



<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-2-45-52>
УДК (UDC) 616.1

Клинический случай положительного вазореактивного теста у пациентки с генетически подтвержденной венооокклюзионной болезнью легких

*Андреева Е.М., Гончарова Н.С., Лапшин К.Б., Костарева А.А., Алексеева Д.В., Березина А.В., Злобина И.С., Рыжков А.В., Сокольников П.С., Зайцев В.В., Моисеева О.М.

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург 197341, Российская Федерация

Аннотация

Венооокклюзионная болезнь легких (ВБЛ) — редкое заболевание, которое верифицируют патоморфологически или при обнаружении мутации в гене EIF2AK4. Клиническое подозрение основано на совокупности данных, включающих специфический паттерн изменений в легких на мультиспиральных компьютерных томограммах (МСКТ) легких, гипоксемию, низкую диффузионную способность легких (DLCO), извращенный ответ на специфическую терапию легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Быстрое течение ВБЛ с высокой летальностью определяет значимость своевременной диагностики и постановки в лист ожидания на трансплантацию легких.

В статье представлен клинический случай пациентки с ЛАГ, имеющей крайне низкую диффузионную способность легких по монооксиду углерода (DLCO), верифицированную мутацию в гене EIF2AK4, положительный вазореактивный тест (ВРТ) с клиническим ответом на терапию блокаторами кальциевых каналов (БКК) в дебюте заболевания. Утрата положительного ВРТ в сочетании с клиническим ухудшением течения ЛАГ стала показанием для последовательной комбинированной ЛАГ-специфической терапии, эскалация которой привела к манифестации ВБЛ в виде тяжелой десатурации, рецидивирующих синкопальных эпизодов и отека легких. Сочетание низкой DLCO и извращенного ответа на ЛАГ-специфическую терапию у пациентов с ИЛАГ должно насторожить практикующих врачей в отношении ВБЛ. Осторожное наращивание объема терапии при тщательном мониторинговании состояния пациента, выполнении МСКТ органов грудной клетки в сочетании с генетическим подтверждением диагноза могут улучшить раннюю диагностику ВБЛ, а также способствовать своевременной постановке в лист ожидания на трансплантацию легких.

Ключевые слова: идиопатическая легочная артериальная гипертензия, вазореактивность, венооокклюзионная болезнь легких, генетика.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке

Конфликт интересов. Не заявлен.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022 г.)

Для цитирования: Андреева Е.М., Гончарова Н.С., Лапшин К.Б., Костарева А.А., Алексеева Д.В., Березина А.В., Злобина И.С., Рыжков А.В., Сокольников П.С., Зайцев В.В., Моисеева О.М. Клинический случай положительного вазореактивного теста у пациентки с генетически подтвержденной венооокклюзионной болезнью легких. Системные гипертензии. 2023;20(2):45-52. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-2-45-52>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 31.01.2023

Рецензия получена/ Revision Received: 25.05.2023

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 29.05.2023

Информация об авторах:

Автор, ответственный за переписку: Елизавета Михайловна Андреева, Лаборант-исследователь НИЛ нейромодуляции, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург 197341, Российская Федерация, e-mail: elizaa.andreeva@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6081-1559

Наталья Сергеевна Гончарова, к.м.н., Старший научный сотрудник НИЛ кардиомиопатии, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-6954-7096

Кирилл Борисович Лапшин, заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-7337-0972

Анна Александровна Костарева, д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-9349-6257

Дарья Владимировна Алексеева, к.м.н., ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-9528-9377

Аэлита Валерьевна Березина, к.м.н., научный сотрудник НИЛ кардиопульмонального тестирования, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-5770-3845

Ирина Сергеевна Злобина, врач-кардиолог, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-1161-4430

Антон Владимирович Рыжков, заведующий отделением магнитно-резонансной томографии, врач-рентгенолог, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-5226-1104

Полина Сергеевна Сокольников, врач клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-7833-7840

Вадим Витальевич Зайцев, врач-кардиолог, ассистент кафедры кардиологии Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-1905-2575

Ольга Михайловна Моисеева, д.м.н., профессор, директор Института сердца и сосудов, руководитель и главный научный сотрудник отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-7817-3847

Positive vasoreactive response in patients with genetically confirmed pulmonary veno-occlusive disease: case report

*Elizaveta M. Andreeva, Natalya S. Goncharova, Kirill B. Lapshin, Anna A. Kostareva, Darya V. Alekseeva, Aelita V. Berezina, Irina S. Zlobina, Anton V. Ryzhkov, Polina S. Sokolnikova, Vadim V. Zaitsev, Olga M. Moiseeva

Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratova street, St. Petersburg 197341, Russian Federation

Abstract

Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) is verified by identifying typical pathological changes in lungs or mutation in the EIF2AK4 gene. Clinical suspicion is based on combination of specific pulmonary pattern on computed tomography scan, hypoxemia with low diffusing lung capacity (DLCO) and inadequate response to specific therapy of pulmonary arterial hypertension (PAH). The rapid course of PVOD with high mortality determines the importance of early diagnosis and lung transplantation referral.

