

Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани: современное состояние проблемы

Волков А.В.¹, Мартынюк Т.В.^{2,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а;
³117997, Москва, ул. Островитянова, 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²15a, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552;
³1, Ostrovitianov St., Moscow, 117997

Контакты: Александр Витальевич Волков;
sandyvik@yahoo.com

Contact: Aleksandr Volkov;
sandyvik@yahoo.com

Поступила 06.06.2018



А.В. Волков – зав. лабораторией инструментальной и УЗ-диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой, канд. мед. наук



Т.В. Мартынюк – руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ НМИЦ кардиологии, профессор кафедры кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, докт. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Общие сведения о легочной артериальной гипертензии (ЛАГ).
2. Определение и классификация легочной гипертензии (ЛГ) и ЛАГ.
3. Клиническая картина ЛАГ при системных заболеваниях соединительной ткани (ЛАГ-СтЗСТ).
4. Диагностика и дифференциальная диагностика ЛАГ-СтЗСТ.
5. Оценка риска неблагоприятного исхода ЛАГ.
6. Лечение ЛАГ-СтЗСТ.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – комплексная, мультидисциплинарная проблема современной медицины. В основе заболевания лежит поражение сосудов микроциркуляторного русла, приводящее к снижению в них кровотока, повышению легочного сосудистого сопротивления и, как исход, правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти. ЛАГ также может ассоциироваться с системными заболеваниями соединительной ткани (СтЗСТ), в частности с системной склеродермией (ССД), выступая в качестве одного из проявлений заболевания. Так же как идиопатическая легочная гипертензия, ЛАГ-СтЗСТ является орфанным заболеванием: по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, встречаемость ЛАГ при ССД составляет 5,2%, при системной красной волчанке – 0,3%, а при смешанном заболевании соединительной ткани – 7,4%. Низкая распространенность обуславливает позднюю диагностику, что всегда ассоциируется с плохим ответом на терапию и неблагоприятным прогнозом. Цель лекции – ознакомить ревматологов с возможностями диагностики и лечения этого редкого, но прогностически неблагоприятного проявления СтЗСТ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия; системные заболевания соединительной ткани; системная склеродермия.

Для ссылки: Волков АВ, Мартынюк ТВ. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани: современное состояние проблемы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):474-485.

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM Volkov A.V.¹, Martynuk T.V.^{2,3}

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a complex, multidisciplinary problem of modern medicine. The basis for the disease is a microcirculatory lesion in the vessels, which leads to a decrease in their blood flow, to increased pulmonary vascular resistance and, as an outcome, right ventricular failure, and death. PAH may also be associated with systemic connective tissue diseases (SCTDs), in particular with systemic sclerosis (SS), as one of the manifestations of the disease. As well as idiopathic pulmonary hypertension, PAH-SCTDs is an orphan disease: according to the data of

the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, the incidence of PAH is 5.2% in SS, 0.3% in systemic lupus erythematosus, and 7.4% in mixed connective tissue disease. Low prevalence is responsible for late diagnosis, which is always associated with a poor therapy response and poor prognosis. The purpose of the lecture is to acquaint rheumatologists with the possibilities of diagnosis and treatment of this rare, but prognostic severe manifestation of SCTDs.

Keywords: pulmonary arterial hypertension; systemic connective tissue diseases; systemic sclerosis.

For reference: Volkov AV, Martynyuk TV. Pulmonary arterial hypertension in systemic connective tissue diseases: the current state of the problem. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):474–485 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-474-485

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — это группа различных по этиологии состояний, диагностическим признаком которых является повышение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) > 3 единиц Вуда, при давлении заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии. Обязательным критерием диагноза является отсутствие поражения левых отделов сердца, интерстициальных или обструктивных заболеваний легких и тромбоэмболий [1].

ЛАГ относится к орфанным болезням. Превалирует идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ), которую традиционно относят к сердечно-сосудистым заболеваниям. По эпидемиологическим данным, распространенность всей группы ЛАГ составляет 15–50 случаев заболевания на 1 млн населения. Распространенность ИЛГ составляет не более 6 человек на 1 млн, а заболеваемость — 1–2 новых случая на 1 млн населения в год [1, 2]. ЛАГ также может ассоциироваться с системными заболеваниями соединительной ткани (СтЗСТ), в частности с системной склеродермией (ССД), будучи одним из ее проявлений.

Прогноз пациентов с ЛАГ-ССД существенно хуже как при естественном течении, так и при использовании современных методов терапии [3]. Годичная выживаемость при ЛАГ-ССД составляет 82%, в то время как при ИЛГ — 93% [4], причины этих различий до сих пор остаются предметом дискуссий, что требует более пристального и тщательного изучения данной проблемы.

В основе объединения столь разнородных по этиологии заболеваний в одну группу ЛАГ лежит общность патогенеза, несмотря на имеющиеся различия в клинической картине и прогнозе.

Определение и классификация. Легочная гипертензия (ЛГ) определяется как повышение СрДЛА ≥ 25 мм рт. ст. при инвазивной оценке и является распространенным синдромом в клинической практике внутренних болезней [2].

В патогенезе ЛГ выделяют четыре патофизиологических феномена:

- 1) вазоконстрикция;
- 2) редукция легочного сосудистого русла;
- 3) снижение эластичности легочных сосудов;
- 4) облитерация легочных сосудов (тромбоз *in situ*, пролиферация гладкомышечных клеток) [5, 6].

Дисфункция эндотелия с нарушением баланса между вазоактивными медиаторами играет ключевую роль в развитии ЛГ любого генеза [7, 8]. Освобождение хемотаксических агентов из поврежденных клеток эндотелия вызывает миграцию гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол. Секретия вазоактивных медиаторов с выраженным вазоконстрикторным действием также способствует развитию тромбоза *in situ*, трансформируя легочное сосудистое русло из обычного антикоагулянтного состояния в прокоагулянтное за счет продукции про-

стакилина и ингибитора тканевого активатора плазминогена. В результате образуется порочный круг, когда повреждение эндотелия приводит к прогрессирующему ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации [5, 6]. Патологические процессы затрагивают все слои сосудистой стенки и различные типы клеток — фибробласты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки [5, 6].

Согласно современной классификации ЛГ включает себя пять основных групп с общими клиническими и патофизиологическими особенностями: группа 1 — ЛАГ; группа 2 — ЛГ, связанная с поражением левых отделов сердца; группа 3 — ЛГ, обусловленная заболеваниями легких; группа 4 — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ); группа 5 — различные варианты ЛГ с неясными механизмами [2].

Классификация легочной гипертензии (Ницца, 2013)

1. ЛАГ

- 1.1. Идиопатическая
- 1.2. Семейная
 - 1.2.1. Мутация *BMPT2*
 - 1.2.2. Другие мутации
- 1.3. Индуцированная лекарственными препаратами и токсинами
- 1.4. Ассоциированная с:
 - 1.4.1. СтЗСТ
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекцией
 - 1.4.3. Портальной гипертензией
 - 1.4.4. Врожденными пороками сердца
 - 1.4.5. Шистосомозом

1'. Легочная веноокклюзионная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз:

- 1'.1. Идиопатическая
- 1'.2. Семейная
 - 1'.2.1. Мутация *EIF2AK4*
 - 1'.2.2. Другие мутации
- 1'.3. Индуцированная лекарственными препаратами, токсинами и радиацией
- 1'.4. Ассоциированная с:
 - 1'.4.1. СтЗСТ
 - 1'.4.2. ВИЧ-инфекцией

1''. Персистирующая ЛГ новорожденных

2. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца
3. ЛГ вследствие поражения легких и/или гипоксии
4. ХТЭЛГ и другие обструкции легочной артерии
5. ЛГ с неизвестными и/или многофакторными механизмами.

В зависимости от уровня ДЗЛА ЛГ подразделяется на прекапиллярный (ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.) или посткапиллярный варианты (ДЗЛА > 15 мм рт. ст.) [2]. Прекапиллярная ЛГ развивается при поражении сосудистого русла легких, когда патофизиологические процессы приводят к повыше-

нию ЛСС. В отличие от этого, посткапиллярная ЛГ развивается из-за пассивной передачи повышенного ДЗЛА без обязательного увеличения ЛСС. В зависимости от механизмов развития клинические группы из классификации ЛГ могут быть отнесены к различным гемодинамическим субтипам (табл. 1).

