertension	Refers to the number of orphan diseases. Clinical features: younger patients, family history, risk factors, associated diseases ECG: Rotation of the electrical axis to the right, hypertrophy of the pancreas. ECHO-KG: the right ventricle is enlarged, the right atrium is larger than the left atrium, the interventricular septum is deflected to the left, the transmitral blood flow is E/A ≤ 1, the Dopplerogram of the lateral segment of the fibrous ring of the mitral valve is E/Em < 8. X-ray of the chest organs: enlargement of the right chambers, dilated pulmonary artery, depletion of pulmonary blood flow in the periphery. Biomarkers: BNP/NT-proBNP — increased. Perfusion lung scintigraphy in combination with ventilatory lung scintigraphy: used to rule out chronic thromboembolism. Transventional cardiac catheterization: pulmonary artery wedge pressure ≤ 15 mm Hg, pulmonary-vascular resistance> 3 units. Wood, diastolic pulmonary gradient >7 mm Hg. Treatment: we have the right to prescribe specific therapy (but only idiopathic pulmonary hypertension is included in the federal list of orphan diseases).
Group 2 Pulmonary hypertension associated with pathology of the left chambers of the heart	Clinical features: older patients, arterial hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, body mass index > 30 kg/m ² , clinical picture of congestive heart failure, history of cardiac asthma/pulmonary edema, orthopnea. ECG: Rotation of the electrical axis to the left, left ventricular hypertrophy, atrial fibrillation. ECHO-KG: the right ventricle can be enlarged, the left atrium is enlarged, the interventricular septum is deflected to the right, the transmitral blood flow E/A > 1, Dopplerogram of the lateral segment of the fibrous ring of the mitral valve E/Em > 10. Chest X-ray: congestive changes in the lungs, Kerley lines, pleural effusion, enlargement of the left chambers of the heart. Biomarkers: BNP/NT-proBNP — increased. Perfusion pulmonary scintigraphy in combination with ventilatory pulmonary scintigraphy: used to rule out chronic thromboembolism. Transventional cardiac catheterization: pulmonary artery wedge pressure > 15 mm Hg., diastolic pulmonary gradient < 5 mm Hg.
Group 3 Pulmonary hypertension bound with lung disease and/or hypoxia	Causes: chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung disease, other lung diseases with mixed restrictive and obstructive disorders, hypoxia in the absence of lung disease, respiratory disorders during sleep, alveolar hypoventilation syndrome, high-altitude pulmonary hypertension, abnormal development of the lungs. Perfusion lung scintigraphy is used in combination with ventilation lung scintigraphy.
Group 4 Pulmonary hypertension due to obstruction of the pulmonary arteries	Causes: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, other pulmonary artery obstructions (angiosarcoma, other intravascular tumors, arteritis, congenital anomalies, parasitic diseases) Perfusion lung scintigraphy is used in combination with ventilation lung scintigraphy Treatment: thromboendarterectomy is indicated for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
Group 5 Pulmonary hypertension of unknown or mixed origin	Causes: hematological diseases (chronic hemolytic anemia, myeloproliferative diseases, splenectomy), systemic disorders (sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis, vasculitis), metabolic disorders (glycogenosis, Gaucher disease) and others. Treatment: more often surgical — thromboendarterectomy, atrial septostomy is indicated for patients with valvular heart disease.

Note: BNP — brain natriuretic peptid, ECG — electrocardiography, ECHO-KG — echocardiography, NT-proBNP — N-terminal pro-brain natriuretic peptid. [Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4683. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>].

Расширение ствола легочной артерии и ее ветвей. Фракция выброса 60 % (по Симпсону). Гипертрофия миокарда правого желудочка (ПЖ). Высокая артериальная легочная гипертензия (94–99 мм рт. ст.). Систолическая функция правого желудочка (ПЖ) умеренно снижена. Недостаточность трикуспидального клапана (ТК) 2–3 ст., легочного клапана (ЛК) 1–2 ст. Признаки умеренного повышения центрального венозного давления (ЦВД). Небольшое количество жидкости в полости перикарда.

Ультразвуковое исследование брюшной полости от 05.05.2022 г.: размеры печени несколько увеличены за счет толщины левой доли. Размеры селезенки в пределах нормы. Умеренные диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы. Ультразвуковые признаки венозного застоя в системе нижней полой вены. Ультразвуковых данных за портальную гипертензию, асцит не получено. Ультразвуковые признаки хронического калькулезного холецистита.