We present an unusual clinical case of 40-year-old woman with expected idiopathic PAH and extremely low DLCO with verified EIF2AK4 gene mutation, who demonstrated a positive vasoreactive test (VRT) and clinical response to calcium channel blockers therapy at the onset of the disease. The loss of positive VRT and subsequent PAH specific therapy escalation resulted in PVOD manifestation with severe desaturation, recurrent syncope and pulmonary edema. The combination of low DLCO and inadequate response to PAH therapy in idiopathic PAH patient should be of a paramount awareness of PVOD. Careful PAH therapy escalation with meticulous follow-up, pulmonary multispiral CT and genetic testing could improve early PVOD diagnostics and lung transplantation referral.

Key words: idiopathic pulmonary arterial hypertension, vasoreactivity, veno-occlusive pulmonary disease, genetics.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest and funding for the article. The authors declare that there is not conflict of interest.

Founding source. The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated April 20, 2022)

For citation: Elizaveta M. Andreeva, Natalya S. Goncharova, Kirill B. Lapshin, Anna A. Kostareva, Darya V. Alekseeva, Aelita V. Berezina, Irina S. Zlobina, Anton V. Ryzhkov, Polina S. Sokolnikova, Vadim V. Zaitsev, Olga M. Moiseeva. Positive vasoreactive response in patients with genetically confirmed pulmonary veno-occlusive disease: case report. Systemic Hypertension. 2023;20(2):45-52 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-2-45-52>

Information about authors:

***Corresponding author: Elizaveta M. Andreeva**, Laboratory assistant at the Research Laboratory of Neuromodulation, Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratova street, St. Petersburg 197341, Russian Federation, e-mail: elizaa.andreeva@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6081-1559

Natalya S. Goncharova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Laboratory for Cardiomyopathy, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-6954-7096

Kirill B. Lapshin, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with intensive care and intensive care units, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-7337-0972

Anna A. Kostareva, Dr. of Sci. (Med.), Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9349-6257

Darya V. Alekseeva, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-9528-9377

Aelita V. Berezina, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Research Laboratory for Cardiopulmonary Testing, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-5770-3845

Irina S. Zlobina, cardiologist, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-1161-4430

Anton V. Ryzhkov, Head of the Department of Magnetic Resonance Imaging, radiologist, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-5226-1104

Polina S. Sokolnikova, doctor of clinical laboratory science, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-7833-7840

Vadim V. Zaitsev, cardiologist, assistant of the Department of Cardiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-1905-2575

Olga M. Moiseeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Heart and Vessels, Head and Chief Researcher of the Department of Non-Coronary Heart Diseases, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-7817-3847

Введение

Веноокклюзионная болезнь легких (ВБЛ) является редким заболеванием, с распространенностью 1-2 случаев на 10 миллионов человек, которое рассматривается как подгруппа легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в силу сходной клинической картины, несмотря на вовлечение в патологический процесс преимущественно легочных венул. При этом смертность в течение одного года с момента постановки диагноза составляет 72% и почти 100% в течение двух лет [1]. На ВБЛ приходится от 3 до 12% ранее диагностированных случаев идиопатической легочной артериальной гипертензии (ИЛАГ) [2]. Существуют генетически-обусловленные наследственные и спорадические формы ВБЛ. У пациентов с генетически-обусловленной наследственной ВБЛ обнаруживаются биаллельные мутации в гене эукариотического фактора инициации трансляции 2-альфа-киназы 4 типа (EIF2AK4). К дополнительным факторам риска возникновения ВБЛ относятся: химиотерапевтические препараты (митомидин С), воздействие органических растворителей (трихлорэтилен), системные заболевания соединительной ткани (системная склеродермия), ВИЧ-инфекция [3-4].

Клиническое подозрение на ВБЛ основано на совокупности данных, включающих сочетание ряда специфических признаков при проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, гипоксемию с низкой диффузионной способностью легких (DLCO), отсутствии прогнозируемого ответа на специфическую терапию ЛАГ, наличие факторов риска, к которым также можно отнести мужской пол и курение. Быстрое течение ВБЛ с высокой летальностью определяет значимость своевременной диагностики и определения времени постановки в лист ожидания на трансплантацию легких.

Цель и задачи

Представить клинический случай пациентки 40 лет с верифицированной мутацией в гене EIF2AK4, имевшей в дебюте заболевания положительный вазореактивный тест (ВРТ) и положительный клинический ответ на терапию блокаторами кальциевых каналов.

Материалы и методы

Пациентка С., 40 лет, с анамнезом прогрессирующей одышки на протяжении 3 месяцев и расчетным систолическим давлением в легочной артерии 85 мм рт. ст., госпитализирована в декабре 2017 года для верификации диагноза ЛАГ. При обследовании отсутствовали клинические и инструментальные признаки правожелудочковой хронической сердечной недостаточности (ХСН), сократитель-

ная способность миокарда правого желудочка по данным эхокардиографического (ЭХОКГ) исследования была сохранена: пиковая систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE) 19 мм и концентрация N-терминального фрагмента натрийуретического мозгового пропептида (NT-proBNP) в сыворотке крови не превышала референсные значения. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, патология левых камер сердца и легких, ЛАГ-ассоциированные заболевания и состояния были исключены в процессе обследования. Наследственный анамнез по ЛАГ не отягощен, вредных привычек пациентка не имела, контакт с органическими растворителями, приемом токсинов и лекарственных препаратов, ассоциированных с развитием ЛАГ отрицала. Дистанция в тесте шести минутной ходьбы (Т6МХ) составила 370 м, что соответствовало III функциональному классу (ФК) ЛАГ (ВОЗ). Обращала внимание выраженная десатурация больной в процессе выполнения теста с 96% до 80%. На рентгенограмме органов грудной клетки были выявлены признаки лёгочной гипертензии (ЛГ): расширение дуги лёгочной артерии и правой нижней ветви лёгочной артерии, при этом значимых изменений со стороны паренхимы легких выявлено не было (рис. 1), по данным многосрезовой компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ) отмечалось диффузное снижение пневматизации легочной паренхимы с обеих сторон за счёт множественных центрилобулярных очагов по типу «матового стекла», а также определялись признаки ЛГ в виде расширения ствола лёгочной артерии до 37 мм и увеличения правого желудочка (рис. 2)



