

Н.М. Шуба
Т.Д. Воронова
М.Ю. Ткаченко

Национальная медицинская академия последипломного образования
 им. П.Л. Шупика, Киев

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, системная склеродермия, терапия.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ РЕЙНО И ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИХ ТЕРАПИИ

Резюме. В статье описан клинический случай пациентки с системной склеродермией с наличием симптомов легочной артериальной гипертензии и синдрома Рейно. На основании объективного статуса, результатов лабораторно-инструментального обследования был установлен диагноз, соответствующий современным классификационным критериям, а также обосновано назначение патогенетической терапии.

Больная С., возраст 44 года, поступила в первое терапевтическое отделение КГКБ №7 06.02.2009 г. (клиническая база кафедры терапии и ревматологии НМАПО им. П.Л. Шупика) с жалобами на онемение и циклическое изменение цвета кожи (побледнение, цианоз, гиперемия) пальцев рук, стоп после переохлаждения, отечность и уплотнение кожи пальцев рук, трофические изменения кожи пальцев рук и ногтей, боль в межфаланговых и пястно-фаланговых суставах кистей рук, ощущение «стянутости» кожи рук, лица; сухость в глазах, во рту, затруднение глотания сухой, твердой пищи; сухой кашель, одышка, усиливающаяся при физических нагрузках (при подъеме на 1-й этаж); запоры; быструю утомляемость, головную боль.

Из анамнеза стало известно, что около 18 лет тому назад пациентка начала отмечать при контакте с холодным фактором, при волнении и переутомлении побледнение с последующей цианотичностью дистальных фаланг верхних конечностей, возникало ощущение холода, онемение. При согревании отмечалась гиперемия, которая сопровождалась болью, ощущением покалывания. Сухость слизистых оболочек возникла приблизительно 5 лет назад. Явления дисфагии отмечает в течение 7–8 лет. Только в 2005 г. установлен диагноз: **системная склеродермия, лимитированная форма, хроническое течение, генерализованная стадия, активная фаза I ст., кожные проявления (синдром Рейно, плотный отек, индурация, атрофия, ulcerация), поражение опорно-двигательного аппарата (полиартриты), легких (двухсторонний базальный пневмосклероз), желудочно-кишечного тракта (эзофагит, дуоденит), эндокринной системы (гипотиреоз), нервной системы (астеновегетативный синдром), синдром Шегрена (ксерофтальмия II ст., ксеростомия II ст.).** С 2007 г. принимает: метилпреднизолон 4 мг (при снижении дозы до 2 мг либо отмене метилпреднизолона на-

ступал рецидив заболевания с активностью II ст.), нифедипин ретард — 1 таблетка (20 мг) на ночь, курсами вазопростан (2 раза в году).

При поступлении состояние больной было относительно удовлетворительным. Нормостеническое телосложение, удовлетворительное питание. Антропометрия: рост 158 см, масса тела — 58 кг. Температура тела — 36,5°C, артериальное давление (АД) — 90/60 мм. рт. ст., пульс — 76 уд./мин, достаточного наполнения и напряжения, частота дыхания — 16 в минуту. Кожа и видимые слизистые оболочки — естественной окраски, в области фаланг верхних конечностей кожа умеренно истончена, суховата, отечна; на голених отмечается линейная суховатость кожи. Деформация ногтевой пластины второго пальца левой руки. Периферические лимфатические узлы — без особенностей. Молочные железы — пальпаторно без особенностей, патологических выделений из соска нет.

Сердечная деятельность — ритмичная, тоны приглушены. Патологические шумы не выслушиваются. Границы сердечной тупости: правая — по *lin. parasternalis dextra*, верхняя — треть межреберья, левая — по *lin. medioclavicularis sinistra*.

Перкуторно над легкими — ясный легочный тон. Аускультативно — дыхание жесткое.

