

DOI: 10.56871/4512.2022.32.95.002
УДК 616.24-004+616.61-008.64-07-08+614.8.027.1+615.2

НОРМОТЕНЗИВНЫЙ СКЛЕРОДЕРМИЧЕСКИЙ ПОЧЕЧНЫЙ КРИЗ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

© Яна Эдуардовна Булавко, Евгений Владимирович Тимофеев,
Камаль Джасер Юнус Алкак

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург,
Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Яна Эдуардовна Булавко — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней.
E-mail: yana.bulavko@mail.ru

Поступила: 19.05.2022

Одобрена: 14.06.2022

Принята к печати: 30.06.2022

РЕЗЮМЕ. Одним из высоклетальных осложнений системной склеродермии (ССД) является склеродермический почечный криз (СПК). Классические проявления данного состояния включают в себя внезапное злокачественное повышение артериального давления (АД) и прогрессирующую почечную недостаточность на фоне аутоиммунного поражения эндотелия сосудов почек. Особым случаем острого поражения почек при ССД является нормотензивный склеродермический почечный криз (НСПК), частота возникновения которого не превышает 20% от всех случаев СПК. Однако при несвоевременной диагностике НСПК имеет крайне неблагоприятный прогноз (летальность более 60%, высокая потребность больных в хроническом гемодиализе и трансплантации почки). Несмотря на прогрессирующую почечную недостаточность, АД остается в пределах нормы, что затрудняет своевременную диагностику данного осложнения. Известно, что одним из предрасполагающих факторов развития НСПК является длительный прием высоких доз глюкокортикостероидов. Для коррекции этого состояния используют стратегии лечения, разработанные для классического СПК. Поддержание оптимального АД, назначение нефропротективных препаратов, заместительная почечная терапия в случае необходимости. В статье представлен клинический случай острого поражения почек у больной, страдающей ССД с поражением легких и печени, на фоне терапии глюкокортикостероидами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: системная склеродермия; факторы риска; нормотензивный склеродермический почечный криз; глюкокортикостероиды; легочная гипертензия.

NORMOTENSIVE SCLERODERMA RENAL CRISIS: CLINICAL CHALLENGES IN DIAGNOSIS AND MANAGEMENT (A CLINICAL CASE)

© Iana E. Bulavko, Eugene V. Timofeev, Kamal D. Y. Alkak

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Iana E. Bulavko — Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases.
E-mail: yana.bulavko@mail.ru

Received: 19.05.2022

Revised: 14.06.2022

Accepted: 30.06.2022

ABSTRACT. One of the highly lethal complications of systemic sclerosis (SSc) is a scleroderma renal crisis (SRC). The classic manifestations of this condition include a sudden malignant increase in blood pressure (BP) and progressive renal failure along with autoimmune damage of the renal vascular endothelium. A special case of acute kidney injury in SSc is normotensive scleroderma renal crisis (NSRC). The frequency of this complication does not exceed 20% of all cases of SKC with a limited form of SSc, but NSRC has an extremely poor prognosis (mortality rate of more than 60%, the increasing need for patients in chronic hemodialysis, kidney transplantation). Despite progressive renal failure, BP remains within the normal range, which makes it difficult to diagnose this complication in due time. It is known that one of the risk factors for the development of NSRC is long-term use of high doses of glucocorticosteroids. To correct this condition, treatment strategies developed for classical SRC are used. maintaining optimal blood pressure, prescribing nephroprotective drugs. Renal replacement therapy if necessary. The article presents a clinical case of acute kidney injury in a patient suffering from SSc with lung and liver damage during glucocorticosteroid therapy.

KEY WORDS: systemic sclerosis; risk factors; normotensive scleroderma renal crisis; glucocorticosteroids; pulmonary hypertension.