Холтеровское мониторирование ЭКГ от 06.05.2022 г. – 07.05.2022 г.: за время суточного мониторирования электрокардиограммы регистрируется синусовый ритм со средней частотой сердечных сокращений 90 ударов в минуту (минимальная частота сердечных сокращений 70 ударов в минуту в 04:30, максимальная — 133 ударов в минуту в 12:19). Зарегистрировано: 2 желудочковых экстрасистолы, единичная наджелудочковая экстрасистола. На фоне изначально измененной конечной части желудочкового комплекса, оценить динамику сегмента ST не представляется возможным.

Спирометрия с компьютерной обработкой данных от 06.05.2022 г.: жизненная емкость легких и показатели проходимости дыхательных путей выше возрастной нормы.

Фокусированное ультразвуковое исследование периферических артерий от 11.05.2022 г.: атеросклеротических бляшек сонных артерий не выявлено. Атеросклеротических бляшек бедренных артерий не выявлено.

Компьютерно-томографическая ангиография легочных сосудов (МСКТ — ангиопульмонография) от 11.05.2022 г.: признаков массивного тромбоза ствола легочной артерии (ЛА) и ее крупных ветвей не выявлено. Признаки легочной гипертензии. Нельзя исключить наличие тромбоза части мелких субсегментарных ветвей в зоне ветви С3 справа. Гиподенсное образование левого надпочечника, вероятно, аденома.

Дуплексное сканирование вен подвздошно-бедренного сегмента от 13.05.2022 г.: сафено-фemorальные соустья с обеих сторон не расширены, сжимаемы до конца, без признаков тромбоза, остиальные клапаны достаточны. Кровоток по обеим общим бедренным венам фазный, синхронизированный с дыханием.

Перфузионная скintiграфия легких от 16.05.2022 г.: скintiграфические признаки лёгочной гипертензии; признаков очаговых перфузионных изменений в легких и шунта справа — налево не выявлено.

После проведенного комплексного клинико-лабораторного обследования (включая катетеризацию правых отделов сердца) в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, нацеленного на поиск этиологии легочной гипертензии, данных за легочную гипертензию

вследствие патологии левых отделов сердца, врожденных пороков сердца, патологии легких, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии не получено. Пациентке был выставлен диагноз идиопатической легочной гипертензии с тромбозом легочных артерий *in situ*, функциональный класс III (по ВОЗ). С учетом тяжести состояния, низкого функционального класса, явлений недостаточности кровообращения и факторов неблагоприятного прогноза, по решению врачебной комиссии была скорректирована ЛАГ- специфическая терапия ингибитор циклогуанозинмонофосфат — специфической фосфодиэстеразы 5-го типа заменен на риоцигуат в начальной дозе по 0,5 мг 3 раза/сутки и инициирован прием селексиага в начальной дозе 200 мкг 2 раза/сутки. Переносимость обоих препаратов была удовлетворительной, побочных эффектов не отмечено. В дальнейшем была рекомендована титрация риоцигуата по 0,5 мг 3 раза/сутки каждые 2 недели до максимальной дозы 2,5 мг 3 раза/сутки (под контролем систолического артериального давления перед каждым приемом) и еженедельная титрация селексиага в соответствии с алгоритмом до достижения дозы 1600 мкг 2 раза/сутки (таблица 2). Данная терапия необходима пациентке по жизненным показаниям, замене и отмене не подлежит. Учитывая наличие идиопатической легочной гипертензии, показана антикоагулянтная терапия варфарином, с учетом наличия тромбоза части мелких субсегментарных ветвей легочных артерий, целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) 2,5–3,5. Учитывая синусовую тахикардию, с ритмурежающей целью был начат прием ивабрадина в начальной дозе 5 мг/сутки. За время наблюдения в стационаре состояние пациентки оставалось стабильным, явления недостаточности кровообращения не нарастали, цифры артериального давления были в пределах 110–120/70–80 мм рт. ст. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

При динамическом амбулаторном наблюдении от 16.10.2022г: пациентку в покое, при разговоре одышка не беспокоит, одышка возникает при быстрой речи, при подъеме на 10 ступеней и более, переносимость бытовых нагрузок — нормальная, синкопальных состояний не отмечалось.

Объективно: Общее состояние относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Рост: 167 см. Вес: 82 кг. Индекс массы тела: 29 кг/м² (избыточный вес). Кожные покровы обычной окраски; слизистые оболочки обычной окраски и влажности. Зев не гиперемирован. Подкожно-жировой слой развит умеренно; лимфоузлы доступные пальпации не увеличены. Молочные железы визуально без патологии. Костно-суставная система, мышечная система — без видимой патологии. Щитовидная железа визуально и пальпаторно не изменена. Пастозность голеней, больше слева.