Для клинической оценки выраженности заболевания используется классификация ЛАГ по функциональным классам (ФК), являющаяся адаптированной классификацией сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Клиническая картина. Необходимо отметить, что симптомы ЛАГ неспецифичны и могут имитировать различные заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Среди первых симптомов ЛАГ-СтЗСТ наиболее частым является одышка: она возникает в подавляющем большинстве случаев (94%) при ЛАГ-ССД и в 73% случаев при ИЛГ. Обмороки в дебюте заболевания встречаются преимущественно у пациентов с ИЛГ (13%). Реже у пациентов с ЛАГ-СтЗСТ заболевание начинается с кровохарканья, болей в грудной клетке, общей слабости, кашля и головокружения [9]. Внедрение в широкую практику диагностических алгоритмов у пациентов с СтЗСТ позволяет диагностировать ЛАГ на доклиническом этапе, когда симптомов ЛГ еще нет.

Проявления развернутой стадии заболевания, как и признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН), такие как одышка, отеки, боль в грудной клетке, сердцебиение, гепатомегалия, прекардиальная пульсация, пульсация яремных вен и др., наблюдаются с такой же частотой, как и при других формах ЛАГ. Чаще у пациентов с ЛАГ-ССД обнаруживалось снижение массы тела по сравнению с исходным. Анасарка, так же как и выраженная гипотензия, встречается на финальных стадиях заболевания и при IV ФК [9].

Диагностика и дифференциальная диагностика. Золотым стандартом диагностики ЛАГ является катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии. Эхокардиография (ЭхоКГ) и другие неинвазивные методы являются скрининговыми и не могут использоваться при постановке диагноза.

При исследовании центральной гемодинамики обнаружен ряд особенностей у пациентов с ЛАГ-СтЗСТ.

Показатели систолического давления в правом желудочке и легочной артерии в большинстве случаев значительно ниже, а диастолического – выше, чем при ИЛГ. Этот феномен, при сходных анатомических изменениях правых отделов сердца, позволяет заключить, что у пациентов с ЛАГ-СтЗСТ снижена способность к ремоделированию правых отделов сердца при увеличении ЛСС. Эта дезадаптация, механизмы которой пока не объяснены, может отчасти быть результатом воспаления и фиброза, на что указывают результаты эндомикардиальных биопсий у пациентов с ССД [10], значительно различающихся при ИЛГ и субклиническом атеросклерозе. При терминальной ЛАГ СрДЛА может уменьшиться вследствие снижения СВ [11]. Это позволяет предположить, что более низкое СрДЛА у пациентов с ЛАГ-ССД связано с более тяжелой правожелудочковой дисфункцией по сравнению с пациентами с ИЛГ, что оказывает влияние на выживаемость.

Уровень гемоглобина при ЛАГ-СтЗСТ обычно ниже, чем у пациентов с ИЛГ и с ЛАГ на фоне врожденных пороков. Необходимо помнить, что полицитемия при ЛГ является компенсаторной и снижение гемоглобина <120 г/л может оказывать существенное влияние на развитие симптомов и выраженность дыхательной недостаточности. Истинный железодефицит сложно определить у больных хроническими заболеваниями, такими как ЛАГ, с использованием стандартных лабораторных технологий из-за наличия персистирующего воспаления. Обсуждается влияние уровня железа на выживаемость пациентов с ЛАГ, однако результаты этого исследования не следует без наличия дополнительных данных экстраполировать на нашу когорту больных ЛАГ [12].

Сердечная недостаточность с перегрузкой малого и большого кругов кровообращения и снижением перфузии лежит в основе печеночной дисфункции, наблюдаемой у пациентов с ЛАГ [13]. У пациентов с ИЛГ повышенный уровень билирубина ассоциирован с увеличением уровня щелочной фосфатазы и общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Гипербилирубинемия – это мощный, доступный, легко воспроизводимый маркер тяжелой правожелудочковой недостаточности и неблагоприятного прогноза у пациентов с ЛАГ. Повышение уровня γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП) у пациентов с ЛАГ-ССД может быть связано и с сопутствующим билиарным поражением. Белок-синтезирующая функция печени (уровень альбумина) также может быть снижена [14].

Имеются определенные особенности метаболизма биомаркеров при ЛАГ-СтЗСТ, что, по-видимому, отражает патогенетические особенности, не изученные до настоящего времени. Ишемия легочной ткани вносит ключевой вклад в повышение уровня мочевой кислоты (МК), увеличиваясь пропорционально тяжести гипоксии у пациентов с ЛАГ, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и обструктивным апноэ [15]. Тканевая ишемия вызывает достоверное снижение уровня аденозинтрифосфата (АТФ)

Таблица 1 Гемодинамическая классификация ЛГ

Определение	Характеристики	Клиническая группа
ЛГ	СрДЛА ≥ 25 мм рт. ст.	Все
Прекапиллярная ЛГ	СрДЛА ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.	1. ЛАГ 3. ЛГ вследствие патологии легких 4. ХТЭЛГ 5. ЛГ с неясными или многофакторными механизмами возникновения
Посткапиллярная ЛГ	СрДЛА ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛА > 15 мм рт. ст. СВ в норме или снижен	2. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца 5. ЛГ с неясными или многофакторными механизмами возникновения
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ДГД < 7 мм рт. ст. ЛСС < 3 единиц Вуда	
Сочетанная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ	ДГД ≥ 7 мм рт. ст. ЛСС > 3 единиц Вуда	

Примечание. СВ – сердечный выброс, ДГД – диастолический градиент давления.

и активирует деградацию пуриновых нуклеотидов до МК, приводя к гиперпродукции уратов в сердце, легких, печени и скелетной мускулатуре. Уровень МК прямо коррелирует с ЛСС и обратно с СВ и уменьшается при назначении простаноидов. Среди неинвазивных маркеров прогноза сывороточный уровень МК независимо связан со смертностью пациентов с ИЛГ [15]. У пациентов с ХСН сывороточный уровень МК коррелирует с концентрацией интерлейкина 6, растворимых рецепторов фактора некроза опухоли, растворимых молекул межклеточной адгезии, E-селектина. Уровень МК при ХСН не зависит от дозы применяемых диуретиков, возраста, индекса массы тела (ИМТ), употребления алкоголя, сывороточного уровня креатинина, плазменного уровня инсулина и глюкозы, инсулинорезистентности [16].

Обращает на себя внимание более высокий уровень МК у пациентов с ЛАГ-СтЗСТ, зависящий от стадии заболевания. Повышение концентрации МК, как наиболее ранний лабораторный признак ЛАГ-ССД, используют в диагностических скрининговых алгоритмах [17].

Концентрация NT-proBNP — основного маркера ХСН, широко используемого в кардиологии, при ИЛГ и ЛАГ при врожденных пороках сердца имеет тенденцию к более высоким значениям, чем при ЛАГ-СтЗСТ [18].

СОЭ у большинства обследованных пациентов находится в пределах нормы, ее повышение может быть связано с наличием сопутствующих заболеваний. Уровень С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с ЛАГ-ССД достоверно выше, чем при ИЛГ, однако превышение нормальных значений не характерно [9].

Выявление особенностей клинической картины и течения ЛАГ — лишь часть решения проблемы улучшения выживаемости пациентов. Второй важной составляющей являются особенности самого СтЗСТ, ассоциирующегося с ЛАГ. Наиболее полно эта проблема изучена у пациентов с ССД, что дало возможность выделить «склеродермический фенотип» ЛАГ, или тот набор симптомов и синдромов, возможно, связанных между собой иммуногенетически, патогенез которых приводит к развитию ЛАГ, являющейся финалом заболевания.

Результаты исследований, проведенных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, показали, что длительность заболевания свыше 12 лет, наличие телеангиэктазий, наличие в сыворотке крови антицентромерных антител (АЦА), повышение уровня МК в сыворотке крови >340 мкмоль/л и отсутствие антител Scl-70 увеличивает риск развития ЛАГ в 6,8 раза [19].