ВВЕДЕНИЕ

Склеродермический почечный криз (СПК) представляет собой жизнеугрожающее осложнение системной склеродермии (ССД) с уровнем летальности, достигающим 50%. Наиболее типичные проявления данного осложнения включают в себя внезапное злокачественное повышение артериального давления (АД) и прогрессирующую почечную недостаточность на фоне аутоиммунного поражения эндотелия сосудов почек [5, 7, 9–11]. Патогенетические механизмы СПК в настоящее время раскрыты не до конца. Известно, что основная роль отводится аутоиммунному механизму. Повреждение эндотелия аутоантителами приводит к истончению и замещению капилляров клубочков соединительнотканными компонентами. Изменение сосудистой стенки ведет к усиленной агрегации тромбоцитов, образованию микротромбов (тромботическая микроангиопатия) и ишемии ткани. Помимо структурных изменений отмечается периодический вазоспазм (почечный синдром Рейно), который усугубляет гипоперфузию, способствует высвобождению ренина и гиперплазии юкстагломерулярного аппарата. Высокие концентрации ренина в крови приводят к усилению спазма почечных артерий и к еще большей ишемизации [3, 8, 19]. Среди факторов, повышающих риск развития СПК, наиболее часто выделяют женский пол, наличие антител к РНК-полимеразе III (anti-RNAP III), снижение диффузной способности легких менее 75%, предшествующую артериальную гипертензию (АГ) в анамнезе; протеинурию ≥ 300 мг/сут или ≥ 200 мг/л, длительный прием глюкокортикостероидов в больших дозах (> 15 мг/сут), тяжелое прогрессирующее склеродермическое поражение кожи, молодой

возраст дебюта ССД (от 30 до 50 лет), первые признаки поражения почек через 3–5 лет с момента дебюта ССД, носительство генов HLA-DRB1*0407 и HLA-DRB1*1304, полиморфизм гена АПФ [16].

Диагноз ставится на основании критериев, предложенных группой экспертов Консорциума по клиническим исследованиям СПК при склеродермии (2019) [11]. Обязательным критерием СПК является злокачественное, возможно впервые возникшее, повышение АД. При этом систолическое АД должно превышать 140 мм рт.ст. и/или диастолическое — 90 мм рт.ст. Увеличение систолического АД на 30 мм рт.ст. и более и/или диастолического АД на 20 мм рт.ст. и более также является диагностически значимым.

Среди дополнительных критериев достаточно как минимум одного:

- Острое почечное повреждение (ОПП) верифицируется при повышении сывороточного креатинина на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов или в 1,5 раза от нормальных значений в течение предшествующих 7 дней либо снижение темпов диуреза менее 0,5 мл/кг в час в течение 6 часов.
- Микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА) диагностируется при следующих признаках: появление ранее отсутствующей или ухудшение имеющейся анемии при исключении любых других причин, появление в периферической крови шистоцитов или других фрагментов эритроцитов, лабораторно подтвержденный гемолиз (повышение в крови лактатдегидрогеназы и/или ретикулоцитоз и/или снижение уровня гаптоглобина вплоть до полного его исчезновения), отрицательный прямой антиглобулиновый тест.

- Тромбоцитопения ниже $100 \times 10^9/\text{л}$.
- Поражение других органов (гипертоническая энцефалопатия и ретинопатия, острая сердечная недостаточность, перикардит).
- Гистологические характеристики поражения почек на фоне ССД, включающие: фибриновые тромбы, эндотелиальный отек преимущественно в мелких почечных артериях, ишемические изменения базальной мембраны клубочков в виде гломерулосклероза, гиперплазия юкстагломерулярного аппарата, расслоение сосудистой стенки по типу «луковой кожицы».

Особым случаем острого поражения почек при ССД является нормотензивный склеродермический почечный криз (НСПК), проявляющийся в виде внезапно возникшей прогрессирующей почечной недостаточности, но без развития АГ. Среди больных, у которых диагностирован СПК согласно описанным выше критериям, встречаемость НСПК варьирует в пределах 10–20% всех случаев СПК [7, 10]. НСПК ассоциирован с высокой летальностью (более 60%) и крайне неблагоприятным нефрологическим прогнозом в виде потребности в хроническом гемодиализе и/или трансплантации почек [10, 12]. Современные представления о механизмах развития склеродермической нефропатии и факторах риска СПК подробнее изложены в нашем обзоре [3]. Отмечено, что возникновению этого состояния чаще подвержены лица, имеющие антитела к топоизомеразе I (anti-Topo I), страдающие заболеваниями сердечно-сосудистой системы, по поводу которых принимают препараты с антигипертензивным эффектом, а также длительно принимающие глюкокортикостероиды [1, 10, 12].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На примере клинического случая продемонстрировать трудности диагностики и курации острого поражения почек при ССД на фоне терапии глюкокортикостероидами.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная Н., 73 года, длительно страдающая ССД, поступила в стационар в экстренном порядке с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, отеки нижних конечностей, увеличение в размерах живота, уменьшение количества мочи, трудности при проглатывании твердой пищи.