Язык обложен белым налетом умеренно. Живот — мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье и эпигастральной области. Печень у края реберной дуги, безболезненная. Перкуторные размеры селезенки — 11 см.

Периферические отеки отсутствуют.

Общий анализ крови: гемоглобин — 114 г/л, лейкоциты — 7,2 Г/л, СОЭ — 17 мм/ч, палочкоядерные — 3%, сегментоядерные — 66%, эозинофильные гранулоциты — 1%, лимфоциты — 23%, моноциты — 7%.

Биохимическое исследование крови: общий белок — 64 г/л, общий холестерин — 6,9 ммоль/л, бета-липопротеиды — 32 ед., билирубин общий —

13,2 мкмоль/л (прямой — 4,0 мкмоль/л, непрямою — 9,2 мкмоль/л), тимоловая проба — 3,2 ед., мочевина — 4,4 ммоль/л, креатинин — 86 мкмоль/л, мочевая кислота — 174 мкмоль/л, АлАТ — 9 U/l, АсАТ — 17 U/l.

Коагулограмма: протромбиновый индекс — 96%, активное время рекальцификации — 98 с, фибрин плазмы крови — 12 мг, фибриноген — 2,64 г/л.

Общий анализ мочи: количество 140 мл, цвет светло-желтый, удельный вес — 1018, рН кислая, белок и глюкоза не выявлены, эритроциты — 2–4 в поле зрения, свежие, лейкоциты — 7–10 в поле зрения, ураты — в умеренном количестве.

Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты — 1,28, эритроциты — не выявлены.

ЭКГ: ритм синусовый, регулярный. Нормальное положение ЭОС. Умеренные диффузные изменения миокарда.

ЭхоКГ: аорта уплотнена. Аортальный клапан — уплотнен. Небольшой пролапс митрального клапана — 0,4 см с умеренной регургитацией. АО — 3,6, ЛП — 2,8, КДР — 4,6, КСР — 2,8, КСО — 30 мл, КДО — 91 мл, УО — 61 мл, SF — 37%. Аномальная хорда в области верхушки левого желудочка. Полость сердца не увеличена. Сократимость миокарда удовлетворительная (ФВ — 67%). Давление в легочной артерии — 45 мм рт. ст.

Рентгенография органов грудной полости (в прямой проекции): значительное усиление и деформация интерстициального компонента легочного рисунка, особенно в околокорневых зонах и базальном отделе с усилением сосудистой тени. Корни структурные с множественными мелкими кальцинатами, в том числе на правой верхушке. Сердце в пределах нормы.

Спирограмма: обструктивные нарушения легкой степени тяжести (ЖЭЛ — 80,2, ФЖЭЛ — 96,72, ОФВ за 1 с — 76,48).

Рентгенография кистей рук (в прямой проекции): костно-деструктивные изменения не выявлены, определяется неравномерное сужение щелей пястно-фаланговых, межфаланговых сочленений, склероз суставных поверхностей, околоуставной остеопороз и выраженный остеопороз концевых фаланг.

Консультация эндокринолога: гипотериоз

ScI 70 — положительный

ANA — положительная

Системная склеродермия, лимитированная форма, хроническое течение, генерализованная стадия, активная фаза (активность II–I ст.), кожно-сосудистые поражения (синдром Рейно, плотный отек, индурация, дигитальные язвочки, рубчики), с поражением опорно-двигательного аппарата (артралгия, рецидивирующий полиартрит, ФНС 0 ст., остеопороз пальцевых фалангов), легких (двухсторонний базальный пневмофиброз (компактный), функциональные нарушения по рестриктивному типу, ДН II ст., ЛАГ II ФК), желудочно-кишечного тракта (хронический эзофагит, хронический гастроудо-

денит, дуодено-гастральный рефлюкс), эндокринной системы (гипотиреоз), нервной системы (астеновегетативный синдром, цефалгия), сердца (диффузный кардиофиброз, СН 0 ст.), синдром Шегрена (ксерофтальмия II ст., ксеростомия II ст., сухость в носу). ANA — положительная, ScI 70 — положительная. Глюкокортикоидная зависимость.