Этот факт необходимо использовать для выделения группы пациентов с ССД, у которых применение неинвазивных инструментальных методов диагностики должно быть регулярным, в то время как у других пациентов с ССД такое обследование проводится лишь при наличии показаний.

Подавляющее большинство пациентов имеют минимальные кожные изменения, ограничивающиеся пальцами кистей (лимитированная ССД), или не имеют их вовсе. Изменения кожи по типу отека или атрофии в большей степени ассоциируются с ЛАГ, чем диффузное поражение. Тем не менее в части работ среди пациентов с ЛАГ имеется весома доля больных с диффузной клинической формой [20]. Вероятно, причиной подобного несоответствия является включение в исследование пациентов с интерстициальным поражением легких

(ИПЛ), так как известно, что это висцеральное проявление ССД более характерно для диффузной клинической формы [21]. Широко распространенное заблуждение, сохраняющее по сей день свою актуальность, состоит в ложной уверенности в том, что наличие легочного фиброза минимальной и средней выраженности не исключает диагноз ЛАГ. Это утверждение, помимо классификационной путаницы, приводит к курьезным результатам, взаимоисключающим друг друга. Так, в двух работах [20, 22] фактором, ассоциированным с выявлением ЛАГ у пациентов с ССД, явилось ИЗЛ, что категорически противоречит определению заболевания.

Особым вариантом ССД, ассоциирующимся с ЛАГ, является висцеральная форма ССД. Еще в середине прошлого века основатели отечественной ревматологии Е.М. Тарев, В.А. Насонова и Н.Г. Гусева описали этот вариант ССД в книге Е.М. Тареева «Коллагенозы» [23], в которой уже тогда было высказано предположение о возможности выделения так называемых «моноорганных склеродермических висцеритов», в то время по большей части — ИЗЛ. Этот клинический вариант ССД «как бы подчеркивает известный антагонизм или, во всяком случае, отсутствие параллелизма между выраженностью висцеральных и “периферических” проявлений болезни» [23], что можно экстраполировать и на субтип ЛАГ-ССД в целом.

Другое клиническое проявление ССД, очень часто выявляемое у больных ЛАГ, — телеангиэктазии [24]. Клинический симптом, которому ранее уделялось достаточно мало внимания, в последние годы показал свою значимость в диагностике и оценке прогноза. Телеангиэктазии являются высокочувствительным фактором, ассоциирующимся с ССД при ЛАГ, а некоторые авторы признают их прогностическую значимость [25]. В 2013 г. телеангиэктазии включены в классификационные критерии ССД [26], что существенным образом способствовало увеличению ее выявляемости у некоторых больных ЛАГ.

Антинуклеарные антитела (АНА) также вносят свой вклад в формирование фенотипов ССД. Как известно, «ЛАГ-специфичностью» обладают АЦА, и, как показало большинство исследований, их выявляемость приближается к 90%. Такая иммунологическая специфичность ставит вопрос о возможности существования не только «фенотипа», но и ЛАГ-специфического генотипа, что вызывает интерес исследователей к этой проблеме [27, 28], однако этот вопрос в настоящее время остается открытым.

АЦА, относящиеся к склеродермоспецифическим АНА, входят в набор классификационных критериев ССД [26], что оказывает существенное подспорье в диагностике этого заболевания.

Необходимо отметить, что классификационные критерии ССД 2013 г. явились существенным прорывом в ее диагностике [26]. Первое и самое главное их преимущество заключается в возможности верификации диагноза у пациентов с ранней ССД и в отсутствии изменений кожи, что актуально для когорты больных ЛАГ. Второй особенностью этих критериев является включение в них ЛАГ как диагностического признака ССД, что послужило формальным признанием его как второй по частоте причины летального исхода среди пациентов с ССД в общей когорте [29].

Таким образом, ЛАГ-ССД – уникальный фенотип, сочетающий проявления ССД и ЛАГ, патогенетические механизмы которого модифицируют течение этих состояний.

В основе ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД лежит особенность аутоиммунитета с превалированием синтеза АЦА и низкой выявляемостью Scl-70 антител. Отсутствие кожных изменений и скудность «склеродермической» симптоматики в ряде случаев позволяют говорить о ЛАГ-ССД как о «моноорганном склеродермическом висцерите». Высокая ассоциация АЦА и ЛАГ диктует целесообразность их использования кардиологами для улучшения выявляемости ССД, в том числе без классических кожных проявлений.

Небольшая распространенность ЛАГ при других СтЗСТ не позволила сформулировать особенности ассоциированных форм заболевания. Известно, что, несмотря на идентичность клинических, лабораторных и гемодинамических изменений, выживаемость при ЛАГ, ассоциированной с системной красной волчанкой (ЛАГ-СКВ) и смешанным заболеванием соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ) существенно превышает таковую при ЛАГ-ССД. Так, по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, 1-, 2-, 3- и 5-летняя выживаемость у пациентов с ЛАГ-ССД составила 92,4; 80,9; 77,2 и 61,9%, с ЛАГ-СЗСТ – 100; 83,3; 83,3 и 83,3% соответственно. Среди пациентов с ЛАГ-СКВ за время наблюдения летальных исходов не было.

У пациентов с клинической симптоматикой и/или наличием факторов риска необходимо проводить дифференциально-диагностический поиск, как и при других вариантах ЛАГ (рис. 1). Необходимо помнить, что ЛАГ является диагнозом-исключением и подтверждается катетеризацией правых отделов сердца и легочной артерии [30].

Оценка риска неблагоприятного исхода. К факторам, влияющим на прогноз пациентов с ЛАГ, относятся ФК, наличие признаков правожелудочковой сердечной недостаточности, толерантность к физическим нагрузкам, дистанция в 6-минутном тесте ходьбы (6МТХ), уровень пикового потребления кислорода (VO_2), некоторые эхокардиографические (наличие перикардального выпота, площадь правого предсердия – ПП) и гемодинамические параметры (давление в ПП, СВ, смешанная венозная сатурация – SvO_2), а также уровни биомаркеров (МК, уровень натрийуретического пептида – BNP, тропонина, норадреналина, эндотелина-1) [2, 30]. Все они были стратифицированы в зависимости от уровня риска и представлены в табл. 2.

Лечение ЛАГ-СтЗСТ. ЛГ является серьезным хроническим заболеванием, имеющим неблагоприятный прогноз; целесообразно рекомендовать пациентам рациональную ежедневную активность. Для всех больных важны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск возможного ухудшения заболевания. Современная концепция терапии представлена на рис. 2.

Общие меры. Рекомендовано избегать возникновения таких потенциально опасных симптомов, как выраженная одышка, обмороки, боли в грудной клетке. Запрещаются физические нагрузки после

