

# Легочная артериальная гипертензия при системных ревматических заболеваниях: алгоритмы ведения больных

Профессор М.З. Каневская

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

## РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается проблема диагностики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) при системных заболеваниях соединительной ткани. Легочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний и синдромов, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов. Критерий ЛГ – выявленная при катетеризации правых отделов сердца величина среднего давления в легочной артерии  $> 25$  мм рт. ст. в покое. Представлены определение и диагностические критерии ЛГ, данные о частоте ее выявления при ревматических заболеваниях. Указывается на необходимость ранней диагностики, тщательного проведения дифференциального диагноза и его верификации с применением инвазивных способов оценки центральной гемодинамики. ЛАГ, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани, – синдром, патогенетически сходный с идиопатической ЛАГ, но развившийся как клиническое проявление системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), прежде всего системной склеродермии. ЛАГ-СЗСТ входит в группу I по современной классификации ЛГ и, по данным различных регистров, занимает 1-е место по частоте среди всех ассоциированных форм. Представлена модель скрининга больных с системной склеродермией и СЗСТ, упрощающая показания для обследования больных. Описаны современные подходы к проведению лекарственной терапии, представлен алгоритм назначения и проведения ЛАГ-специфической терапии, улучшающей качество жизни пациентов и выживаемость при этой очень тяжелой и прогностически неблагоприятной патологии.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, системные заболевания соединительной ткани, системная склеродермия, терапия ЛАГ, бозентан.

**Для цитирования:** Каневская М.З. Легочная артериальная гипертензия при системных ревматических заболеваниях: алгоритмы ведения больных // РМЖ. 2017. № 14. С. 1026–1032.

## ABSTRACT

**Pulmonary arterial hypertension in systemic rheumatic diseases: patients management algorithms**

Kanevskaya M.S.

The First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

The article considers the problem of diagnosis of pulmonary arterial hypertension in systemic connective tissue diseases. Pulmonary hypertension is a group of diseases and syndromes characterized by a progressive increase in pulmonary vascular resistance, which leads to the development of right ventricular heart failure and premature death of patients. The criteria of PH is the mean pulmonary artery pressure  $> 25$  mm Hg at rest, detected by right heart catheterization. The definition and diagnostic criteria of pulmonary hypertension, data on the frequency of its detection in rheumatic diseases are presented. The need for early diagnosis, careful differential diagnosis and its verification using invasive methods for assessing central hemodynamics is indicated. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic connective tissue diseases is a syndrome pathogenetically similar to idiopathic pulmonary arterial hypertension, but it evolves as a clinical manifestation of systemic connective tissue diseases, first of all, primarily systemic scleroderma. PAH-SCTD is included in group I according to the modern classification of pulmonary hypertension and according to the data of various registers is the first in frequency among all associated forms. The author presents a model for screening patients with systemic scleroderma and systemic connective tissue diseases, which simplifies the indications for the examination of patients. Modern approaches to drug therapy are described, as well as an algorithm for the appointment and conduct of PAH-specific therapy that improves the quality of life of patients and the survival rate for this very severe and prognostically unfavorable pathology.

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, systemic connective tissue diseases, systemic scleroderma, PAH therapy, bosentan.

**For citation:** Kanevskaya M.S. Pulmonary arterial hypertension in systemic rheumatic diseases: patients management algorithms // RMJ. 2017. № 14. P. 1026–1032.

Согласно клиническим рекомендациям 2016 г., легочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний и синдромов, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [1]. Критерий ЛГ – выявление при катетеризации правых отделов сердца величины среднего давления в легочной артерии (ЛА)  $> 25$  мм рт. ст. в покое при давлении заклинивания в легочных

капиллярах  $\geq 15$  мм рт. ст. и легочном сосудистом сопротивлении  $> 3$  мм рт. ст. [2, 3]. Выделяют 5 типов ЛГ. Прогноз пациентов с ЛГ связан не только с основным заболеванием, но и с функциональным классом дыхательной недостаточности. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), – синдром, патогенетически сходный с идиопатической ЛАГ, но развившийся как клиническое проявление СЗСТ. ЛАГ-СЗСТ входит в группу I по современной классификации ЛГ и, по данным различных ре-

гистров, занимает 1-е место по частоте среди всех ассоциированных форм [3–5]. Для оценки выраженности ЛАГ используют рекомендации ВОЗ (2003) с выделением 3-х групп по степени повышения давления в легочной артерии: легкую – 25–45 мм рт. ст., среднюю – 46–65 мм рт. ст., выраженную – выше 65 мм рт. ст.