Со слов больной (медицинская документация не предоставлена), первые проявления ССД отмечены в возрасте около 20 лет в виде

синдрома Рейно. Какие-либо другие проявления ССД в молодом возрасте больная отрицает. Получала терапию блокаторами медленных кальциевых каналов (БКК) и смягчающие кожные косметические средства.

В пременопаузальный период больная отмечала ухудшение течения заболевания в виде уплотнения кожи на конечностях, передней брюшной стенке, спине, сухости и стянутости кожи на лице, в особенности вокруг рта, сухости слизистых оболочек полости рта, конъюнктивы, половых органов. Появились также признаки поражения суставов: припухлость, ограничение подвижности и боль при движении сначала в мелких суставах кистей, затем плечевых. С 60-летнего возраста кожа кончиков пальцев стала кальцинироваться с образованием везикул с беловатым содержимым, вскрытие которых приводило к появлению мелких болезненных язвочек, с того же времени появились признаки дисфагии, которые рассматривались в качестве склеродермического эзофагита. Тогда же впервые назначены местные НПВС, короткие курсы глюкокортикостероидов.

В анамнезе: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия (с максимальными цифрами 180/100 мм рт.ст., адаптирована к АД 130/80 мм рт.ст.), 4 эпизода тромбоэмболии мелких ветвей легочных артерий (ТЭЛА) в возрасте 66–71 года, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в возрасте 63 года, неverified гепатит с исходом в цирроз (выявлен в 69 лет). Постоянно принимала атенолол, спиронолактон, торасемид, ривароксабан (10 мг $\times$ 1 раз в сутки), силденафил (20 мг $\times$ 2 раза в сутки), омепразол, урсодезоксихолевую кислоту, теноксикам, препараты железа.

При поступлении состояние больной средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, сухие, определяется диффузная мелкопятнистая пигментация по всей поверхности тела, единичные телеангиэктазии. Лицо в виде «маски», кожа плотная, стянутая, определяется симптом «кисета», открытие рта ограничено, подчеркнуты мимические морщины вокруг глаз. На дистальных фалангах пальцев кистей определяется склеродактилия с множественными болезненными язвочками, ониходистрофия (ногтевые пластины бугристые, слоющиеся, с желтоватым оттенком). Отеки нижних конечностей до верхней трети голеней, мягкие, теплые. Суставы кистей деформированы по типу ульнарной девиации, с ограничением подвижности за счет уплотнения и стянутости кожи.

АД 130/65 мм рт.ст., пульс на периферических артериях ритмичный, полный, удовлетворительного напряжения. Отмечается расширение левой границы сердца на 1 см латеральнее среднеключичной линии. Тоны сердца ритмичные, акцент II над легочной артерией, дилатационный шум в проекции атриовентрикулярных клапанов. Аускультативно ослабление дыхания в нижних отделах легких справа, там же притупление перкуторного тона. Над остальными отделами легких дыхание жесткое. Живот мягкий, не напряжен, безболезненный во всех отделах. Печень плотная, бугристая.

В клиническом анализе крови: анемия, гипохромная микроцитарная, легкой степени (гемоглобин 105 г/л), тромбоцитопения $138 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарная формула без воспалительных изменений. В биохимическом анализе крови: креатинин 117 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕРІ 39,9 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, что соответствует ХБП С 3б стадии), мочевины 21,1 ммоль/л, гипокалиемия 3,2 ммоль/л, гипоальбуминемия 28,7 г/л, гиперхолестеринемия, снижение сывороточного железа до 6,7 мкмоль/л. Коагулограмма и общий анализ мочи без отклонения от нормы. Для уточнения формы ССД выполнено серологическое исследование: выявлен положительный антинуклеарный фактор (АНФ) в титре 1:10 240 с центромерным и митохондриальным типами свечения, высокое содержание аутоантител к центромерным нуклеопротеинам-А и -В (анти-СЕНР-А, -В). На рентгенограмме органов грудной клетки: усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента, диффузный пневмофиброз, малый гидроторакс с двух сторон, более выраженный справа. При ЭхоКГ: признаки гипертрофии левого желудочка, дилатации правого предсердия, легочная гипертензия III степени. По данным УЗИ визуализируется бугристая паренхима печени повышенной плотности, сосуды ворот печени без расширения, паренхима почек неоднородная, фиброзно изменена с истончением (справа 10 мм, слева 9 мм). Асцит.