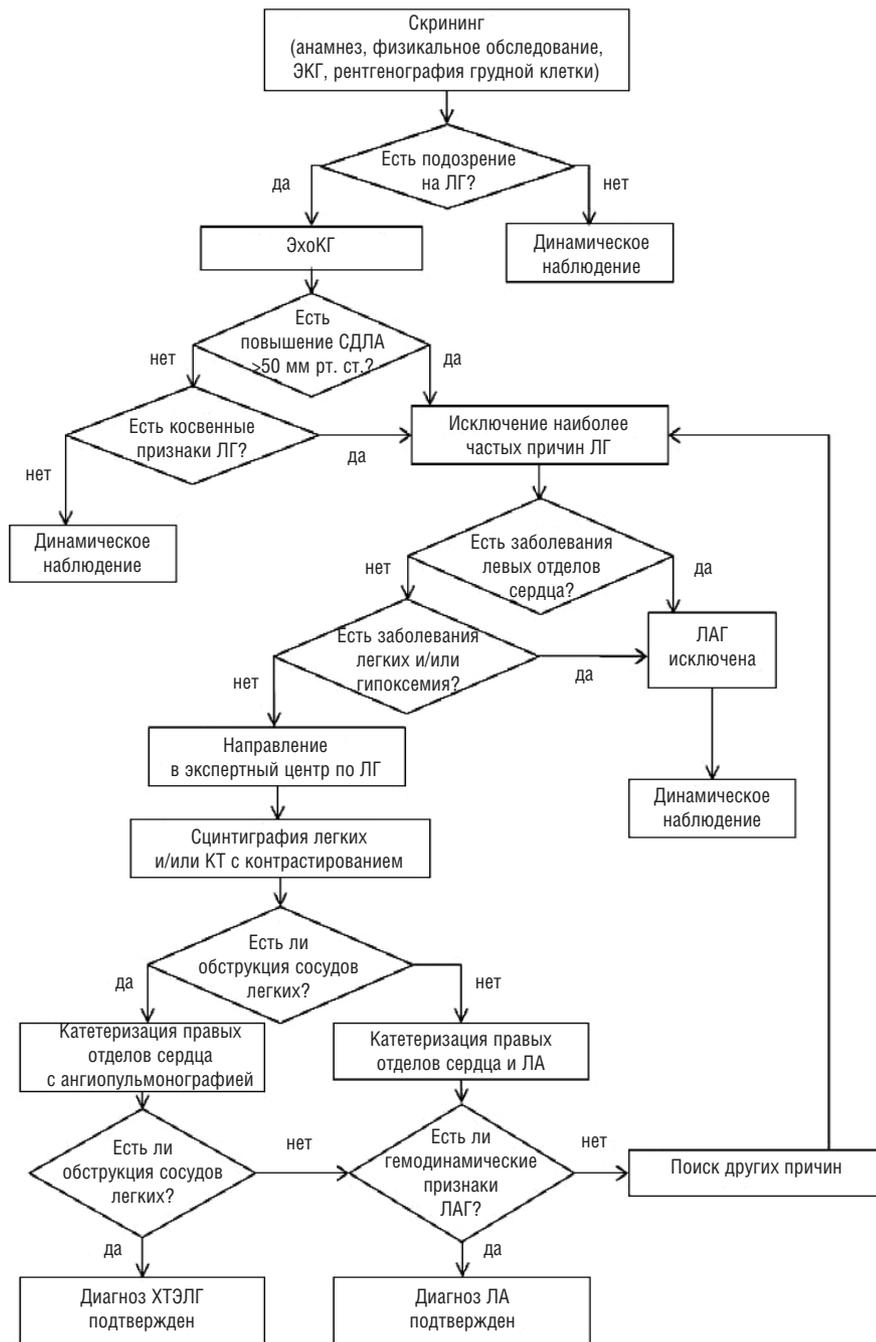


Рис. 1. Диагностический алгоритм ЛАГ-СтЗСТ. ЭКГ – электрокардиография, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии по данным ЭхоКГ, ЛА – легочная артерия, КТ – компьютерная томография

еды, при неблагоприятном температурном режиме. Рекомендована эпидуральная анестезия в качестве метода выбора при проведении хирургических вмешательств у больных ЛАГ. Пациенткам с ЛАГ необходимо применять методы контрацепции, поскольку наступление беременности противопоказано в связи с возможной декомпенсацией и развитием летального исхода. Для профилактики респираторных инфекций необходимо проведение вакцинации.

Медикаментозное лечение. Выделяют два компонента лекарственной терапии у больных ЛГ: поддерживающая терапия (оральные антикоагулянты и дезагреганты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и специфическая терапия, включающая антагонисты кальция, простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (иФДЭ5) [2, 30].

Поддерживающая терапия. Рекомендовано назначение мочегонных препаратов во всех случаях развития декомпенсации правого желудочка у больных ЛГ. Дозы диуретиков должны аккуратно титроваться во избежание резкого уменьшения объема циркулирующей крови и снижения артериального давления. Применяются петлевые диуретики: фуросемид 20–120 мг/сут, этакриновая кислота 50–100 мг/сут, торасемид 5–20 мг/сут. Целесообразно их сочетание с антагонистами альдостерона: верошпирон 25–150 мг, эплеренон 20 мг. Во всех случаях назначения диуретиков рекомендовано тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек [2, 30, 31].

Оксигенотерапия рекомендуется больным ЛГ на фоне заболевания легких (ХОБЛ, ИПЛ и др.) на протяжении не менее 15 ч в сутки для достижения парциального давления кислорода в артериальной крови >8 кПа. Важно постоянно поддерживать сатурацию кислорода на уровне 90% и выше. В амбулаторных условиях оксигенотерапия рекомендуется для улучшения клинической симптоматики, коррекции десатурации при физической нагрузке. Назначение оксигенотерапии пациентам с ЛАГ оправданно лишь в случаях развития дыхательной недостаточности и гипоксемии [2, 30].

Таблица 2 Оценка риска ЛАГ

Факторы, определяющие прогноз*	Низкий риск (<5%)	Средний риск (5–10%)	Высокий риск (>10%)
Клинические признаки правожелудочковой недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Обмороки	Нет	Эпизодически ^б	Повторные ^б
ФК по классификации ВОЗ	I, II	III	IV
Т6МХ	>440 м	165–440 м	<165 м
Кардиопульмональные тесты с физической нагрузкой	Пиковое VO ₂ >15 мл/мин/кг (>65% пред.) VE/VCO ₂ угол <36	Пиковое VO ₂ 11–15 мл/мин/кг (35–65% пред.) VE/VCO ₂ угол 36–44,9	Пиковое VO ₂ <11 мл/мин/кг (< 35% пред.) VE/VCO ₂ ≥45
Уровень NT-proBNP в плазме	BNP <50 нг/л NT-proBNP <300 нг/л	BNP 50–300 нг/л NT-proBNP 300–1400 нг/л	BNP > 300 нг/л NT-proBNP > 1400 нг/л
Результаты инструментальных исследований (ЭхоКГ)	Площадь ПП <18 см ² Отсутствие перикардального выпота	Площадь ПП 18–26 см ² Отсутствие или минимальный перикардальный выпот	Площадь ПП >26 см ² Перикардальный выпот
Гемодинамические параметры	ДПП <8 мм рт. ст. СИ ≥2,5 л/мин/м ² SvO ₂ >65%	ДПП 8–14 мм рт. ст. СИ 2,0–2,4 л/мин/м ² SvO ₂ 60–65%	ДПП >14 мм рт. ст. СИ <2,0 л/мин/м ² SvO ₂ <60%

Примечания. *Расчетная 1-летняя смертность; ^бэпизодические обмороки во время активной или тяжелой физической нагрузки, или эпизод ортостатического обморока у стабильного в остальном пациента; ^вповторные эпизоды обмороков, даже при небольшой или регулярной физической нагрузке. ДПП – давление в ПП, СИ – сердечный индекс, SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови кислородом, VO₂ – потребление кислорода, VE – минутная вентиляция, VCO₂ – продукция углекислого газа.