Рисунок 1. Рентгенограмма лёгких, прямая проекция. Признаки ЛГ: расширение дуги лёгочной артерии (стрелка), расширение правой нижней ветви лёгочной артерии (двойная стрелка)
Figure 1. Chest radiography, antero-posterior projection. Signs of pulmonary hypertension: dilation of the pulmonary artery arch (arrow), dilation of the right lower branch of the pulmonary artery (double arrow)

По данным комплексной оценки функции легких регистрировалась низкая DLCO 28% при отсутствии признаков рестрикции или обструкции (общая емкость легких 119%, объем форсированного выдоха в 1 секунду 106%). По данным катетеризации правых камер сердца (КПКС) подтвержден прекапиллярный характер ЛГ: среднее давление в легочной артерии (срДЛА) 42 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) 4,8 Ед. Вуда, давление заклинивания легочной артерии 4 мм рт. ст., сердечный индекс 3,83 л/мин/м²; давление в правом предсердии 4 мм рт. ст., сатурация смешанной венозной крови 76,8%. Учитывая предполагаемый диагноз ИЛАГ III ФК, выполнялся ВРТ с илопростом, результаты которого имели критерии положительного ответа (табл. 1). Установленный диагноз ИЛАГ 3 ФК с положительным ВРТ послужил основанием для старта терапии амлодипином с достижением дозировки 10 мг/сут (табл. 2). Последующая титрация прекращена вследствие возникновения периферических отеков и отсутствия дальнейшего улучшения толерантности к физической нагрузке. Через 3 месяца на фоне терапии блокаторами кальциевых каналов отмечалось снижение ФК ХСН до 2-го, дистанция в Т6МХ увеличилась до 521 м. Однако сохранялась десатурация при физической нагрузке до 80%,

NT-proBNP в сыворотке крови оставался стабильно низким (56 пг/мл). По данным ЭХОКГ отсутствовала дилатация правого желудочка и соотношение правого желудочка к левому желудочку составляло 0,8. По данным КПКС отмечалось снижение срДЛА по сравнению с исходным (42 мм рт. ст.) и сохранялся положительный ВРТ: срДЛА 36→26 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии 6 мм рт. ст., сердечный индекс 3,1 л/мин/м². При кардиореспираторном тестировании показатели имели менее благоприятный характер: пиковое потребление кислорода было снижено 13,3 мл/кг/м², а вентиляционный эквивалент по диоксиду углероду был значительно повышен – 53, что объясняли низкой DLCO. Тем не менее, учитывая повышение толерантности к физической нагрузке, благоприятный паттерн гемодинамики, нормальный уровень NT-proBNP и отсутствие дилатации правых камер сердца, терапия амлодипином была продолжена (табл. 2).

Однако уже через 12 месяцев после старта терапии амлодипином, у пациентки появились пресинкопальные состояния, синусовая тахикардия, выросла одышка. При этом признаки правожелудочковой ХСН по-прежнему отсутствовали, сохранялась удовлетворительная сократительная способность правого желудочка: (TAPSE 25 см, систо-

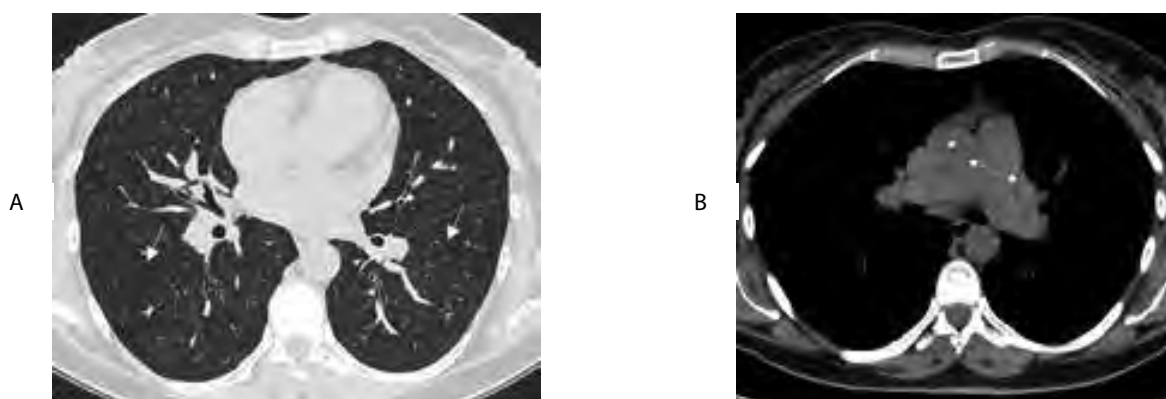


Рисунок 2. МСКТ органов грудной клетки, аксиальная проекция. А. Множественные центрилобулярные очаги по типу «матового стекла» с нечёткими контурами (стрелки). В. Расширение ствола лёгочной артерии (двойная стрелка) с преобладание диаметра ствола лёгочной артерии над диаметром восходящей аорты (звёздочка)