Тест 6-минутной ходьбы: до теста SpO₂ — 98 %, пульс — 85 уд/мин после теста SpO₂ — 100 %, пульс — 132 уд/мин. Пройдено 370 метров. Индекс одышки по Боргу — 5 баллов.

Органы дыхания: нормостеническая форма грудной клетки. Частоты дыхания 16 в минуту. Обе половины

грудной клетки равномерно участвуют в акте дыхания, голосовое дрожание не изменено. Перкуторный звук над всеми легочными полями ясный легочный; дыхание при аускультации проводится во все отделы, везикулярное, хрипов нет. Одышка при физической нагрузке выражена.

Органы кровообращения: верхушечный толчок определяется в 5-ом межреберье по левой среднеключичной линии. Границы относительной сердечной тупости: правая — по правому краю грудины, левая — в 5 межреберье по левой среднеключичной линии, верхняя — в 3 межреберье; тоны сердца ясные, акцент 2 тона над легочной артерией, диастолический шум в точке выслушивания трикуспидального клапана; ритм правильный; частота сердечных сокращений 80 ударов в минуту, пульс 80 ударов в минуту (дефицита нет), удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное

Таблица 2. Титрация доз ЛАГ-специфической терапии (риоцигуата и селексипага)
Table 2. Dose titration of of specific therapy for pulmonary hypertension (riociguat and selexipag)

Дата/препарат Date/drug	мг в сутки/ mg per day	мкг в сутки/ mkg per day
	Риоцигуат/ Riociguat	Селексипаг/ Selexipag
25.07.2022	3,75	400
26.07.2022	3,75	400
27.07.2022	3,75	400
22.08.2022	6	400
23.08.2022	6	400
24.08.2022	6	400
05.09.2022	7,5	400
06.09.2022	7,5	400
07.09.2022	7,5	400
19.09.2022	7,5	800
20.09.2022	7,5	800
21.09.2022	7,5	800
26.09.2022	7,5	1200
27.09.2022	7,5	1200
28.09.2022	7,5	1200
03.10.2022	7,5	1600
04.10.2022	7,5	1600
05.10.2022	7,5	1600
10.10.2022	7,5	2000
11.10.2022	7,5	2000
12.10.2022	7,5	2000
17.10.2022	7,5	2400
18.10.2022	7,5	2400
19.10.2022	7,5	2400
24.10.2022	7,5	2800
25.10.2022	7,5	2800
26.10.2022	7,5	2800
31.10.2022	7,5	3200
01.11.2022	7,5	3200
02.11.2022	7,5	3200

давление на правой руке: 110/70 мм рт. ст., артериальное давление на левой руке: 114/70 мм рт. ст.

Органы пищеварения: аппетит хороший; язык влажный, не обложен; живот при пальпации мягкий, безболезненный, во всех отделах; печень — пальпируется на 1 см ниже правой реберной дуги, селезёнка не пальпируется, стул без особенностей.

Мочевыделительная система: мочеиспускание свободное; почки не пальпируются; симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон.

Нервно-психический статус: память сохранена, сознание ясное; сон не нарушен; оценка своего состояния адекватная; грубых нарушений со стороны 12-ти пар черепно-мозговых нервов не выявлено.

Органы чувств: зрение не снижено, слух не снижен, обоняние в норме.

На основании клинических данных, результатов лабораторного и инструментального исследований, пациентке установлен основной диагноз «Идиопатическая легочная гипертензия. Функциональный класс III (ВОЗ). Тромбоз in situ легочных артерий. Относительная недостаточность трикуспидального клапана 2-3 степени, клапана легочной артерии 1-2 степени. **Осложнения:** Хроническая сердечная недостаточность IIБ — III функционального класса по NYHA. **Сопутствующие заболевания:** Наследственная многофакторная тромбофилия, обусловленная мутациями в генах Лейденовской мутации V фактора бета-полипептида (FV) гетерозиготная форма, метионинсинтазы (MTR) гетерозиготная форма, метионин-синтаза-редуктазы (MTRR) гомозиготная форма, фибриногена (FBG) гетерозиготная форма, плазминоген-активатор ингибитора-1 (PAI-I) гетерозиготная форма, интегрин альфа-2 (ITGA2) гомозиготная форма. Поверхностный гастрит. Реактивный дуоденит. Эзофагит. Синдром обструктивного апноэ сна легкой степени. Хронический аутоиммунный тиреоидит».