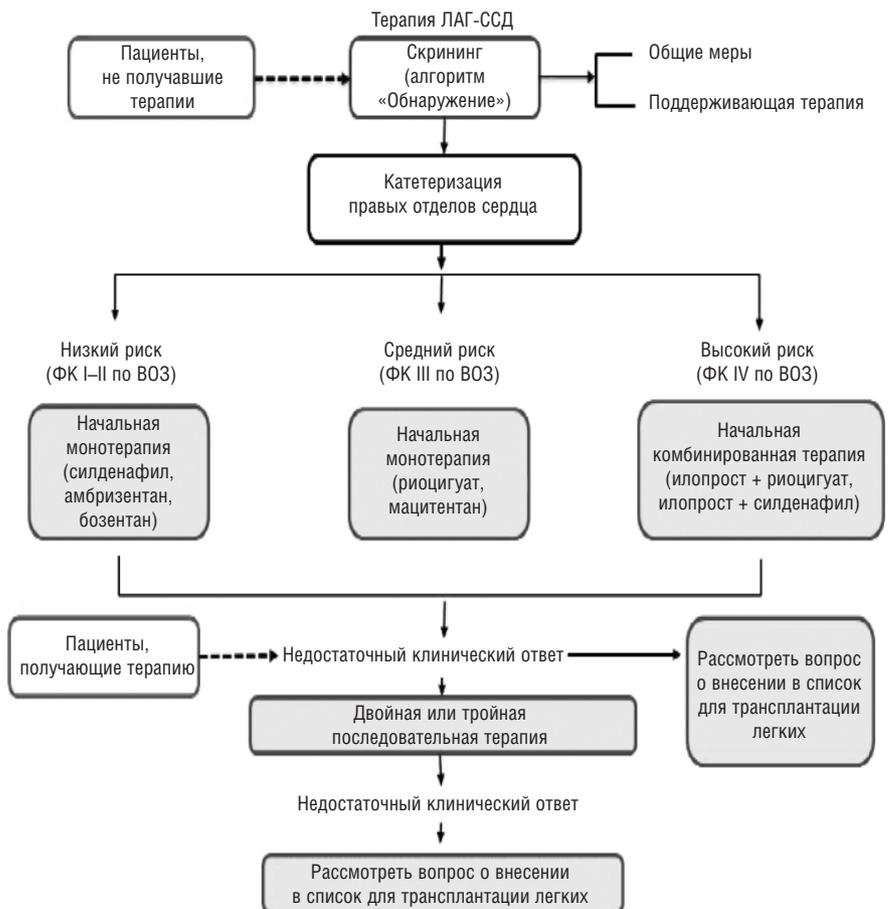


Рис. 2. Терапия ЛАГ-СтЗСТ

Назначение сердечных гликозидов (дигоксина 0,25 мг/сут) рекомендовано для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахикардиях у больных ЛГ. В остальных случаях их применение не оправдано.

Также не оправдано при ЛАГ-СтЗСТ применение антикоагулянтов. Их назначение осуществляется только при наличии основных показаний (тромбозы) [32].

Добутамин, как и другие инотропные препараты, у больных с ЛГ рекомендован при IV ФК и в терминальной стадии заболевания в качестве инотропной поддержки [2, 30, 31].

Рекомендовано лечение анемии / дефицита железа у больных ЛГ [2, 30].

Не целесообразно назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, β -адреноблокаторов, ивабрадина больным ЛАГ при отсутствии сопутствующей патологии [2, 30].

Специфическая терапия. Антагонисты кальция не назначаются пациентам с ЛАГ-СтЗСТ в качестве специфического лечения, поскольку отсутствуют доказательства их влияния на легочную циркуляцию у данной группы пациентов [2].

Простаноиды – это группа липидных соединений уникальной структуры, образуемых из единого субстрата арахидоновой кислоты.

Простаглицин (простагландин I₂) – мощный эндогенный вазодилататор с целым спектром дополнительных эффектов: антиагрегационным, антипролиферативным и цитопротективным, – которые направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов: уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции [33]. Из класса аналогов простаноидов, обладающих подобными фармакокинетическими характеристиками и фармакодинамическими эффектами, в нашей стране зарегистрирован единственный препарат – ингаляционный илопрост.

Илопрост – химически стабильный аналог простаглицина в аэрозольной форме для проведения ингаляций – применяется у больных ЛГ в виде моно- и комбинированной ЛАГ-специфической терапии. Эффективность ингаляционного илопроста оценивалась в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании AIR-1 у больных ЛАГ различной этиологии и неоперабельными формами ХТЭЛГ с III–IV ФК (NYHA) [34]. Ингаляции илопроста/плацебо проводились 6–9 раз по 2,5–5 мкг на ингаляцию в течение дня (в среднем 30 мкг в сутки). Илопрост улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, влиял на ЛСС, частоту клинических событий [34].

Илопрост в ингаляционной форме рекомендован для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛГ: ИЛГ, наследу-

емой ЛАГ, ЛАГ вследствие СтЗСТ, ЛАГ на фоне приема лекарственных препаратов, неоперабельных форм ХТЭЛГ (табл. 3) [2, 30, 34].

Антагонисты рецепторов эндотелина. Эндотелин-1 (ЭТ-1) – это пептид эндотелиального происхождения, характеризующийся мощным вазоконстрикторным и митогенным свойствами в отношении гладкомышечных клеток. Активация системы эндотелина у больных ЛАГ, реализующаяся через два типа его рецепторов: А (ЭТА) и В (ЭТВ), – показана при оценке его плазменных и тканевых концентраций. Это является обоснованием для применения АРЭ, блокирующих ЭТА или одновременно оба типа рецепторов – ЭТА и ЭТВ [35]. Показано, что, несмотря на различия в активности к различным рецепторам, эффективность двойных и селективных АРЭ у больных с ЛАГ сопоставима.

Амбризентан – несультфонамидный АРЭ, производное пропаноевой кислоты, селективный антагонист рецепторов ЭТА. Препарат изучался в пилотном и двух плацебоконтролируемых исследованиях. В двух 12-недельных плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) ARIES-1 (n=202) и ARIES-2 (n=192) оценивалась эффективность и безопасность амбризентана, применяемого в различных дозовых режимах – 2,5 или 5 мг в ARIES-1; 5 или 10 мг в ARIES-2 [36, 37]. В оба РКИ включались пациенты в возрасте старше 18 лет с ЛАГ различной этиологии (ИЛГ, ЛАГ вследствие приема аноректиков, ЛАГ-СтЗСТ или ЛАГ-ВИЧ), при любом ФК. Однако большинство больных имели ФК II (ARIES-1: 32%; ARIES-2: 45%) или III (ARIES-1: 58%; ARIES-2: 52%), с небольшой долей лиц с ФК I (ARIES-1: 2,5%; ARIES-2: 1,5%) и IV (ARIES-1: 7%; ARIES-2: 2%). Средний плацебо-корректированный прирост в 6MTX к 12-й неделе лечения (первичная конечная точка) в ARIES-1 составил соответственно +31 м (p=0,008) и +51 м (p=0,001) в группах лечения 5 и 10 мг; в ARIES-2 +32 м (p=0,02) и +59 м (p=0,001) в группах лечения 2,5 и 5 мг амбризентана. У 280 больных, завершивших 48 нед монотерапии амбризентаном, улучшение в 6MTX составило +39 м по сравнению с исходной. В трех группах различных дозовых режимов терапии прирост в 6MTX варьировал от +31 до +59 м. В сравнении с плацебо амбризентан не влиял на риск развития фатального исхода или потребность в госпитализации. В РКИ ARIES-1/2 частота фатальных исходов и потребности в госпитализации по причине прогрессирования ЛАГ существенно не различалась в группах амбризентана и плацебо [36, 37]. Субанализ в группе пациентов с ЛАГ-СтЗСТ в исследованиях ARIES-1 и ARIES-2 не проводился.

Амбризентан рекомендован для лечения больных ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки, замедления прогрессирования клинических симптомов (см. табл. 3) [2, 30].

Бозентан – АРЭ, блокирующий оба типа рецепторов, – оценивался при ЛАГ (ИЛГ, ЛАГ-СтЗСТ, синдром Эйзенменгера) в 6 РКИ (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2). Он продемонстрировал способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам

Таблица 3 Начальная монотерапия ЛАГ

Группа препаратов	Препарат	Класс и уровень доказательности					
		ФК II	ФК III	ФК IV	ФК V		
Антагонисты эндотелиновых рецепторов	Амбризентан	I	A	I	A	IIb	C
	Бозентан	I	A	I	A	IIb	C
	Мацитентан	I	B	I	B	IIb	C
иФДЭ5	Силденафил	I	A	I	A	II	C
Стимуляторы гуанилатциклазы	Риоцигуат	I	B	I	B	IIb	C
Аналоги простаглицина	Ингаляционный илопрост	-	-	I	B	IIb	C

и ФК, гемодинамические и эхокардиографические параметры, увеличивать время до развития клинического ухудшения у больных ЛАГ II ФК в сравнении с плацебо [38–41].

Бозентан рекомендован больным ИЛГ, ЛАГ-СтЗСТ, синдромом Эйзенменгера для улучшения переносимости физических нагрузок и замедления прогрессирования заболевания (см. табл. 3) [2, 30, 38].