Больной назначены: диуретики, эналаприл, амлодипин, аписабан, урсодезоксихолевая кислота, гептрал, препараты железа. Для коррекции гипопроteinемии к терапии добавлены пероральные высокобелковые комплексы и внутривенные инфузии альбумина. В связи с суставным синдромом и легочной гипертензией назначен перорально в дозе 8 мг (соответствует 53,33 мг преднизолона).

На 5-й день пребывания в стационаре развилась анурия, появились фебрильная лихорадка, желтуха на фоне сохранной гемодинамики.

АД 120/70 мм рт.ст. Лабораторно: нарастание азотемии (СКФ по СКД-ЕРІ 21,24 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, ХБП С IV стадии), гипербилирубинемии до 69 мкмоль/л (непрямой билирубин 41 мкмоль/л) и тромбоцитопении до $96 \times 10^9/\text{л}$. Данные и динамика лабораторных показателей приведены на рисунке 1. На УЗИ — резкое снижение почечного кровотока. У больной диагностировано острое почечное повреждение (ОПП) на фоне ССД. Увеличена доза фуросемида до 8 мг, к лечению добавлен эуфиллин, продолжена внутривенная инфузия альбумина и пероральный прием высокобелковых смесей. Принято также решение об отмене препаратов железа, эналаприла.

Несмотря на проводимую терапию, в течение последующей недели отмечалась отрицательная лабораторная динамика: нарастание азотемии, прогрессирование анемии (снижение гемоглобина до 94 г/л), появление умеренного лейкоцитоза и гипергликемии без электролитных нарушений. Суточная потеря белка с мочой не превышала 0,46 г (0,38 г/л).

На 14-е сутки в стационаре у больной зарегистрировано снижение АД до 90/50 мм рт.ст., без тахикардии, появилась боль внизу живота. Лабораторно: снижение гемоглобина до 80 г/л, гематокрит 25,3%, тромбоцитопения до $94 \times 10^9/\text{л}$. Ректально осмотрена хирургом — на перчатке следы мелены. Выполнена фиброгастродуоденоскопия — данных за желудочно-кишечное кровотечение не получено, фиброколоноскопия не выполнялась. Больная переведена в реанимационное отделение. Проведено переливание трех единиц плазмы крови и Ег-взвеси, на этом фоне гемоглобин повысился до 102 г/л.

На 19-е сутки состояние больной резко ухудшилось: уровень сознания снизился до оглушения, неустойчивая гемодинамика — при постоянной кардиотонической поддержке АД не выше 90/60 мм рт.ст., ЧСС 88 в минуту, аускультативно — дыхание ослаблено над всей поверхностью легких, определяются диффузные влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы. Живот мягкий, увеличен в размерах, на пальпацию не реагирует, перистальтика вялая. При повторных ректальных осмотрах следов крови на перчатке не обнаружено. Лабораторно сохраняется анемия легкой степени, анизоцитоз, пойкилоцитоз, лейкоцитоз $11,1 \rightarrow 9,8 \rightarrow 14,24 \rightarrow 21,9 \times 10^9/\text{л}$, прогрессирующая тромбоцитопения. Биохимические показатели: сохраняется азотемия, повышение амилазы до 149 Ед/л, нарастание билирубина до 168 мкмоль/л (непрямая фракция — 110 мкмоль/л), трансаминазы в 1,6 раз верхней

границы нормы, гипернатриемия 150 ммоль/л, СРБ 103,5 мг/л. Уровень калия за все время наблюдения находится в пределах нормы. В коагулограмме — без изменений. По данным рентгенографии резко отрицательная динамика за счет появления инфильтрации во всех отделах легких, корни легких расширены, не структурны. Определяется картина двусторонней застойной пневмонии, выраженного застоя в легких с переходом в отек легких.

На 20-е сутки пребывания в стационаре больная скончалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение внутренних органов при ССД не редкость, однако комбинированное поражение легких, почек и печени на фоне выраженного склероза кожных покровов является находкой. С учетом иммунологических тестов (положительный анализ на АНФ и высокое содержание анти-CENP-A и -B) и соответствующей комбинации симптомов (кальциноз тканей, синдром Рейно, эзофагит, склеродактилия, телеангиэктазии) можно предположить наличие у больной CREST-синдрома (calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly and telangiectasia), который является частным случаем лимитированной формы ССД [7]. Интересно заметить, что в анамнезе имеется также поражение печени, вероятно, аутоиммунного генеза. АНФ с митохондриальным типом свечения и антицентромерные антитела характерны для первичного билиарного цирроза, который в 18% случаев ассоциирован с ССД. Кроме того, сухость кожи и видимых слизистых оболочек, дисфагия, вовлечение внутренних органов, в том числе почек, позволяет заподозрить вторичный синдром Шёгрена [4, 18]. Таким образом, у больной не исключается наличие перекрестного синдрома. Другие виды аутоантител, в том числе характерные для СПК (anti-RNAP III) или для НСПК (anti-Toro I), обнаружены не были.