Хронический холецистит, стадия нестойкой ремиссии.

Распространенный остеохондроз позвоночника с преимущественным поражением шейно-грудного отдела.

Мочесолевой диатез.

Диагноз системной склеродермии (ССД) был установлен в соответствии с классификацией В.Н. Коваленко, Н.М. Шубы (2004) и Е.Л. Насонова (2006).

Диагноз легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) был установлен в соответствии с Венецианской классификацией (2003) (Galie N. et al., 2004). Данная классификация приведена ниже.

Классификация ЛАГ (Венецианская конференция, 2003 г.) (Galie N. et al., 2004).

Группа 1: ЛАГ

Идиопатическая

Семейная

Ассоциированная с:

- заболеваниями соединительной ткани;
- врожденным системно-легочным шунтом;
- портальной гипертензией;
- ВИЧ;
- лекарственными препаратами, токсинами;
- заболеваниями щитовидной железы;
- болезнью Гоше;
- спленэктомией;
- миелопролиферативными процессами;
- гемоглобинопатией;
- легочной вено-окклюзионной болезнью;
- легочным капиллярным гемангиоматозом;
- персистирующей легочной гипертензией новорожденных.

Группа 2: ЛАГ при заболеваниях левых отделов сердца

Заболевания левого предсердия или желудочка

Заболевания клапанов левых отделов сердца

Группа 3: ЛАГ, ассоциированная с заболеванием легких и/или гипоксемией

Хроническая обструктивная болезнь легких

Интерстициальная болезнь легких

Нарушения дыхания во сне

Нарушения вследствие альвеолярной гиповентиляции

Хроническое пребывание в условиях больших высот

Аномалии развития

Группа 4: ЛАГ вследствие хронического тромботического и/или эмболического заболевания

Тромбоэмболическая обструкция проксимальных легочных артерий

Тромбоэмболическая обструкция дистальных легочных артерий

Нетромботическая легочная эмболия (опухоль, паразиты, инородные тела)

Группа 5: Прочее

Саркоидоз

Гистиоцитоз Х

Лимфангиомиоматоз

Сдавления легочных сосудов (аденопатия, опухоль, фиброзирующий медиастит)

С учетом степени активности процесса и его рецидивов после отмены либо снижения дозы метилпреднизолона, была продолжена терапия метилпреднизолоном в дозе 4 мг.

Наличие выраженного синдрома Рейно послужило основанием для назначения илопроста 20 мкг в/в № 5 (вводилось медленно в течение 5–6 ч) и продолжения терапии антагонистами кальция 1,4-дигидропиридинового ряда — нифедипином ретард в дозе 20 мг (1 таблетка) вечером.

Что послужило основанием для назначения илопроста у пациентки С.?

Илопрост — синтетический аналог простагландина-12, обладает следующими эффектами:

1. Антифиброзирующий и антипролиферативный эффект:

- за счет того, что илопрост в 1000 раз больше повышает концентрацию внутриклеточного цАМФ в сравнении с простагландином и тем самым подавляет синтез трансформирующего фактора роста (ТФР)-β, что объясняет его выраженный антифиброзный эффект и клиническое действие при системных заболеваниях соединительной ткани, в частности ССД;

- илопрост существенно снижает содержание адгезивных молекул, концентрации в сыворотке крови фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и эндотелина-1, что объясняет развитие клинической ремиссии при синдроме Рейно;

- илопрост вызывает снижение экспрессии гена фактора роста соединительной ткани, что приводит к торможению синтеза коллагена фибробластами;

- илопрост снижает пролиферативный ответ, ингибируя ТФР-β.

2. Вазодилатирующий эффект:

- за счет непосредственного снижения сосудистого тонуса. Противоположное вазоспастическому эффекту лейкотриенов, тромбоксана А₂, эндотелина-1.