Бозентан был первым препаратом для лечения ЛАГ, зарегистрированным для пациентов с ССД. При оценке долгосрочного прогноза на фоне терапии бозентаном было показано существенное улучшение выживаемости и увеличение времени до клинического ухудшения по сравнению с больными, не получавшими специфическую терапию. Пероральная форма бозентана имела существенное преимущество в способе введения по сравнению с внутривенными вариантами лечения и подтвержденную эффективность в монотерапии, однако она различалась в зависимости от этиологии ЛАГ [42]. Именно при использовании бозентана была обнаружена тенденция к достоверно более низкой выживаемости у пациентов с ССД. Несмотря на кажущиеся оптимистичными данные о выживаемости, в том числе и на нашем опыте, при средней длительности наблюдения $45,4 \pm 26,3$ мес, 25% пациентов умерли. В первую очередь, это были тяжелые пациенты, преимущественно IV ФК со значительно меньшей исходной дистанцией 6МТХ и более худшими гемодинамическими показателями. Ответ на 16-недельную терапию у них был менее адекватным, о чем свидетельствовала близкая к достоверной разница в снижении ЛСС в процессе лечения. Также обращает на себя внимание то, что, помимо гендерного диморфизма (из 18 пациентов с ССД только двое были мужчинами), мужской пол пациентов, так же как и при ССД [43], является фактором риска неблагоприятного прогноза – оба пациента-мужчины умерли [44].

Мацитентан – двойной АРЭ, который изучался в длительном многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании SERAPHIN для оценки влияния терапии на прогрессирование заболевания и смертность больных ЛАГ. 742 больных, имеющих ИЛГ или наследуемую ЛАГ, ЛАГ-СтЗСТ, ЛАГ после хирургической коррекции ВПС, системно-легочных шунтов, ЛАГ-ВИЧ или вследствие приема лекарственных препаратов/токсинов, были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения мацитентана 3 мг ($n=250$), или 10 мг ($n=242$), или плацебо ($n=250$) один раз в сутки в течение примерно 100 нед [45]. Комбинированной первичной конечной точкой явился период до развития первого клинического события, связанного с ухудшением течения ЛАГ (прогрессирование заболевания, инициация терапии парентеральными простаноидами, трансплантация легких, предсердная септостомия) или наступления летального исхода. Прогрессирование ЛАГ регистрировалось при наличии трех критериев – снижения 6МТХ на 15% и более по сравнению с исходной величиной (результат подтверждался в двух тестах, проведенных в различные дни в течение 2-недельного периода), ухудшения клинической симптоматики ЛАГ (ухудшение ФК, появление признаков декомпенсации ПЖ без существенной динамики при применении пероральных диуретиков), потребности в дополнительной терапии.

Применение мацитентана в дозах 3 мг [относительный риск (ОР) 0,70; 97,5% доверительный интервал (ДИ) 0,52–0,96; $p=0,01$] и 10 мг (ОР 0,55; 97,5% ДИ 0,39–0,76; $p=0,001$) в сравнении с плацебо способствовало снижению риска заболеваемости и смертности при ЛАГ на 30 и 45% соответственно [45]. Эффект терапии не зависел от того, получали ли больные исходно сопутствующую ЛАГ-специфическую терапию иФДЭ5, пероральными или ингаляционными простаноидами. К 6-му месяцу наблюдения в группе плацебо 6МТХ уменьшилась на 9,4 м, в группах лечения мацитентаном прирост дистанции составил +7,4 м при назначении дозы 3 мг (эффект терапии +16,8 м в сравнении с плацебо; 97,5% ДИ 2,7–3,4; $p=0,01$) и +12,5 м при назначении 10 мг (эффект терапии +22,0 м в сравнении с плацебо; 97,5% ДИ 3,2–40,8; $p=0,008$). ФК улучшился по сравнению с исходным к 6-му месяцу лечения у 13% больных в группе плацебо, 20% – в группе мацитентана 3 мг ($p=0,04$) и 22% – в группе 10 мг ($p=0,006$). По сравнению с группой плацебо терапия мацитентаном вызывала достоверное снижение ЛСС и повышение СИ.

Необходимо отметить, что в исследовании SERAPHIN впервые было обнаружено практически равнозначное снижение рисков наступления неблагоприятного исхода у пациентов с ИЛГ и ЛАС-ССД [45].

Мацитентан рекомендован для применения у больных ЛАГ различной этиологии с целью предотвращения прогрессирования болезни и улучшения выживаемости (см. табл. 3) [2, 30, 45].

Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5. ИФДЭ5 предотвращают деградацию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к вазодилатации за счет влияния на систему NO/цГМФ и вызывает снижение ЛСС и перегрузки правого желудочка [1, 7, 8].

Силденафил – селективный иФДЭ5 для перорального назначения. В 4 РКИ у больных ЛАГ доказаны позитивные эффекты силденафила в виде улучшения толерантности к физическим нагрузкам, клинической симптоматики и/или гемодинамики [46].

Силденафил рекомендован при ЛАГ для улучшения переносимости физических нагрузок (см. табл. 2) [2, 30]. Рекомендованная доза составляет 20 мг 3 раза в сутки. В РКИ SUPER-1 у 278 больных ЛАГ, получавших силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки, к 12-й неделе отмечалось улучшение клинической симптоматики, гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам [46]. Разницы в результатах лечения при сравнительной оценке разнородных групп лечения от 20 до 80 мг 3 раза в сутки не отмечалось. При гемодинамическом исследовании к 12-й неделе терапии в группах силденафила по сравнению с плацебо отмечалось достоверное снижение СрДЛА и ЛСС. Доля больных с улучшением ФК как минимум на один класс была выше в каждой группе лечения силденафилом по сравнению с плацебо [46]. Не было различий между группами силденафила и по числу клинических событий, свидетельствующих о прогрессировании ЛАГ. Побочные эффекты выражены незначительно и вызваны вазодилатацией (головная боль, приливы, кровохарканье).

Статистический анализ подгруппы пациентов с ЛАГ-СтЗСТ также показал существенное улучшение толерантности к физической нагрузке, ФК, гемодинамических показателей, а также хорошую переносимость

[47]. Сопоставление выживаемости двух разных по этиологии вариантов ЛАГ проводился и в исследовании SUPER-2 [48]. Анализ 3-летней выживаемости в субгруппах ЛАГ-СтЗСТ и ИЛГ показал ее снижение в первой группе по сравнению со второй (72% vs. 81%). Также было отмечено, что на выживаемость влияла исходная дистанция 6МТХ: пациенты, прошедшие >325 м до начала терапии, имели лучшую 3-летнюю выживаемость, чем прошедшие <325 м (84 и 70% соответственно). Однако экстраполяция результатов этого исследования на реальную действительность сложна, поскольку пациенты на этапе открытого исследования принимали максимальную дозу силденафила, примененную в исследованиях SUPER, – 240 мг/сут.

Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы. Риоцигуат и ФДЭ5 оказывают влияние на путь NO – растворимая гуанилатциклаза (рГЦ) – цГМФ за счет влияния на деградацию цГМФ, в то время как стимуляторы рГЦ повышают продукцию цГМФ [1, 7, 8, 49]. Риоцигуат имеет двойной механизм действия: сенсibiliзирует рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ, а также напрямую стимулирует фермент через другой участок связи, независимо от NO. Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO–рГЦ–цГМФ и вызывает увеличение продукции цГМФ, который играет важную роль в регуляции процессов, влияющих на тонус сосудов, пролиферацию, фиброз и воспаление [2, 49].