Пациентке были даны рекомендации по модификации образа жизни: иммунизация против гриппа и пневмококковой инфекции; во время авиаперелетов показано назначение кислорода; при плановой операции вместо ингаляционного наркоза предпочтительнее эпидуральная анестезия; не рекомендуется чрезмерная физическая активность, которая может вызвать клиническое ухудшение, смена климатических поясов, пребывание в условиях высокогорья. Также рекомендовано соблюдение режима питания с ограничением животных жиров и продуктов, богатых холестерином, исключение острых, жареных, копченых блюд, легкоусвояемых углеводов. Ограничение приема жидкости до 1,2-1,3 литров в сутки. Контроль выпитой и выделенной жидкости, веса. Ограничение потребления поваренной соли до 3 г/сутки; рациональный режим труда и отдыха, ограничение эмоциональных и чрезмерных физических нагрузок, которые могут привести к декомпенсации состояния. Самой значимой рекомендацией для пациентки стала то, что беременность в связи с высоким риском осложнений абсолютно противопоказана. Пациентке настоятельно предложили использование барьерных методов контрацепции, была оказана

психологическая помощь. Специалистом-психологом отмечена положительная динамика и принятие пациенткой хронического заболевания, формирование удовлетворительной приверженности к лечению.

Рекомендован постоянный прием медикаментозных препаратов: селексибэг 200 мг 2 раза в день (на период титрации дозы риоцигуата); риоцигуат по 1 мг 3 раза в день, каждые 2 недели — увеличение на 1,5 мг в сутки (на 0,5 мг в каждый прием) до достижения до 2,5 мг 3 раза в сутки (до 7,5 мг в сутки); варфарин 2,5 мг 2 таблетки в сутки под контролем МНО; фуросемид 40-80 мг чередовать с торасемидом 20 мг (под контролем веса, диуреза — ежедневно; электролитного профиля: калий, натрий — 1 раз в 3 недели) (данная схема диуретической терапии была подобрана и оттитрована во время госпитализации пациентки в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России); ивабрадин

5 мг (1 таблетка) утром и 2,5 мг (половина таблетки) вечером, при необходимости — вечером 5 мг (1 таблетка) (под контролем частоты сердечных сокращений); спиронолактон 100 мг в сутки.

При динамическом наблюдении после верификации окончательного клинического диагноза и назначении ЛАГ- специфической терапии (при её хорошей переносимости) через полгода состояние пациентки стабилизировалось, активность заболевания снизилась. В клинической картине наблюдалось исчезновение одышки в состоянии покоя, уменьшение одышки при выполнении физической нагрузки, по окончании титрации доз препаратов — исчезновение синкопальных состояний. После стабилизации общего состояния пациентка была направлена в Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический центр лечебной физкультуры и спортивной