Figure 2. Chest computer tomography, axial sections. A. Multiple centrilobular foci of the “ground-glass opacity” type with fuzzy contours (arrows). B. Enlarged pulmonary artery trunk diameter (double arrow) and pulmonary artery trunk-to-aorta ratio (star)

Таблица 1. Данные катетеризации правых камер сердца за период наблюдения за пациенткой

Table 1. Follow-up right heart catheterization data

Параметры	12.2017	Илопрост	04.2019	Илопрост	03.2021
СДЛА/срДЛА/ ДДЛА, мм рт. ст.	63/42/27	48/28/18	61/40/24	52/34/20	85/63/48
ЛСС ед. Вуда	4,76	3,5	7,5	6,4	15,5
ДЗЛК, мм рт. ст.	4	2	8	2	5
ДПП, мм рт. ст.	4	3	1	1	6
СИ л/мин/м ²	3,8	4,1	2,4	2,6	2,07
SaO ₂ , %	97,0	95,0	95,0	97,0	90,2
SvO ₂ , %	76,8	-	59,8	71,2	51,3
ВР ответ	положительный		отрицательный		Не выполнен

Примечание/Note: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (sPAP – Systolic pulmonary artery pressure); срДЛА – среднее давление в легочной артерии (mPAP – mean pulmonary artery pressure); ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии (dPAP – diastolic pulmonary artery pressure); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление (PVR – pulmonary vascular resistance); ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров (PAWP – pulmonary arterial wedge pressure); ДПП – давление в правом предсердии (RAP – right atrial pressure); СИ – сердечный индекс (CI – cardiac index); SaO₂ – сатурация артериальной крови (SaO₂ – arterial oxygen saturation); SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови (SvO₂ – mixed venous oxygen saturation); ВР – вазореактивный (VT – vasoreactivity test)

лическая скорость движения кольца трикуспидального клапана (TAVS) 12 см/с, фракция выброса 43% по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Кроме того, уровень NT-proBNP (99 пг/мл) оставался в пределах нормы. При инвазивной оценке гемодинамики регистрировалось нарастание срДЛА (40 мм рт. ст.), снижение сердечного индекса 2,28 л/мин/м² при низких значениях давления заклинивания легочной артерии (8 мм рт. ст.). ВРТ стал отрицательным (табл. 1), что в сочетании с низким пиковым потреблением кислорода (13,9 мл/мин/кг) и высоким вентилаторным эквивалентом (59,9) было расценено как ухудше-

ние течения ЛАГ и утрата положительного вазореактивного ответа (табл. 2). Иницирована терапия силденафилом (20 мг × 3 раза в сутки). Несмотря на смену терапии, увеличения физической работоспособности и регресса симптомов не наблюдалось, в связи с чем осуществлена попытка переключения на риоцигуат. Однако при достижении дозы риоцигуата 6 мг/сутки у пациентки значительно выросла одышка и слабость. Препарат был отменен, возобновлена терапия силденафилом и добавлен мацитентан, что привело к увеличению переносимости физической нагрузки и отсутствию пресинкопальных эпизодов (рис. 3).