3. Противовоспалительный эффект:

- илопрост является антагонистом биологических эффектов эндотелина и тромбоксана, а также ингибитором ФНО-α.

4. Вазопротекторный и фибролитический эффект

Улучшает реологические свойства крови: препарат ингибирует активацию тромбоцитов на всех стадиях за счет соединения со специфическими рецепторами на тромбоцитах и активацией цАМФ, что приводит к снижению активности фосфолипазы А₂

и содержанию кальция в цитоплазме, экспрессии фибриносвязывающих рецепторов. Илопрост усиливает фибринолитический эффект за счет снижения содержания ингибиторов тканевых активаторов плазминогена, способствует снижению степени тромбообразования и уменьшению размеров уже существующих тромбов (Olschewski H. et al., 2006; Коваленко В.Н. и соавт., 2009).

Препараты, рекомендованы для лечения ЛАГ (Руководство по диагностике и терапии хронической легочной гипертензии, 2006) (Olschewski H. et al., 2006)

Бозентан	Перорально	2 x 62,5–2 x 125 мг/сут	ЕМЕА (ЛАГ, NYHA III); FDA (ЛАГ, NYHA III+IV)	I *
Илопрост	Ингаляционный	15–45 мкг/сут	ЕМЕА (ИЛАГ, NYHA III); FDA (ЛАГ, NYHA III–IV); Австралия (ЛАГ + ХТЛГ, NYHA III–IV)	I
Силденафил	Перорально	60 мг/сут (до 240 мг)	ЕМЕА (ЛАГ, NYHA III) FDA (ЛАГ)	I
Эпопростенол	Внутривенно	10–50 нг/кг/мин	Несколько стран ЕС, не D (PPH, NYHA III–IV); FDA (ЛАГ, NYHA III–IV)	I
Илопрост	Внутривенно	2–6 нг/кг/мин	Новая Зеландия (ИЛАГ и ассоциированная ЛГ)	Ia
Трепростинил	Подкожно или внутривенно	10–100 нг/кг/мин	FDA (ЛАГ, NYHA II–IV); ЕМЕА (ИЛАГ, NYHA III)	Ia
Берапрост	Перорально	4 x 60–120 мкг/сут	Япония и Корея (ИЛАГ и ассоциированная ЛГ)	Ib*
Ситаксентан	Перорально	100 мг/сут	ЕМЕА (ЛАГ, NYHA III)	I

Степень функциональной тяжести ЛАГ (3) (предложено конференцией в Эвиан 1998 г., подтверждено Венецианской конференцией 2003 г.)

Класс 1

Пациенты с ЛАГ без нарушения физической активности. Нормальная физическая активность не приводит к усилению диспноэ, усталости, боли в груди или предобморочному состоянию.

Класс 2

Пациенты с ЛАГ со слабым нарушением физической активности. Нормальное состояние в покое. Обычные физические нагрузки приводят к усилению диспноэ, усталости, боли в груди или предобморочному состоянию.

Класс 3

Пациенты с ЛАГ со значительными ограничениями физической активности. Нормальное состояние в покое. Физические нагрузки слабее обычных приводят к усилению диспноэ, усталости, боли в груди или предобморочному состоянию.

Класс 4

Пациенты с ЛАГ, у которых любые физические нагрузки вызывают дискомфорт. В покое признаки недостаточности правого желудочка. В покое также возможны диспноэ и/или усталость. Любая физическая нагрузка приводит к усилению дискомфорта.

С учетом наличия у пациентки ЛАГ (ФК II) в соответствии с рекомендациям АССР (American College of Chest Physicians) 2007 г. по лечению ЛАГ был назначен силденафил (Ревацио «Пфайзер») — 1 таблетка (20 мкг) 3 раза в сутки.