Обращает на себя внимание течение заболевания: первые признаки поражения кожи были замечены еще в юношеском возрасте, диагноз установлен только в 35 лет. Резкое ухудшение произошло от начала менопаузального периода, явившегося, по всей видимости, пусковым механизмом для прогрессирования. Отсроченность и малосимптомность ССД укладывается в картину доброкачественного и медленно прогрессирующего течения данной формы заболевания [7]. Однако вовлечение в процесс почек произошло

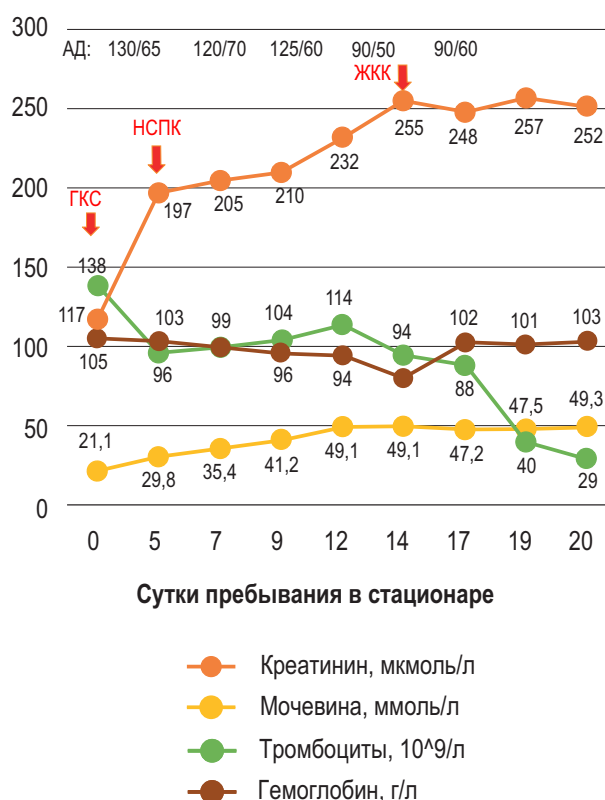


Рис. 1. Динамика лабораторных показателей и артериального давления. АД — артериальное давление; ГКС — глюкокортикостероиды; ЖЖК — желудочно-кишечное кровотечение; НСПК — нормотензивный почечный криз

не классически — не через 3–5 лет от момента появления первых симптомов, согласно статистическим данным, а значительно позже.

Кроме того, у больной имелись факторы риска развития СПК: женский пол, ранний дебют заболевания, прогрессирующее поражение кожи туловища и лица, предшествующая АГ и прием глюкокортикостероидов в анамнезе. Несмотря на отсутствие информации о длительности приема и дозе гормональных препаратов до момента госпитализации, именно назначение высокой дозы дексаметазона, на наш взгляд, сыграло решающую роль и привело к возникновению СПК через пять дней от начала терапии [7, 10, 19]. Обычно развитие СПК происходит через несколько недель или месяцев от момента начала терапии глюкокортикостероидами, однако в литературе описаны клинические случаи, когда данное осложнение возникало в тот же день или через несколько суток от начала лечения. Высказываются предположения, что данный процесс связан с уже существующей МАГА, возникшей на фоне предшествующего приема гормональных препаратов [6, 19].

Хронологически развитие симптомов у больной имело следующую последовательность: появление тромбоцитопении с последующим прогрессированием, развитие ОПП на пятый день пребывания в стационаре при нормальных цифрах АД, что характерно для НСПК и обусловлено тромботической микроангиопатией (ТМА). Снижение уровня тромбоцитов, зарегистрированное при поступлении, не соответствует критериям диагностики СПК, однако позволяет заподозрить имеющуюся ранее ТМА, которая подтверждается наличием неоднократных тромботических событий в анамнезе (ОНМК, ТЭЛА) и для профилактики которой больная получала антикоагулянты [6, 19]. Однако доказательств для развития МАГА недостаточно или результаты тестов нельзя считать однозначными — не была проведена оценка уровня лактатдегидрогеназы и гаптоглобина, ретикулоцитоза, выполнен прямой антиглобулиновый тест. Заподозрить гемолиз возможно на основе наличия в крови пойкилоцитоза и анизоцитоза, при том, что данных о появлении в мазке крови шистоцитов нет. Отмечается также повышение общего билирубина более чем в 8 раз относительно верхней границы нормы, преимущественно за счет непрямой фракции, что свидетельствует в пользу гемолитической анемии [6, 11].