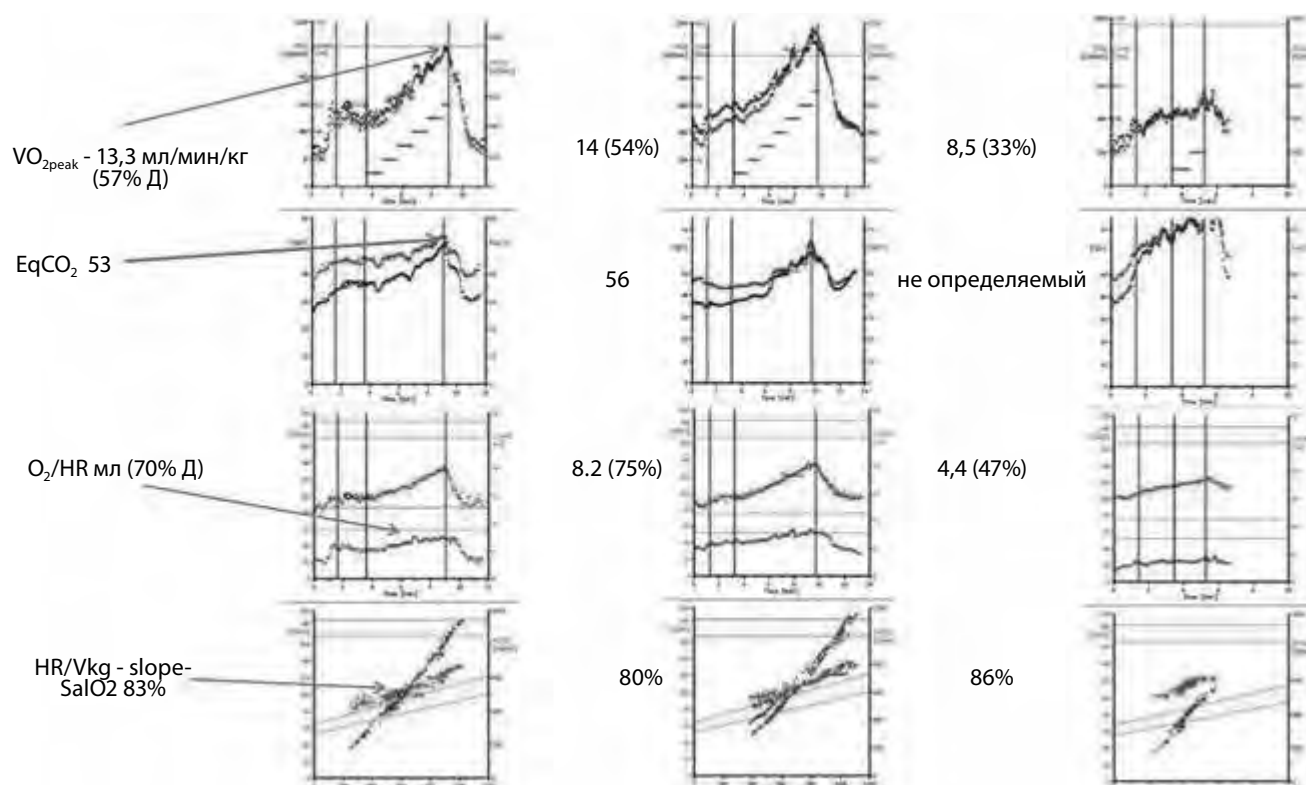


Рисунок 3. Динамика основных показателей кардиореспираторного тестирования

Figure 3. Cardiopulmonary exercise testing data

Примечание/Note: Примечание: VO₂peak – пиковое потребление кислорода (peak oxygen uptake); EqCO₂ – вентиляторный эквивалент по диоксиду углерода (ventilatory equivalent for carbon dioxide); O₂/HR – кислородный пульс (oxygen pulse); HR/Vkg-slope – наклон отношения потребления кислорода к минутной вентиляции при физической нагрузке (the slope is the ratio of oxygen consumption to minute ventilation during exercise)

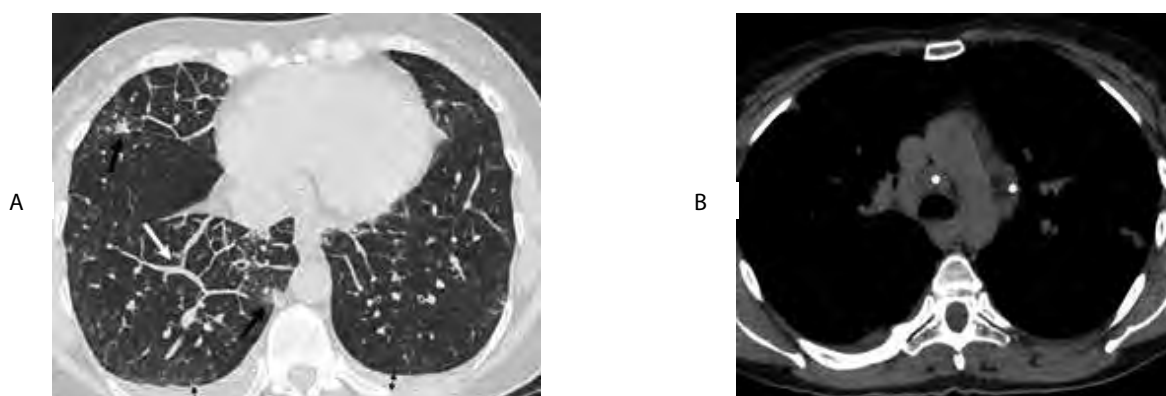


Рисунок 4. МСКТ органов грудной клетки, аксиальные срезы. А. Полисегментарные инфильтративные изменения (чёрные стрелки), выраженное утолщение междольковых перегородок (белая стрелка), двусторонний гидроторакс (двойные стрелки). В. Увеличенные внутригрудные лимфоузлы (звёздочки)

Figure 4. Chest computer tomography, axial sections. A. Polysegmental infiltrative changes (black arrows), severe thickening of the interlobular septa (white arrow), bilateral hydrothorax (double arrows). B. Enlarged intrathoracic lymph nodes (stars)

С осени 2020 года на фоне терапии силденафилом и мацитентаном дистанция в Т6МХ составила 510 м, снизилось пиковое потребление кислорода 12,5 л/мин/кг и увеличился вентиляторный эквивалент – 61. По данным МРТ сердца базальный размер правого желудочка составлял 45 мм, правого предсердия – 47 мм, фракция выброса правого желудочка снизилась до 37%. К терапии добавлен селексиаг, доза оттитрована до 1600 мкг/сутки. На фоне трехкомпонентной ЛАГ-специфической терапии пациентка субъективно отметила увеличение переносимости физической нагрузки. С учетом эпидемиологической ситуации возможности проведения визитов пациентки с выполнением нагрузочных тестов в период 2020 года были существенно ограничены.