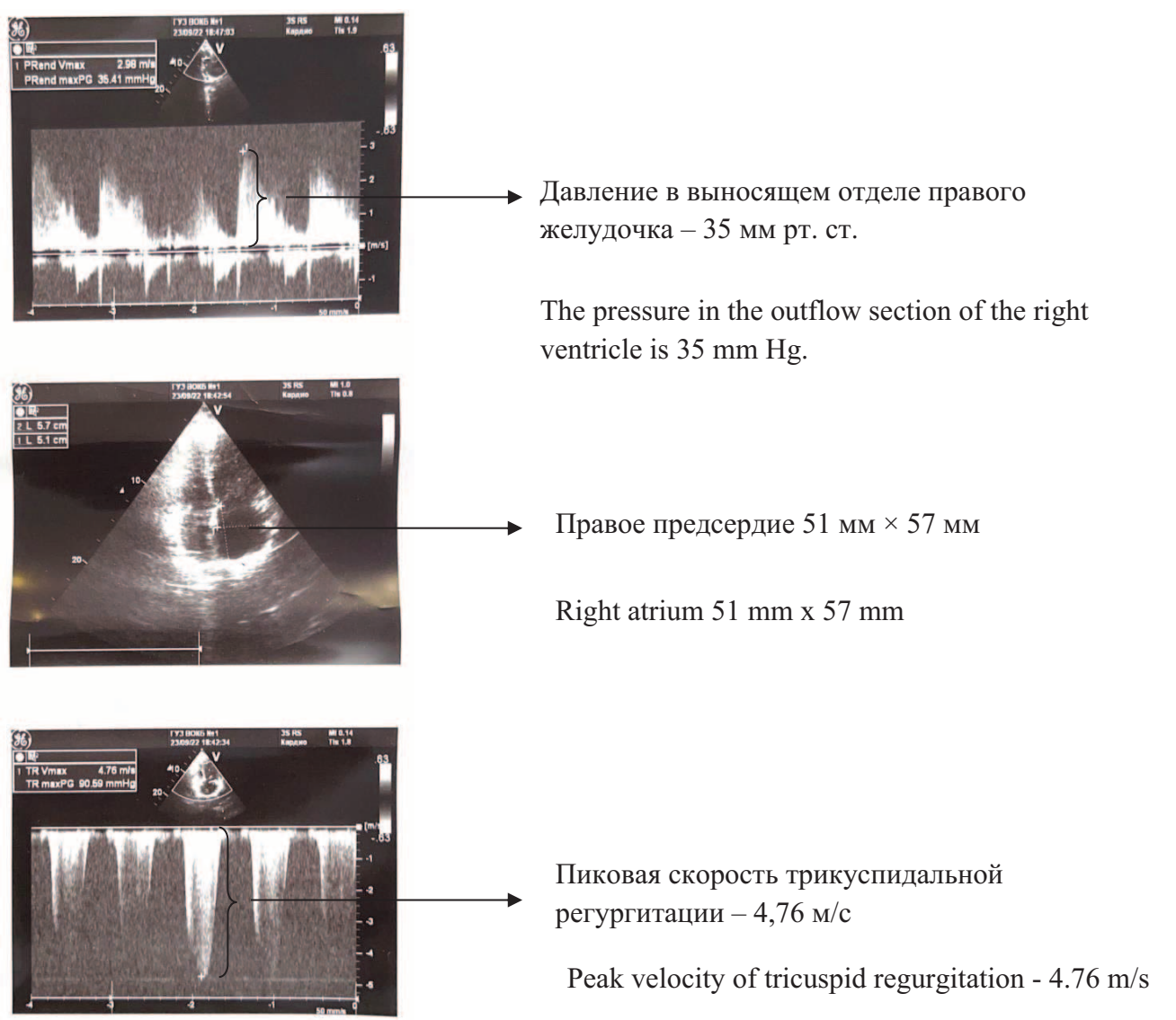


Рисунок 2. Данные эхокардиографии пациентки П, 40 лет от 23.09.2022 г.

Примечание: отмечается дилатация правых камер. Фракция выброса 62 % (по Симпсону). Гипертрофия миокарда правого желудочка. Высокая артериальная легочная гипертензия. Систолическая функция правого желудочка умеренно снижена. Насосная функция левого желудочка не снижена. Недостаточность трикуспидального клапана 2-3 степени, легочного клапана 1 степени

Figure 2. Echocardiography data of patient P, 40 years old, dated from 09/23/2022 y.

Note: Dilatation of the right chambers is noted. Ejection fraction 62 % (according to Simpson). Hypertrophy of the right ventricular myocardium. High arterial pulmonary hypertension. Right ventricular systolic function is moderately reduced. The pumping function of the left ventricle isn't reduced. Insufficiency of the tricuspid valve 2-3 degrees, pulmonary valve 1 degree

медицины «Реабилитация» для проведения занятий под контролем врача-реабилитолога, где проходила комплекс специально разработанных упражнений с неинтенсивной физической нагрузкой и элементами йоги. По данным лабораторных и инструментальных исследований наблюдались позитивные результаты: NT-proBNP снизился до 243,0 пг/мл (от 29.11.2022 г.), давление в легочной артерии снизилось до 90 мм рт. ст., регургитация на клапане легочной артерии соответствует 1 степени (эхокардиография от 23.09.2022г) (рисунки 2).

Обсуждение

Хронические заболевания у женщин детородного возраста могут оказывать неблагоприятное влияние на течение и исход беременности, но, в большинстве случаев, все-таки не являются абсолютным противопоказанием к материнству. Возможности современной медицины позволяют женщинам с многочисленными, в том числе тяжелыми, патологиями, успешно выносить беременность и родить здоровых детей. Однако синдром высокой легочной гипертензии является *исключением*. Немногочисленные данные литературных источников указывают на то что, материнские потери при данной патологии в последние годы составляют 12–36 %. Выявление у пациентки высокой легочной гипертензии является *абсолютным противопоказанием* к вынашиванию беременности. Прерывание беременности является обязательным как в первом, так и во втором триместрах (особенно это касается пациенток с расчетным систолическим давлением в легочной артерии более 50 мм рт. ст.) [14]. Беременные, страдающие ЛГ высокой степени, составляют до 0,54 % от всех госпитализированных по случаю сердечно-сосудистых заболеваний. Материнская смертность при ЛАГ достигает 56 % [11]. Частота гибели пациенток с гипертензией малого круга кровообращения во время беременности и сразу после родов крайне высока (материнская смертность (при первичной легочной гипертензии — 30–40 %; при синдроме Эйзенменгера — 30–60 %) [14].