Для больных ССД нередко развитие кровотечения, особенно легочного и желудочно-кишечного. Высокий риск геморрагий объясняется не только приемом нестероидных противовоспалительных препаратов или антикоагулянтов, но и собственными аутоиммунными механизмами, лежащими в основе ССД. Согласно современным зарубежным исследованиям, наиболее часто при ССД встречается кровотечение из мочевыводящих путей, затем желудочно-кишечное и легочное кровотечение; реже всего случается ОНМК по геморрагическому типу. Диагноз подтверждается при эндоскопическом исследовании по наличию кровоточащих телеангиэктазий на слизистой оболочке желудка и кишечника [15, 18]. Результаты коагулограммы у представленной больной в течение всего времени наблюдения остаются в пределах нормы, что исключает влияние печеночной недостаточности и гипопроотеинемии на свертываемость крови.

ССД с поражением легких часто осложняется фатальной пневмонией [12]. В приведенном клиническом случае терминальной стадией заболевания стала внутрибольничная двусторонняя застойная пневмония с отеком легких, что усугубило полиорганную недостаточность и явилось причиной смерти.

Методы медикаментозного ведения НСПК на данный момент не разработаны, в связи с чем используются стратегии лечения классического СПК. Важным условием восстановления функции почек является поддержание стабильного АД не ниже 120–130/80 мм рт.ст. и исключение нефротоксичных препаратов. Даже при отсутствии резкого подъема АД назначаются минимальные дозы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в качестве нефропротекции. По результатам исследований блокаторы рецепторов ангиотензина II являются менее эффективными и противопоказаны для некоторых групп больных. Назначение бета-блокаторов может привести к усугублению вазоспазма и нарушению микроциркуляции, поэтому к применению не рекомендованы [2, 7, 14]. С целью уменьшения выраженности легочной гипертензии возможно применением нитратов, но под контролем АД [2, 14]. Также в качестве патогенетической терапии хорошо зарекомендовали себя антагонисты рецепторов эндотелина-1, аналоги и агонисты рецепторов простаглицина, стимуляторы синтеза гуанилатциклазы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. В качестве первой линии терапии легочной гипертензии предпочтение до сих пор отдается силденафилу и бозентану [13, 17].

Наиболее вероятно, причиной развития ОПП у больной послужило назначение гормональной терапии в сравнительно высоких дозах. При необходимости использования глюкокортикостероидов у больных ССД рекомендуется учитывать длительность назначения и дозу: не более трех месяцев подряд до 15 мг/сут при расчете по преднизолону [2, 14]. Применение глюкокортикостероидов в качестве начальной терапии легочной гипертензии не имеет убедительных доказательств и является предметом исследования [13, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует относительно редкий вариант острого поражения почек при ССД — нормотензивный тип склеродермического почечного криза. К основным факторам риска данного осложнения следует отнести женский пол, длительную терапию большими дозами глюкокортикостероидов, АГ, повторные эпизоды ТЭЛА и ишемический инсульт в анамнезе. Длительное применение антигипертензивных препаратов затруднило раннее выявление поражения почек и маскировало гемодинамические нарушения,