В декабре 2020 года пациентка перенесла SARS-CoV-2-ассоциированную пневмонию среднетяжелого течения с 25% поражением легких (рис. 4) и десатурацией до 76%. На фоне полисегментарных инфильтративных изменений в легких впервые выявлены интерстициальные изменения в виде выраженного утолщения междольковых перегородок, отмечено появление двустороннего гидроторакса небольшого объема и увеличение внутригрудных лимфоузлов. При госпитализации пациентка получала стандартную терапию (низкомолекулярный гепарин, азитромицин, гидроксихлорохин, преднизолон) с быстрым регрессом инфильтративных изменений в легких по данным МСКТ органов грудной клетки. Выписана с сатурацией кислорода по данным пульсоксиметрии 96% на фоне трехкомпонентной ЛАГ-терапии (силденафил 20 мг × 3 раза в сутки, мацитентан 10 мг/сутки, селексиаг 800 мкг × 2/сутки), антикоагулянтной терапии (апиксабан 2,5 мг × 2 раза в сутки) и диуретической терапии (торасемид 2,5 мг/сутки, спиронолактон 25 мг/сутки).

Тем не менее, через 2 месяца после перенесенной пневмонии пациентка отметила прогрессирование одышки, нарастание общей слабости. Впервые было зарегистрировано повышение NT-proBNP до 827 пг/мл, и дилатация правого желудочка до 51 мм по данным ЭХОКГ. В рамках трехкомпонентной терапии (силденафил, мацитентан и селексиагом) была выбрана стратегия наращивания дозировки селексиага (до 1400 мкг × 2 раза в сутки) с увеличением дозы торасемида (до 7,5 мг/сутки). Однако к моменту достижения дозировки селексиага 2800 мкг/сутки отмечалось нарастание одышки при минимальной физической нагрузке,

появились рецидивирующие синкопальные состояния, в связи с чем в марте 2021 года больная была экстренно госпитализирована в НМИЦ им. В.А. Алмазова. При поступлении регистрировалась синусовая тахикардия (105 уд/мин), гипотензия (100/60 мм рт. ст.), десатурация в покое до 66%. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки отмечалось умеренное усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента, расширение корней легких за счет магистральных ветвей легочной артерии, линии Керли (рис. 5). С помощью вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких исключена тромбоэмболия легочной артерии, по данным МСКТ отсутствовали признаки пневмонической инфильтрации, но сохранялись множественные двусторонние центрилобулярные очаги по типу «матового стекла», подчеркнутость междольковых септ (выраженная в меньшей степени, чем на фоне пневмонии). Отмечался полный регресс гидроторакса и появление малого гидро-



Рисунок 5. Рентгенограмма лёгких, прямая проекция. Признаки ЛГ: расширение дуги лёгочной артерии (звёздочка), расширение правой нижней ветви лёгочной артерии (двойная стрелка). Линии Керли – признак венозного застоя, обусловленный отёком и утолщением междольковых перегородок (стрелки)
Figure 5. Chest computer tomography, antero-posterior projection. Signs of pulmonary hypertension: dilation of the pulmonary artery arch (star), dilation of the right lower branch of the pulmonary artery (double arrow). Curley lines: a sign of venous congestion caused by edema and thickening of the interlobular septa (arrows)



Рисунок 6. МСКТ органов грудной клетки, аксиальные срезы. А. Утолщение междольковых перегородок (белая стрелка), центрилобулярные очаги по типу «матового стекла» (чёрные стрелки). В. Малый гидроперикард (двойная стрелка)
Figure 6. Chest computer tomography, axial sections. A. Thickening of the interlobular septa (white arrow), centrilobular foci of the «ground-glass opacity» type (black arrows). B. Small hydropericardium (double arrow)

перикарда (рис. 6), сохранялось без динамики увеличение внутригрудных лимфоузлов за счет отека.

По данным ЭХОКГ регистрировалось нарастание дисфункции правого желудочка (TAPSE 17 мм, TAVS 9 см/с), уровень NT-proBNP достиг 2800 пг/мл. По данным комплексной оценке функции дыхания отсутствовали признаки рестрикции и обструкции, сохранялась низкая DLCO (27,3%). На основании сочетания ухудшения течения ЛАГ с нарастанием гипоксемии, МСКТ-признаков отека легких на фоне эскалации ЛАГ-терапии и крайне низкого DLCO была заподозрена ВБЛ. Отменен селекспаг, увеличена дозировка петлевых диуретиков, инициирована кислородотерапия с достижением сатурации кислорода 90%. На фоне терапии силденафилом и мацитентаном, диуретической и кислородной поддержки была выполнена КПКС, по данным которой отмечалось ухудшение показателей гемодинамики по сравнению с исходными данными от 2017 года (табл. 1.)

При выполнении генетического исследования методом секвенирования нового поколения с применением целевой панели обогащения на приборе Illumina MiSeq были исследованы гены, ассоциированные с развитием широкого спектра наследственных заболеваний. Выявлены два варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене EIF2AK4 (chr15:40293231, rs774494999, NM_001013703.4:c.C2965T:p.Arg989Trp) и (chr15:40324379, rs372637398, NM_001013703.4:c.C4669T:p.Arg1557Ter), которые являются вероятной причиной ВБЛ. Пациентка консультирована по каналу Телемедицины в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. Ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, включена в лист ожидания на трансплантацию легких. В данный момент жива, получает ЛАГ-специфическую (силденафил 20 мг × 3 раза в сутки и мацитентан 10 мг/сутки), комбинированную диуретическую терапию и постоянную кислородную поддержку.