В литературных обзорах представлен международный опыт ведения пациенток с ЛГ 1 и 2 функционального класса как во время беременности и родов, так и в послеродовой период. По мнению большинства экспертов, пациенткам с данной патологией (особенно высокого риска, 3-4 функционального класса) настоятельно рекомендуется «стерилизация» или обеспечение надежной контрацепции, а в случае наступления беременности — ее немедленное прерывание [12]. Именно поэтому особую важность приобретает осведомленность женщин из группы ЛГ о рисках при беременности, а также рекомендации от специалиста по женскому здоровью и специалиста по ЛГ при выборе метода контрацепции [13]. Также следует учитывать, что большинство препаратов ЛАГ — специфической терапии способны вызывать уродства и аномалии развития у плода [1].

В представленном клиническом случае нельзя отрицать, что манифестации симптомов легочной ги-

пертензии способствовали многочисленные беременности, которые повлекли за собойотягощение общего состояния пациентки и утяжеление функционального класса ЛАГ. При привычном невынашивании беременности специалистам следует включать в привычный дифференциально-диагностический ряд гипертензию малого круга кровообращения [1,13,15]. И необходимо помнить, что с учетом высокого риска прогрессирования ЛГ на фоне беременности ее планирование и пролонгирование абсолютно противопоказано у пациенток с расчетным систолическим давлением в легочной артерии выше 50 мм рт.ст. [15].

В отличие от распространенных заболеваний, при которых выявление, стратификация риска, лечение и наблюдение осуществляются на уровне первичного звена, оказание помощи пациентам с редкой патологией, в том числе легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, требует особой подготовки специалистов, которые не только ориентированы в проблеме, но и имеют практический опыт ведения таких состояний. Эффективным решением могут стать создаваемые на базе медицинских учреждений 3го уровня центры управления сердечно-сосудистыми рисками [10]. Для ряда регионов это центры сердечной недостаточности или редких заболеваний, к работе которых могут быть привлечены подготовленные в экспертных центрах специалисты по ЛГ. Преимуществом такого подхода является возможность создания на базе центра мультидисциплинарной команды для выбора оптимальной тактики ведения пациента с легочной артериальной гипертензией или хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. На следующем этапе маршрутизации (специализированные центры 3го уровня) результаты обследования, выполненного в региональном медицинском учреждении в рамках специализированной медицинской помощи при подозрении на ЛАГ или ХТЭЛГ через канал телемедицинской консультации направляются в федеральный экспертный центр [10] (в нашем случае пациентка была направлена в ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) (отдел легочной гипертензии).

Современная тактика лечения пациентов ЛАГ направлена на снижение смертности, что подразумевает достижение низкого функционального класса ЛАГ (I–II), хорошую толерантность к физической нагрузке, низкий уровень NT-proBNP (<330 нг/л) и отсутствие признаков дисфункции правого желудочка. Стратегию лечения пациентов с ЛАГ можно разделить на три этапа. Согласно современным отечественным клиническим рекомендациям, с пациентом рекомендуется проведение специальных программ по реабилитации для улучшения показателей физического статуса. Первый этап включает общие мероприятия: обсуждение ежедневной рабочей активности, планирование семьи, контрацепцию и постменопаузальную гормонозаместительную терапию, подготовку к плановым хирургическим вмешательствам, профилактику инфекционных заболеваний, психосоциальную поддержку,

возможность путешествий и приверженность лекарственной терапии [1]. Также необходима поддерживающая терапия (кислородотерапия, диуретики, дигоксин), наблюдение специалистами экспертного центра ЛГ, где доступно проведение катетеризации правых отделов сердца для регулярной оценки эффективности проводимого лечения. В связи с частыми депрессивными расстройствами у пациентов с ЛАГ необходима психосоциальная реабилитация, проведение занятий по клинко-психологической адаптации для снижения риска развития тревожно-депрессивных состояний [9].

Согласно современным отечественным клиническим рекомендациям, выделяют два компонента лекарственной терапии у пациентов с ЛАГ: поддерживающая терапия (антикоагулянты непрямые (антагонисты витамина К), диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и специфическая терапия, включающая блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БКК), антигипертензивные средства для лечения легочной артериальной гипертензии (бозентан, мацитентан, амбризентан) ингаляционный илопрост, фосфодиэстеразы ингибиторы (иФДЭ-5), риоцигуат и селексиап [1].

Второй этап — это собственно специфическая терапия ЛАГ высокими дозами блокаторов кальциевых каналов у пациентов с положительным вазореактивным тестом (ВРТ) или одобренными для лечения ЛАГ препаратами у пациентов с отрицательной пробой. Эта рекомендация в большей степени приемлема для пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией.