Сильденофил — ингибитор фосфодиэстеразы-5, увеличивает местный синтез оксида азота (NO) посредством ингибирования распада второго метаболита NO-циклического гуанозинмонофосфат, что приводит к расширению сосудов легких и угнетению роста клеток гладких мышц (Chin K.M. et al., 2008).

Илопрост был назначен для терапии как синдрома Рейно, так лечения ЛАГ.

За время пребывания в стационаре (12 дней) 06.02–18.02.2009 г. на фоне проводимой терапии отмечалось улучшение общего состояния, исчезла зябкость, регрессия трофических изменений кожи дистальных фаланг, уменьшилась отечность пальцев рук, уменьшилась выраженность боли в суставах, уменьшилась сухость рук, они стали мягче; уменьшилась одышка при умеренных физических нагрузках (уровень — 2 этажа). Амбулаторно больная С. продолжала терапию: метилпреднизолоном 4 мг, сильденафилом 20 мг, нифедипином ретард 20 мг (по схемам). Через 1 мес терапии давления в легочной артерии (по данным эхоКГ от 19.03.2009 г.) составило 32 мм рт. ст., то есть снизилось на 13 мм рт. ст.

Приведенный клинический случай продемонстрировал эффективность применения илопроста в лечении синдрома Рейно при ССД, а также сильденофила и илопроста в терапии ЛАГ при ССД. Данная терапия рекомендована в терапии ЛАГ и синдрома Рейно у пациентов с ССД.

ЛИТЕРАТУРА

Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Борткевич О.П., Проценко Г.А., Воронова Т.Д. (2009) Современные подходы к лечению сосудистых поражений при ревматических болезнях. Метод. рекомендации. Киев, 20 с.

Коваленко В.Н., Шуба Н.М. (ред.) (2004) Номенклатура, классификация, критерии диагностики и программы лечения ревматических болезней, МОРИОН, Киев, 156 с.

Насонов Е.Л. (2006) Ревматология. Клинические рекомендации. ГЭОТАР-Медиа, Москва, 264 с.

Chin K.M., Rubit L.J. (2008) Pulmonary Arterial Hypertension. J. Am. Coll. Cardiol., 51: 1527–1538.

Galie N., Torbicki A., Barst R. et al. (2004) Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Eur. Heart. J., 25(24): 2243–2278.

Olschewski H., Hoeper M., Bost M., Ewert R. (2006) Diagnosis and Therapy of Chronic Pulmonary Hypertension.

КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТА ІЗ СИНДРОМОМ РЕЙНО ТА ЛЕГЕНЕВОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПРИ СИСТЕМНІЙ СКЛЕРОДЕРМІЇ, СУЧАСНІ НАПРЯМКИ ЇХ ТЕРАПІЇ

Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова, М.Ю. Ткаченко

Резюме. У статті описано клінічний випадок хворої на системну склеродермію з наявністю симптомів легеневої артеріальної гіпертензії та синдрому Рейно. На основі об'єктивного статусу пацієнтки, результатів лабораторно-інструментального обстеження було встановлено клінічний діагноз, що відповідає сучасним класифікаційним критеріям, а також обґрунтовано призначення патогенетичної терапії.

Ключові слова: легенева артеріальна гіпертензія, системна склеродермія, терапія.

CLINICAL OBSERVATION AFTER A PATIENT WITH RAYNAUD'S SYNDROME AND PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN CASE OF SYSTEMIC SCLEROSIS, MODERN CONCEPTION OF THEIR TREATMENT

N.M. Shuba, T.D. Voronova, M.Yu. Tkachenko

Summary. The clinical case of systemic sclerosis with a symptoms of pulmonary arterial hypertension and Raynaud's syndrome is presented in the article. On the base of physical examination, laboratory data and results of instrumental investigation the diagnosis was formulated taking in account current classification criteria, as well as the pathogenetic therapy was prescribed.

Key words: pulmonary arterial hypertension, systemic sclerosis, therapy.

Адрес для переписки:

Шуба Неля Михайловна
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9
Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика МЗ Украины