Обсуждение

ВБЛ и легочный капиллярный гемангиоматоз имеют общие факторы риска, генетическую основу и клиническую симптоматику, поэтому рассматриваются как единое патологическое состояние, принадлежащее к I группе ЛГ, а именно ЛАГ с признаками вовлечения вен/капилляров [6]. Процесс ремоделирования затрагивает как артериолы, так и септальные вены, и предсептальные венулы. ВБЛ может манифестировать в различном возрасте, от детского до 70 лет. Первый пик манифестации приходится на возраст 20-30 лет с одинаковой частотой встречаемости среди женщин и мужчин и, вероятно, является генетически обусловленным, второй пик – на 60-70 лет, чаще поражает мужчин и ассоциирован с ВИЧ-инфекцией, системной склеродермией, а также с курением, контактом с органическими растворителями (в частности, трихлорэтиленом), курсами химиотерапии (митомин С, циклофосфамид) [2,5-6]. В силу крайне редкой встречаемости ВБЛ, рандомизированные клинические исследования среди данной категории пациентов отсутствуют, а выводы о способах диагностики и эффективности лечения основаны на сериях клинических случаев и подгруппового анализа данных из крупных регистров ЛАГ.

Диагноз ВБЛ верифицируют с помощью генетического (IC класс рекомендаций) или патоморфологического исследования. Поскольку биопсия легких сопряжена с высоким риском легочных кровотечений и не рекомендована с целью диагностики (III класс рекомендаций), генетическое тестирование представляется более предпочтительным [6].

Неблагоприятный прогноз ВБЛ и возможность тяжелого лекарственно-индуцированного отека легких при использовании ЛАГ-специфической терапии диктуют необходимость ранней диагностики заболевания с целью ранней постановки

Таблица 2. Стратификация риска в динамике

Table 2. Risk stratification in dynamics

	2017	Через 3 мес.	2018	10.2020	3.2021
Признаки ПЖ ХСН	нет	нет	нет	нет	да
Прогрессирование	быстрое	медленное	быстрое	медленное	быстрое
Синкопы	нет	нет	пресинкопы	нет	да
Т6МХ, м	370	521	420	510	-
ФК (ВОЗ)	III	II	III	II	IV
VO ₂ peak (%Д), мл/кг/мин	-	13,3 (57%)	13,9 (54%)	12,5	-
EqCO ₂	-	53	59,9	61	-
NT-pro BNP, пг/мл	126	56	99	40	2808
Выпот	нет	нет	нет	нет	да
S ПП, мм ²	14	13	15	13,2	21
ДПП, мм рт. ст.	4	4	1	-	6
СИ, л/мин/м ²	4,1	3,1	2,28	-	2,07
SvO ₂ , %	76,8	71,5	59,8	-	51,3
ESC/ERS 2015	1,44 (HP)	1,09 (HP)	1,73 (PP)	1,00 (HP)	2,6 (BP)
REVEAL 2.0	7	4	6	5	14
Терапия	Амлодипин	Амлодипин	Силденафил → Риоцигуат → Силденафил + Мацитентан	Силденафил Мацитентан Селексипаг	Силденафил+ Мацитентан+ O ₂ +Диуретики

Примечание/Note: HP – низкий риск – белый (LR – low risk – white); PP – промежуточный риск – серый (IR – intermediate risk – gray); BP – высокий риск – темно-серый (HR – high risk – dark gray). ПЖ ХСН – правожелудочковая сердечная недостаточность (RV HF – right ventricular heart failure), Т6МХ – тест шестиминутной ходьбы (6MWD – 6-minute walking distance), ФК – функциональный класс (WHO-FC – World Health Organization functional class), %Д — процент от должного; VO₂ peak – пиковое потребление кислорода (VO₂ peak – peak oxygen consumption), EqCO₂ – вентиляторный эквивалент по диоксиду углероду (EqCO₂ – carbon dioxide ventilator equivalent), NT-proBNP – N-терминальный фрагмент натрийуретического мозгового пропептида (NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide), S ПП – площадь правого предсердия (RAA – right atrial area), ДПП – давление в правом предсердии (RAP – right atrium pressure), СИ – сердечный индекс (CI – cardiac index), SvO₂ – смешанная венозная сатурация (SvO₂ – mixed venous saturation)

ки пациента в лист ожидания на трансплантацию легких, как единственной стратегии, влияющей на прогноз [7].

Существует ряд клиничко-инструментальных особенностей, способных привлечь внимание и усилить настороженность в отношении ВБЛ, среди них совокупность КТ-признаков, DLCO, особенности течения заболевания.

Для ВБЛ характерно сочетание ряда признаков, выявляемых при МСКТ органов грудной клетки. В лёгочной паренхиме визуализируются зоны снижения воздушности по типу «матового стекла». Они могут быть как диффузные, распространяющиеся на все лёгкие, так и относительно локальные. Размеры их могут варьировать от центрилобулярных очагов диаметром 2–4 мм до крупных сливных зон. Также характерно утолщение междольковых септ за счёт отёка, увеличение внутригрудных лимфатических узлов, появление гидроторакса [8]. Совокупность данных КТ-признаков у пациента с ЛГ позволяет заподозрить ВБЛ. При комплексной оценке внешнего дыхания у пациентов с ВБЛ отсутствуют рестриктивные и обструктивные нарушения, однако характерна крайне низкая DLCO (менее 34%) по сравнению с ИЛАГ [8], что является не только признаком ВБЛ, но и критерием неблагоприятного прогноза течения ЛАГ согласно шкале риска летальности REVEAL, REVEAL 2.0 [9–10]. Низкая DLCO, вероятно, ассоциирована с большим снижением объема капиллярной крови и тяжелыми нарушениями мембранной диффузии в результате пролиферации капилляров и интерстициального отека [3,8].