Третий этап лечения связан с ответом на лекарственную терапию, определением комплексного лечения одобренными препаратами или наличием показаний к трансплантации легких [9].

Согласно теории формирования ЛАГ, одновременное воздействие на различные пути патогенеза может не только предотвратить прогрессирование заболевания, но и позволит более эффективно влиять на его исходы [3]. Современные специфические ЛАГ-специфичные препараты обладают не только вазодилатирующей способностью, но и рядом дополнительных свойств — цитопротективных, антипролиферативных, антиагрегационных и т.д. Риоцигуат — представитель нового класса лекарственных препаратов, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы [4]. Селексиап — пока единственный непростаноидный селективный агонист IP-рецепторов — пероральный препарат [8]. Данные препараты при соблюдении режима титрации и достижении максимально высокой индивидуальной поддерживающей дозы приводят к вазорелаксации, подавлению пролиферативного, воспалительного и фиброзного эффектов.

ЛАГ — специфическая терапия, инициированная в представленном клиническом случае в Федеральном экспертном центре, позволила стабилизировать состояние пациентки (цифры артериального давления и частоты сердечных сокращений, явления недостаточности кровообращения). Именно комбинация селективного агониста IP-рецепторов (селексиапа) и стимулятора растворимой гуанилатциклазы (риоцигуата),

оттитрованные до своих целевых значений, позволили улучшить качество жизни данной пациентки.

Кроме медикаментозной терапии также важна физическая реабилитация пациентов. В 2017 году N.R. Morris с соавторами провели метаанализ, посвященный влиянию физической реабилитации на физическую работоспособность и качество жизни пациентов с ЛАГ, получающих адекватную специфическую терапию антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ. Программы физической реабилитации включали аэробные физические нагрузки, силовые нагрузки, дыхательную гимнастику и элементы йоги [1]. Рекомендации по физической активности были даны также и нашей пациентке. Пациентка выбрала для себя занятия со специалистом в Бюджетном учреждении здравоохранения Воронежской области «Воронежском областном клиническом центре лечебной физкультуры и спортивной медицины «Реабилитация», после чего отмечала улучшения своего как физического, так и психоэмоционального состояния.

Выводы

Данное клиническое наблюдение демонстрирует целесообразность проведения комплексного клинко-лабораторного обследования (включая катетеризацию правых отделов сердца) для уточнения этиологии легочной гипертензии и решении вопроса об инициации ЛАГ — специфической терапии. В комплексной терапии легочной гипертензии используются как препараты поддерживающей терапии, не оказывающие влияния на выживаемость пациентов с легочной гипертензией, так и специфические препараты, использование которых приводит к росту продолжительности жизни пациентов, снижению количества госпитализаций и увеличению времени до клинического ухудшения и трансплантации. Своевременная инициация специфической терапии после постановки окончательного клинического диагноза, улучшает отдаленный прогноз пациентов с ЛАГ. Отдельный научно-практический интерес представляет беременность в условиях легочной гипертензии. Но, к сожалению, на данном этапе, согласно модифицированной классификации ВОЗ: по оценке риска сердечно-сосудистых осложнений для матери и потомства — беременные с ЛГ относятся к IV категории риска, и мы можем утверждать, что беременность крайне опасна для пациенток, страдающих ЛГ. Решение вопроса о планировании и вынашивании беременности должно приниматься консилиумом врача акушера-гинеколога и врача кардиолога. Беременность представляет риск для женщин с любым типом легочной гипертензии, особенно это касается идиопатической ЛАГ, поскольку она связана с высокой материнской смертностью. По этой причине женщинам детородного возраста с ЛГ рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во избежание беременности или рассмотреть ее срочное прерывание, если беременность все-таки наступила, чтобы не допустить прогрессирования и утяжеления симптомов легочной гипертензии в дальнейшем.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ус М.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-4598>): формирование идеи и концепции статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты статьи

Карпенко Ю.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4757-2738>): обзор публикаций по теме статьи, научная консультация, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Us M.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-4598>): formation of the idea and concept of the article, review of publications on the topic of the article, writing an article, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the article

Karpenko Ju.Ju. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4757-2738>): review of publications on the topic of the article, scientific consultation, approval of the final version of the article before submission for publication

Список литературы/ References:

1. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(12): 4683. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>
Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2021; 26(12): 4683. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683> [in Russian].
2. Шалаев С.В., Архипов М.В., Иофин А.И., и др. Опыт ведения пациентов с идиопатической лёгочной артериальной гипертензией в Уральском Федеральном округе: особенности взаимодействия амбулаторного и госпитального звеньев. Евразийский Кардиологический Журнал. 2019; (1): 1428. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-1-14-28>
Shalaev S.V., Arkhipov M.V., Iofin A.I., et al. Experience of idiopathic pulmonary arterial hypertension patients management in Ural Federal district: features of outpatient-hospital interactions. Eurasian heart journal. 2019; (1): 14-28. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-1-14-28> [in Russian].
3. Прошкина А.А., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., и др. Тройная комбинированная терапия мацитентаном, риоцигуатом и селексипагом у больной с идиопатической легочной артериальной гипертензией III функционального класса. Кардиология. 2021; 61(10): 104-107. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.10.1789>
Proshkina A.A., Tsareva N.A., Nekludova G.V., et al. Triple combination therapy with macitentan, riociguat, and selexipag in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension (functional class III). Kardiologiya. 2021; 61(10): 104-107. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.10.1789> [in Russian].
4. Мартынюк Т.В., Валиева З.С. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: особенности диагностики (Учебное пособие для медицинских вузов) НМИЦ Кардиологии. Москва, 2021. Martynyuk T.V., Valieva Z.S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic features (Textbook for medical schools). Research Institute Of Clinical Cardiology. Moscow, 2021. [in Russian].
5. Galiè N., Channick R.N., Frantz R.P., et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal. 2019; 53(1): 1801889. DOI: 10.1183/13993003.018892018
6. Butrous G. Pulmonary hypertension: From an orphan disease to a global epidemic. Global Cardiology Science and Practice. 2020; 2020(1): e202005. DOI: 10.21542/gcsp.2020.5
7. Coons J.C., Pogue K., Kolodziej A.R., et al. Pulmonary Arterial Hypertension: a Pharmacotherapeutic Update. Current Cardiology Reports. 2019; 21(11): 141. DOI: 10.1007/s1188601912354
8. Карелкина Е.В., Гончарова Н.С., Симакова М.А., и др. Опыт применения лекарственного препарата селексипаг в лечении пациентов с легочной артериальной гипертензией. Кардиология. 2020; 60 (4): 36-42. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n1026>
Karelkina E.V., Goncharova N.S., Simakova M.A., et al. Experience with Selexipag to Treat Pulmonary Arterial Hypertension. Kardiologia. 2020; 60 (4): 36-42. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n1026> [in Russian].
9. Каневская М.С. Легочная артериальная гипертензия при системных ревматических заболеваниях: алгоритмы ведения больных. РМЖ. 2017; 14: 1026–1032.
Kanevskaya M.S. Pulmonary arterial hypertension in systemic rheumatic diseases: patients management algorithms. RMJ. 2017; 14: 1026–1032. [in Russian].
10. Рябков В.А., Везикова Н.Н., Гончарова Н.С., и др. Принципы организации медицинской помощи пациентам с легочной гипертензией: фокус на преемственность. Российский кардиологический журнал. 2023; 28(2): 5335. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5335>
Ryabkov V.A., Vezikova N.N., Goncharova N.S., et al. Principles of healthcare management for patients with pulmonary hypertension: focus on continuity. Russian Journal of Cardiology. 2023; 28(2): 5335. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5335> [in Russian].
11. Рунихина Н.К., Ушкалова Е.А., Новикова И.М., и др. Легочная гипертензия и беременность: современное состояние проблемы. Акушерство и Гинекология. 2013; 1: 4-9.
Runikhina N.K., Ushkalova E.A., Novikova I.M., et al. Pulmonary hypertension and pregnancy: current state of the problem. Obstetrics and gynecology. 2013; 1: 4-9. [in Russian].
12. Shapiro S, Traiger GL, Turner M, et al. Sex differences in the diagnosis, treatment, and outcome of patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. Chest. 2012 Feb; 141(2): 363-373. doi: 10.1378/chest.10-3114. Epub 2011 Jul 14.
13. Olsson KM, Jais X. Birth control and pregnancy management in pulmonary hypertension. Semin Respir Crit Care Med 2013; 34: 681-8. PMID: 24037634 DOI: 10.1055/s-0033-1355438
14. Климов В.А. Легочная гипертензия и беременность. ГЛАВВРАЧ. 2018; 12: 618.3–06:616.12-007-053.1 (048.8)
Klimov V.A. Pulmonary hypertension and pregnancy. Chief Medical Officer. 2018; 12: 618.3–06:616.12-007-053.1 (048.8) [in Russian].
15. Стрюк Р.И., Бунин Ю.А., Гурьева В.М. и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2018, 3 (165):91-134 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-91-134>
Stryuk R.I., Bunin Yu.A., Guryeva V.M. et al. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines. Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 91-134 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-91-134> [in Russian].