при этом отмена иАПФ не допускается действующими стандартами даже при склонности к артериальной гипотензии. Усугубляющим аспектом, обусловившим неблагоприятный исход, на наш взгляд, явилась именно отмена иАПФ и продолжение гормональной терапии в высоких дозах. Определенную клиническую сложность представляет решение вопроса о назначении антикоагулянтов у больных с тромботическими осложнениями в анамнезе, поскольку одним из частых проявлений ССД является развитие малых и больших кровотечений вследствие аутоиммунной тромбоцитопении, в связи с чем антикоагулянтная терапия должна использоваться с осторожностью под динамическим наблюдением. Решающим обстоятельством стало присоединение внутрибольничной пневмонии на фоне фибротического поражения легких и выраженной легочной гипертензии, которое привело к смерти больной.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность своему учителю, д.м.н., профессору Ковалеву Юрию Романовичу за помощь в работе над данной статьей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Аведисова А.С., Аветисов С.Э. и др. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). М.: Видокс; 2017.
2. Ананьева Л.П. Лечение системной склеродермии с учетом национальных рекомендаций и рекомендаций Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR). Фарматека. 2014; 10(283): 79–86.
3. Булавко Я.Э., Тимофеев Е.В., Алкак К.Д.Ю., Исаков В.А. Склеродермическая нефропатия: нерешенные проблемы. *Juvenis Scientia*. 2021; 7(5): 5–18. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_5_5-18.
4. Бурлакова А.С., Василенко В.В., Виноградов Д.Л. Основные маркеры аутоиммунных ревматических болезней и их интерпретация. *Архивъ внутренней медицины*. 2016; 5(31): 5–11. DOI: 10.18565/aig.2019.12.198-201.
5. Земцовский Э.В., Анастасьева В.Г., Белан Ю.Б. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8(6, S5): 2–24.
6. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ*. 2015; 17(3): 242–64. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-5-11.
7. Насонов Е.Л., ред. Ревматология: российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 464.
8. Прокопьева Н.Э., Новикова В.П. Современные биомаркеры повреждения почек. *Медицина: теория и практика*. 2018; 3(3, приложен): 29–35.
9. Тимофеев Е.В., Голубева О.Р., Исаков В.А., Вютрих Е.В. Случай тяжелого поражения сердца и почек у молодого мужчины с системной красной волчанкой. *Педиатр*. 2020; 11(4): 69–75. DOI: 10.17816/PED11469-75.
10. Asamoah-Odei E. Scleroderma renal crisis in a normotensive patient. *Kidney international reports*. Elsevier; 2016; 1(4): 311–5. DOI: 10.1016/j.ekir.2016.07.005.
11. Butler E.A., Baron M., Fogo A.B. et al. Generation of a core set of items to develop classification criteria for scleroderma renal crisis using consensus methodology. *Arthritis & Rheumatology*. Wiley Online Library; 2019; 71(6): 964–71. DOI: 10.1002/art.40809.
12. Denton C.P., Hudson M. Renal crisis and other renal manifestations of scleroderma. *Scleroderma*. Springer; 2017: 317–30. DOI: 10.1007/978-3-319-31407-5_21.
13. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2016; 1, 37(1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
14. Hachulla E., Agard C., Allanore Y. et al. French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021; 16(2): 1–61. DOI: 10.1186/s13023-021-01844-y.
15. Michel A., González-Pérez A., Sáez M.E. et al. Risk of bleeding events among patients with systemic sclerosis and the general population in the UK: a large population-based cohort study. *Clinical Rheumatology* 2020; 39(1): 19–26. DOI: 10.1007/s10067-019-04588-0.
16. Moinezhadeh P., Kuhr K., Siebert E. et al. Scleroderma Renal Crisis: Risk Factors for an Increasingly Rare Organ Complication. *Journal of Rheumatology*. 2020; 47(2): 241–8. DOI: 10.3899/jrheum.180582.
17. Sobanski V., Launay D., Hachulla E. et al. Current Approaches to the Treatment of Systemic-Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension (SSc-PAH). *Current rheumatology reports*. 2016; 18(2): 1–14. DOI: 10.1007/s11926-015-0560-x.
18. Szigeti N., Fabian G., Czirkjak L. Fatal scleroderma renal crisis caused by gastrointestinal bleeding in a patient with scleroderma, Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis overlap. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Wiley Online Library; 2002; 16(3): 276–9. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2002.00441.x.
19. Yamashita H., Kamei R., Kaneko H. Classifications of scleroderma renal crisis and reconsideration of its pathophysiology. *Rheumatology*. Oxford University Press; 2019; 58(12): 2099–2106. DOI: 10.1093/rheumatology/kez435.