Основным способом лечения пациентов с ВБЛ является трансплантация легких. В ожидании трансплантации, при необходимости, может быть индивидуально рассмотрено назначение ЛАГ-специфической терапии (ПбС класс рекомендаций). При этом данные пациенты должны наблюдаться в центрах с большим опытом лечения ЛГ и быть осведомлены о всех рисках лечения [6].

Необходимо понимать, что использование вазодилататоров малого круга кровообращения у пациентов с ВБЛ ассоциировано с риском развития лекарственно-индуцированного отека легких. Это затрудняет выбор и титрацию препаратов, требует индивидуализированного подхода, тем не менее применение ЛАГ-специфической терапии не запрещено рекомендациями. В литературе описаны случаи успешного применения антагонистов эндотелиновых рецепторов [11], ингаляционного илоprostа [12], ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (силденафил) [13] у пациентов с подтвержденной ВБЛ, находящихся в листе ожидания трансплантации легких. В связи с чем эксперты рекомен-

дуют тщательный мониторинг и осторожность при рассмотрении вопроса о начале и эскалации ЛАГ-специфической терапии [6].

Таким образом, пациенты с ИЛАГ с низкой DLCO и десатурацией требуют осторожной титрации ЛАГ-специфической терапии и тщательного динамического наблюдения. При этом отсутствие ответа на ЛАГ-специфическую терапию или ухудшение течения ЛАГ при наращивании объемов должно усиливать настороженность в отношении ВБЛ. При наличии подозрения на ВБЛ по данным клиничко-инструментального обследования следует выполнять генетическое обследование пациентов, что может способствовать ранней постановке пациента в лист ожидания на трансплантацию легких и снижению летальности.

Заключение

Данный клинический случай представляет собой необычное течение ВБЛ с наличием положительного ВРТ и эффекта от терапии блокаторами кальциевых каналов в дебюте заболевания, ухудшением течения ЛАГ после перенесенной SARS-CoV-2-ассоциированной полисегментарной пневмонии и увеличения объема ЛАГ-препаратов с манифестацией ВБЛ в виде десатурации, появления интерстициального отека легких и увеличения внутригрудных лимфоузлов за счет отека легких по данным МСКТ органов грудной клетки. Безусловно наличие крайне низкой DLCO заставляли исходно думать о нетипичном варианте ИЛАГ. Однако положительный ВРТ с илопростом и положительный первоначальный ответ на терапию блокаторами кальциевых каналов делал трактовку диагноза пациентки крайне затруднительной.

Основные послания:

- пациенты с ИЛАГ с низкой DLCO (< 50%) легких и гипоксемией требуют тщательного динамического наблюдения при эскалации ЛАГ-специфической терапии;
- отсутствие ответа на ЛАГ-специфическую терапию или ухудшения течения ЛАГ у пациентов с ИЛАГ при наращивании объемов/дозировок ЛАГ-специфических препаратов усиливает настороженность в отношении ВБЛ;
- генетическое обследование пациентов с подозрением на ВБЛ по данным клиничко-инструментального обследования рекомендуется (IC) с целью ранней постановки пациента в лист ожидания на трансплантацию легких.

Список литературы:

1. Holcomb BW Jr, Loyd JE, Ely EW, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest*. 2000 Dec;118(6):1671–9. <https://doi.org/10.1378/chest.674.487>
2. Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2016 May;47(5):1518–34. <https://doi.org/10.1183/13993003.00026-2016>
3. Montani D, Girerd B, Jais X, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med*. 2017 Feb;5(2):125–134. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30438-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30438-6)
4. Balko R, Edriss H, Nugent K, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: An important consideration in patients with pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2017 Nov;132:203–209. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.015>
5. Certain MC, Chaumais MC, Jais X, et al. Characteristics and Long-term Outcomes of Pulmonary Venocclusive Disease Induced by Mitomycin C. *Chest*. 2021 Mar;159(3):1197–1207. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.238>
6. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Oct 11;43(38):3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
7. Wille KM, Sharma NS, Kulkarni T, et al. Characteristics of patients with pulmonary venoocclusive disease awaiting transplantation. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Nov;11(9):1411–8. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201408-3540C>
8. Ogawa A, Takahashi Y, Matsubara H. Clinical prediction score for identifying patients with pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis. *J Cardiol*. 2018 Sep;72(3):255–260. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2018.02.009>
9. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012;141(2):354–62. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0676>
10. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the reveal risk score calculator 2.0 and comparison with esc/ers-based risk assessment strategies. *Chest*. 2019;156(2):323–337. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.004>
11. Koyama M, Yano T, Kikuchi K, et al. Favorable response to an endothelin receptor antagonist in mitomycin-induced pulmonary veno-occlusive disease with pulmonary capillary hemangiomatosis. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 1;212:245–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.118>
12. Hoeper MM, Eschenbruch C, Zink-Wohlfart C, et al. Effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in pulmonary veno-occlusive disease. *Respir Med*. 1999 Jan;93(1):62–4. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(99\)90079-3](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(99)90079-3)
13. Barreto AC, Franchi SM, Castro CR, et al. One-year follow-up of the effects of sildenafil on pulmonary arterial hypertension and veno-occlusive disease. *Braz J Med Biol Res*. 2005 Feb;38(2):185–95. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2005000200006>