В 12-недельном двойном слепом плацебоконтролируемом РКИ PATENT-1 была показана эффективность и безопасность риоцигуата у 443 больных с ЛАГ (ИЛГ, семейной ЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с СтЗСТ, ВПС, портальной гипертензией с циррозом печени, приемом аноректиков или амфетамина). Препарат в дозе до 2,5 мг 3 раза в сутки улучшал клиническую симптоматику, толерантность к нагрузкам, гемодинамические параметры, ФК, увеличивал время до развития клинического ухудшения. К 12-й неделе 6МТХ увеличился на 30 м от исходных значений в группе риоцигуата с максимальной дозой 2,5 мг и снизился в среднем на 6 м в группе плацебо (p<0,001). Улучшение 6МТХ к 12-й неделе лечения достигалось и у больных, получавших предшествующую ЛАГ-специфическую терапию [49, 50]. Величина ЛСС в группе риоцигуата с максимальной дозой 2,5 мг снизилась на 223 дин/с/см⁵, а в группе плацебо снизилась на 9 дин/с/см⁵ (p<0,001). Статистически значимы при назначении риоцигуата в сравнении с плацебо

были изменения гемодинамических показателей – СрДЛА и СВ, а также NT-проBNP, ФК, степени одышки по Боргу. Достоверно реже в группе риоцигуата с максимальной дозой 2,5 мг в сравнении с плацебо наступали события, указывающие на клиническое ухудшение ЛАГ [49]. По данным исследования PATENT-2, риоцигуат позволил достичь 93% выживаемости через 2 года исследования, при этом у 79% пациентов не наблюдалось клинического ухудшения. Нужно отметить, что эти показатели были схожими в группах ИЛГ, ЛАГ-СтЗСТ и ЛАГ-ССД [50].

Риоцигуат рекомендован для улучшения переносимости физических нагрузок (Д6МХ), улучшения ФК (ВОЗ) и предотвращения прогрессирования ЛАГ (см. табл. 3) [2, 30]. Не рекомендуется комбинация риоцигуата и иФДЭ5 из-за риска развития гипотензии и других побочных эффектов.

Комбинированная терапия ЛАГ – это одновременное использование более чем одного класса специфических лекарственных средств [2, 30, 51]. Этот подход является привлекательным для контроля заболвания, поскольку в клиническую практику внедрены различные классы препаратов, воздействующих на три сигнальных пути патогенеза: простагландины/ простаноиды, АРЭ (ЭТ-1), иФДЭ5 и стимуляторы рГЦ. В экспертных центрах по лечению ЛГ комбинированная терапия является стандартом лечения. В последние годы опыт применения комбинированной терапии значительно возрастает. Недавний метаанализ 6 РКИ по применению комбинированной терапии у 858 пациентов показал, что в группе комбинации препаратов по сравнению с контролем отмечается значительное снижение риска клинического ухудшения (ОР 0,48; 95% ДИ 0,26–0,91; p=0,023), достоверный прирост 6МТХ на 22 м и уменьшение ДЛАСр., ЛСС, ДПП. Частота серьезных неблагоприятных реакций между группами не различалась (ОР 1,17; 95% ДИ 0,40–3,42; p=0,77) [52]. Снижение смертности от всех причин не было статистически значимым. Тем не менее уровень смертности больных ЛАГ, участвующих в РКИ является относительно низким, что не позволяет выявить статистическую достоверность. Ведь размер выборки должен достигать нескольких тысяч пациентов [2, 53].

Последовательная лекарственная комбинированная терапия используется для лечения больных с недостаточным ответом на начальную монотерапию. Как видно из табл. 4, наиболее оптимальными последовательными комбинациями являются мацитентан, добавленный к силденафилу, и риоцигуат, добавленный к бозентану. Необходимо помнить и о последовательных комбинациях, не влияющих на отдаленный прогноз (см. табл. 4) [2, 30]. Начальная комбинированная терапия, включающая ингаляционный илопрост, рекомендуется при высоком риске летальности (>10% в год; см. рис. 2).

Трансплантация легких. Широкое использование современных специфических препаратов существенно уменьшило применение трансплантации легких у пациентов с ЛАГ. Тем не менее существует определенная

Таблица 4 Комбинированная терапия ЛАГ

Группы препаратов	Класс/ Уровень доказательности					
	ФК II		ФК III		ФК IV	
Мацицентан → + силденафил	I	B	I	B	IIa	C
Риоцигуат → + бозентан	I	B	I	B	IIa	C
Илопрост инг. → + бозентан	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Силденафил + эпопростенол	–	–	I	B	IIa	B
Амбризентан → + силденафил	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Бозентан → + силденафил	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Силденафил → + бозентан	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие двойные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие тройные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Риоцигуат + силденафил	III	B	III	B	III	B

группа пациентов, для которых трансплантация является шансом на продление жизни. Показания для проведения трансплантации легких общие, как и при других тяжелых жизнеугрожающих заболеваниях, при этом нужно учитывать ресурсы тройной комбинированной терапии [54].

Таким образом, в настоящее время, несмотря на очевидный прогресс в диагностике и лечении, существуют нерешенные проблемы, однако использование накопленных знаний и их практическое применение существенным образом улучшают прогноз пациентов с ЛАГ-СтЗСТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62 Suppl 25:34-41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029
2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
3. Волков АВ, Мартынюк ТВ, Юдкина НН и др. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевтический архив*. 2012;(5):24-8 [Volkov AV, Martynyuk TV, Yudkina NN, et al. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2012;(5):24-8 (In Russ.)].
4. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010 Dec;138(6):1383-94. doi: 10.1378/chest.10-0260
5. Авдеев СН, Акчурин РС, Амбатьелло ЛГ и др. Чазова ИЕ, Мартынюк ТВ, редакторы. Легочная гипертензия. Москва: Практика; 2015 [Avdeev SN, Akchurin RS, Ambat'ello LG, et al; Chazova IE, Martynyuk TV, editors. *Legochnaya gipertenziya* [Pulmonary hypertension]. Moscow: Praktika; 2015 (In Russ.)].
6. Волков АВ. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):69-77 [Volkov AV. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):69-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-69-77
7. Волков АВ, Мач ЭС, Гусева НГ. Дисфункция эндотелия при системной склеродермии – клинико-патогенетические корреляции. *Терапевтический архив*. 2008;80(10):68-71 [Volkov AV, Mach ES, Guseva NG. Endothelial dysfunction in systemic sclerosis – clinical and pathogenetic correlations. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2008;80(10):68-71 (In Russ.)].
8. Мартынюк ТВ, Масенко ВП, Чазова ИЕ, Беленков ЮН. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией. *Кардиология*. 1997;(10):25 [Martynyuk TV, Masenko VP, Chazova IE, Belenkov YuN. Endothelial dysfunction in patients with pulmonary hypertension. *Kardiologiya*. 1997;(10):25 (In Russ.)].
9. Юдкина НН, Валеева ЭГ, Таран ИН и др. Легочная артериальная гипертензия и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинико-демографических особенностей и выживаемости по данным Российского национального регистра. *Системные гипертензии*. 2016;13(2):65-72 [Yudkina NN, Valeeva EG, Taran IN, et al. Pulmonary arterial hypertension and idiopathic pulmonary hypertension: a comparative analysis of clinical and demographic features and survival according to the data of the Russian National Registry. *Sistemnye Gipertenzii*. 2016;13(2):65-72 (In Russ.)].
10. Fernandes F, Ramires FJ, Arteaga E, et al. Cardiac remodeling in patients with systemic sclerosis with no signs or symptoms of heart failure: an endomyocardial biopsy study. *J Card Fail*. 2003;9:311-7. doi: 10.1054/jcaf.2003.51
11. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis*. 2005;16:13-8. doi: 10.1097/00019501-200502000-00003
12. Ruitter G, Lanser IJ, De Man FS, et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):285-92. doi: 10.1093/rheumatology/ket331
13. Ross EA, Perloff JK, Danovitch GM, et al. Renal function and urate metabolism in late survivors with cyanotic congenital heart disease. *Circulation*. 1986;73:396-400. doi: 10.1161/01.CIR.73.3.396
14. Takeda Y, Takeda Y, Tomimoto S, et al. Bilirubin as a prognostic marker in patients with pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med*. 2010;10:22. doi: 10.1186/1471-2466-10-22
15. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:487-92. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.9812078
16. Leyva F, Anker SD, Godtsland IF, et al. Uric acid in chronic heart failure: A marker of chronic inflammation. *Eur Heart J*. 1998;19:1814-22. doi: 10.1053/euhj.1998.1188
17. Thakkar V, Stevens W, Prior D, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R193. doi: 10.1186/ar4383
18. Mukerjee D, Yap LB, Holmes AM, et al. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2003;97:1230-6. doi: 10.1016/S0954-6111(03)00254-3
19. Юдкина НН, Николаева ЕВ, Мартынюк ТВ, Волков АВ. Клинический субтип системной склеродермии, ассоциированной с легочной артериальной гипертензией. *Кардиологический вестник*. 2017;(4):66-75 [Yudkina NN, Nikolaeva EV, Martynyuk TV, Volkov AV. The clinical subtype of systemic sclerosis associated with pulmonary arterial hypertension. *Kardiologicheskiy Vestnik*. 2017;(4):66-75 (In Russ.)].
20. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, et al, and the Australian Scleroderma Interest Group (ASIG). Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulm Med*. 2016;16:134. doi: 10.1186/s12890-016-0296-z
21. Steen VD, Medsger AT. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2437-44. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U
22. Coral-Alvarado P, Rojas-Villarraga A, Latorre MC, et al. Risk factors associated with pulmonary arterial hypertension in Colombian patients with systemic sclerosis: review of the literature. *J Rheumatol*. 2008 Feb;35(2):244-50. doi: 10.1183/09059180.00006111