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Avedisova A.S., Avetisov S.E. i dr. *Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema)* [Federal Guidelines for the Use of Medicines (formulary system)]. Moskva: Vydoks Publ.; 2017. (in Russian).
2. Anan'eva L.P. *Lechenie sistemnoj sklerodermii s uchetom nacional'nykh rekomendatsiy i rekomendatsiy Evropejskoj ligi po bor'be s revmatizmom (EULAR)*. [Treatment of systemic scleroderma based on national and European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines]. *Farmateka*. 2014; 10(283): 79–86. (in Russian).
3. Bulavko I.E., Timofeev E.V., Alkak K.D.Y., Isakov V.A. *Sklerodermicheskaya nefropatiya: nereshennyye problemy*. [Scleroderma nephropathy: unsolved problems] *Juvenis Scientia*. 2021; 7(5): 5–18. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_5_5-18. (in Russian).
4. Burlakova A.S., Vasilenko V.V., Vinogradov D.L. *Osnovnye markery avtoimunnykh revmaticheskikh boleznej i ikh interpretatsiya* [The main markers of autoimmune rheumatic diseases and their interpretation]. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016; 6(5): 5–11. DOI: 10.18565/aig.2019.12.198-201. (in Russian).
5. Zemcovskij E.V., Anastas'eva V.G., Belan Yu.B. i dr. *Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani. Rossijskie rekomendatsii* [Hereditary disorders of connective tissue. Russian recommendations]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2009; 8(6, S5): 2–24. (in Russian).
6. Kozlovskaya N.L., Prokopenko E.I., Emirova Kh. M. et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma* [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome]. *Nefrologiya i dializ*. 2015; 17(3): 242–64. DOI:10.20514/2226-6704-2016-6-5-5-11. (in Russian).
7. Nasonov E.L., red. *Revmatologiya: rossijskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Russian clinical guidelines]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2017: 464. (in Russian).
8. Prokop'eva N.E., Novikova V.P. *Sovremennyye biomarkery povrezhdeniya pochek* [Modern biomarkers of kidney damage]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2018; 3(3, prilozhen): 29–35. (in Russian).
9. Timofeev E.V., Golubeva O.R., Isakov V.A., Vyutrih E.V. *Sluchaj tyazhelogo porazheniya serdca i pochek u molodogo muzhchiny s sistemnoj krasnoj volchankoj* [A case of severe heart and kidney damage in a young man with systemic lupus erythematosus]. *Pediatr*. 2020; 11(4): 69–75. DOI: 10.17816/PED11469-75. (in Russian).
10. Asamoah-Odei E. *Scleroderma renal crisis in a normotensive patient*. *Kidney international reports*. Elsevier; 2016; 1(4): 311–5. DOI: 10.1016/j.ekir.2016.07.005.
11. Butler E-A., Baron M., Fogo A.B. et al. *Generation of a core set of items to develop classification criteria for scleroderma renal crisis using consensus methodology*. *Arthritis & Rheumatology*. Wiley Online Library; 2019; 71(6): 964–71. DOI: 10.1002/art.40809.
12. Denton C.P., Hudson M. *Renal crisis and other renal manifestations of scleroderma*. *Scleroderma*. Springer; 2017: 317–30. DOI: 10.1007/978-3-319-31407-5_21.
13. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. *ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. *European Heart Journal*. 2016; 1, 37(1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
14. Hachulla E., Agard C., Allanore Y. et al. *French recommendations for the management of systemic sclerosis*. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021; 16(2): 1–61. DOI: 10.1186/s13023-021-01844-y.
15. Michel A., González-Pérez A., Sáez M.E. et al. *Risk of bleeding events among patients with systemic sclerosis and the general population in the UK: a large population-based cohort study*. *Clinical Rheumatology* 2020; 39(1): 19–26. DOI: 10.1007/s10067-019-04588-0.
16. Moinszadeh P., Kuhr K., Siegert E. et al. *Scleroderma Renal Crisis: Risk Factors for an Increasingly Rare Organ Complication*. *Journal of Rheumatology*. 2020; 47(2): 241–8. DOI: 10.3899/jrheum.180582.
17. Sobanski V., Launay D., Hachulla E. et al. *Current Approaches to the Treatment of Systemic-Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension (SSc-PAH)*. *Current rheumatology reports*. 2016; 18(2): 1–14. DOI: 10.1007/s11926-015-0560-x.
18. Szigeti N., Fabian G., Czirkak L. *Fatal scleroderma renal crisis caused by gastrointestinal bleeding in a patient with scleroderma, Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis overlap*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Wiley Online Library; 2002; 16(3): 276–9. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2002.00441.x.
19. Yamashita H., Kamei R., Kaneko H. *Classifications of scleroderma renal crisis and reconsideration of its pathophysiology*. *Rheumatology*. Oxford University Press; 2019; 58(12): 2099–2106. DOI: 10.1093/rheumatology/kez435.