23. Тареев ЕМ, Виноградова ОМ, Насонова ВА, Гусева НГ. Коллагенозы. Москва: Медицина; 1965. С. 249-50 [Tareev EM, Vinogradova OM, Nasonova VA, Guseva NG. *Kollagenozy* [Collagenoses]. Moscow: Meditsina; 1965. P. 249-50 (In Russ.)].
24. Mould TL, Roberts-Thomson PJ. Pathogenesis of telangiectasia in scleroderma. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2000;18:195-200.
25. Shah AA, Wigley FM, Hummers LK. Telangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol.* 2010 Jan;37(1):98-104. doi: 10.3899/jrheum.090697
26. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737-47. doi: 10.1002/art.38098
27. Grigoryev DN, Mathai SC, Fisher MR, et al. Identification of candidate genes in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Transl Res.* 2008 Apr;151(4):197-207. doi: 10.1016/j.trsl.2007.12.010
28. Bull TM, Coldren CD, Moore M, et al. Gene microarray analysis of peripheral blood cells in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(8):911-9. doi: 10.1164/rccm.200312-1686OC
29. Lefevre G, Dauchet L, Nachulla E, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2412-23. doi: 10.1002/art.38029
30. Чазова ИЕ, Авдеев СН, Царева НА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2014;8(9):4-23 [Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2014;8(9):4-23 (In Russ.)].
31. Николаева ЕВ, Юдкина НН, Курмуков ИА и др. Клинико-гемодинамическая характеристика и возможности терапии у больных тяжелой легочной артериальной гипертензией IV функционального класса, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани. *Терапевтический архив.* 2015;(5):24-32 [Nikolaeva EV, Yudkina NN, Kurmukov IA, et al. Clinico-hemodynamic characteristics and treatment options in patients with severe pulmonary arterial hypertension IV functional class associated with systemic connective tissue diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2015;(5):24-32 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587524-32
32. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation.* 2014 Jan 7;129(1):57-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004526
33. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med.* 2003;2(2):123-37. doi: 10.1007/BF03256644
34. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002 Aug 1;347(5):322-9. doi: 10.1056/NEJMoa020204
35. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res.* 2004 Feb 1;61(2):227-37. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.11.026
36. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al; Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008 Jun 10;117(23):3010-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510
37. Galie N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Aug 2;46(3):529-35. doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.050
38. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelinreceptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001;358:1119-23. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X
39. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896-903. doi: 10.1056/NEJMoa012212
40. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:2093-100. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60919-8
41. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al, for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006;114:48-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630715
42. Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoid or sildenafil. *Rheumatology.* 2010;49(3):490-500. doi: 10.1093/rheumatology/kep398
43. Волков АВ, Старовойтова МН, Гусева НГ. Особенности клинических проявлений системной склеродермии в зависимости от пола и возраста начала болезни. *Терапевтический архив.* 2004;76(5):7-11 [Volkov AV, Starovoytova MN, Guseva NG. Features of clinical manifestations of systemic scleroderma, depending on the sex and age of onset of the disease. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2004;76(5):7-11 (In Russ.)].
44. Волков АВ, Юдкина НН, Николаева ЕВ и др. Бозентан: существенное увеличение продолжительности жизни пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями. *Терапевтический архив.* 2014;86(5):32-9 [Volkov AV, Yudkina NN, Nikolaeva EV, et al. Bozeman: significant increase in the life expectancy of patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic rheumatic diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2014;86(5):32-9 (In Russ.)].
45. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med.* 2013;369:809-18. doi: 10.1056/NEJMoa1213917
46. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al, for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med.* 2005;353:2148-57. doi: 10.1056/NEJMoa050010
47. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Connective Tissue Disease. *J Rheumatol.* 2007;34:2417-22.
48. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, et al; SUPER-2 Study Group. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest.* 2011 Nov;140(5):1274-83. doi: 10.1378/chest.10-0969
49. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:330-40. doi: 10.1056/NEJMoa1209655
50. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis.* 2017 Feb;76(2):422-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209087
51. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2014 Aug;146(2):449-75. doi: 10.1378/chest.14-0793
52. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology.* 2011;120(3):157-65. doi: 10.1159/000334431
53. Lajoie AC, Bonnet S, Provencher S. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: recent accomplishments and future challenges. *Pulm Circ.* 2017 Apr-Jun;7(2):312-25. doi: 10.1177/2045893217710639
54. Quezada-Loaiza CA, de Pablo Gafas A, Perez V, et al. Lung Transplantation in Pulmonary Hypertension: A Multidisciplinary Unit's Management Experience. *Transplant Proc.* 2018 Jun;50(5):1496-503. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.073

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите системное заболевание соединительной ткани при котором ЛАГ встречается наиболее часто
 - А. Системная склеродермия
 - Б. Системная красная волчанка
 - В. Ревматоидный артрит
 - Г. Рецидивирующий полихондрит
2. Какое клиническое проявление ЛАГ характерно для больных с СтЗСТ?
 - А. Одышка.
 - Б. Кровохарканье
 - В. Генерализованный цианоз
 - Г. Формирование «барабанных палочек» и «часовых стекол»
3. Какие два метода инструментальной диагностики используются для скрининга ЛАГ при СтЗСТ?
 - А. ЭхоКГ
 - Б. Дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов
 - В. Исследование диффузионной способности легких
 - Г. Холтеровское ЭКГ-мониторирование
4. Каким методом верифицируют диагноз ЛАГ?
 - А. ЭхоКГ
 - Б. Катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии
 - В. КТ легких
 - Г. Бодиплетизмография
5. Что из нижеперечисленного позволит заподозрить наличие ЛАГ у пациента с ССД?
 - А. Изолированное снижение диффузионной способности легких
 - Б. Обнаружение интерстициальных изменений при КТ легких
 - В. Выявление антител в ДНК
 - Г. Наличие сигнала выраженной митральной регургитации
6. Для установления диагноза ЛАГ нужно исключить
 - А. ИПЛ
 - Б. Поражение левых отделов сердца
 - В. Легочную эмболию
 - Г. Все вышеперечисленное
7. Для оценки толерантности к физической нагрузке у пациентов с ЛАГ проводится
 - А. Тест 6-минутной ходьбы
 - Б. ЭхоКГ
 - В. Бодиплетизмография
 - Г. Суточное мониторирование артериального давления
8. Выберите, какие препараты используют в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ЛАГ-ССД
 - А. Блокаторы кальциевых каналов
 - Б. Мочегонные
 - В. Антикоагулянты
 - Г. Сердечные гликозиды
9. Для лечения пациентов с ЛАГ-СтЗСТ II–III ФК используются
 - А. Антагонисты рецепторов эндотелина
 - Б. Ингибиторы фосфодиэстеразы-5.
 - В. Простаноиды
 - Г. Все вышеперечисленное
10. Какой метод лечения используют в качестве стартовой терапии для пациентов ЛАГ-ССД IV ФК:
 - А. Монотерапия бозентаном
 - Б. Монотерапия силденафилом
 - В. Комбинированная стартовая терапия силденафилом и риоцигуатом
 - Г. Комбинированная стартовая терапия силденафилом и ингаляционным илопростом

Ответы – на с. 534