Наиболее распространенной является идиопатическая ЛАГ (>40% случаев). На долю ревматических заболеваний (РЗ) приходится 15–20% [5, 6]. Патогенетические механизмы ЛГ при РЗ различны, и поэтому выявленное заболевание может относиться к любому виду ЛГ. Наряду с ЛАГ развиваются веноокклюзионная болезнь легких, патология левых отделов сердца, ЛГ при патологии легких, хроническая тромбоэмболическая болезнь [6, 7].

### Этиология и патогенез

Независимо от нозологической формы РЗ основной причиной ЛГ является ремоделирование сосудистой стенки вследствие различных причин: эндотелиальной дисфункции, избыточной пролиферации клеток, гиперплазии интимы, гипертрофии мышечного слоя, нарушений апоптоза, фиброза сосудистой стенки, тромбозов [8]. В патогенезе ЛГ при различных РЗ имеют значение многие факторы. При васкулопатии большую роль играют изменения уровня ангиогенных факторов (трансформирующего ростового фактора  $\beta$ , фактора роста тромбоцитов, эндотелиального ростового фактора), что способствует развитию вазоконстрикции, повышению сосудистого сопротивления и ухудшению кровотока. У больных СКВ наибольшее значение имеет иммунный васкулит, при антифосфолипидном синдроме – рецидивирующие тромбоэмболии сосудов легких [9, 10]. По сравнению с пациентами с ИЛАГ пациенты с ЛАГ-СЗСТ – преимущественно женского пола (женщины : мужчины – 4:1), возраст на момент постановки диагноза – >60 лет, могут иметь сопутствующие заболевания или проявления основного заболевания и меньшую выживаемость [11, 12]. Нескорректированный риск смерти у больных с ЛАГ-ССД в сравнении с ИЛАГ выше в 2,9 раза [13]. У пациентов с ЛАГ-ССД часто снижена диффузионная способность легких (ДСЛ) [9, 14, 15].

Наибольшее значение ЛГ имеет при системной склеродермии (ССД). ССД или системный склероз – системное аутоиммунное полиорганное заболевание, прогноз которого определяется поражением внутренних органов (сердца, легких, почек), тяжелыми вазоспастическими сосудистыми реакциями [8]. ЛАГ развивается при ССД наиболее часто и в зависимости от применяемого метода диагностики (эхокардиография или катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии) и варианта заболевания колеблется от 5 до 32%, достигая 50% при CREST-синдроме [6, 9]. При системной красной волчанке (СКВ) частота ЛГ составляет 5–10%, еще реже ЛГ развивается при РА, дерматомиозите/полимиозите, синдроме Шегрена, антифосфолипидном синдроме [16–18]. При ССД сочетание ЛАГ и интерстициальной болезни легких (ИБЛ) встречается также более часто, что существенно ухудшает прогноз больных [15, 19].

### Диагностика ЛГ

Ранняя диагностика ЛАГ – ключ к оптимальному терапевтическому прогнозу. При отсутствии лечения прогноз больных с ЛАГ крайне неблагоприятен, при ССД 60% больных клинически значимой ЛАГ умирают в первые 2 года.

В настоящее время смертность, связанная с ЛГ, сравнялась со смертностью при ИБЛ и составляет около 30% в структуре летальных исходов при РЗ [15, 16, 19]. Своевременное выявление ЛАГ способствует ранней терапии с последующим более благоприятным течением [6, 20, 21].

Для диагностики ЛГ, ассоциированной с ССД, проводят комплексное обследование с целью установления диагноза, оценки клинического класса и типа ЛГ, функционального и гемодинамического статуса пациента. Выделяют следующие этапы дифференциально-диагностического процесса:

1. Подозрение на наличие ЛГ (скрининг).
2. Исключение наиболее частых причин ЛГ.
3. Установление диагноза ЛАГ.
4. Оценка ЛАГ (функциональный класс, особенности гемодинамики).

Диагностика ЛГ при ССД, как и при других заболеваниях, основана на комплексе клинических и инструментальных исследований, среди которых «золотым стандартом» является определение давления в ЛА при ее катетеризации. Необходимо помнить о скрининговых методах обследования, поскольку больные ССД составляют группу риска при развитии этого проявления [20, 22]. На рисунке 1 представлен алгоритм скринингового обследования пациентов [2, 3]. Одышка – первое проявление ЛГ, которое требует проведения дифференциальной диагностики и обычно развивается уже при наличии правожелудочковой сердечной недостаточности.

При скрининге и определении риска развития ЛГ у больного ССД проводят исследование **функции внешнего дыхания** с определением ДСЛ. Показана прогностическая роль этого метода помимо общепринятых клинико-иммунологических признаков в определении группы риска по развитию ЛГ. Изолированное снижение ДСЛ до уровня <55–60% нормы явилось более значимым предиктором развития ЛГ, чем другие доступные скрининговые методики – ЭКГ или Эхо-КГ. При этом необходимо исключить интерстициальный фиброз, сопутствующую хроническую болезнь легких или анемию [15].

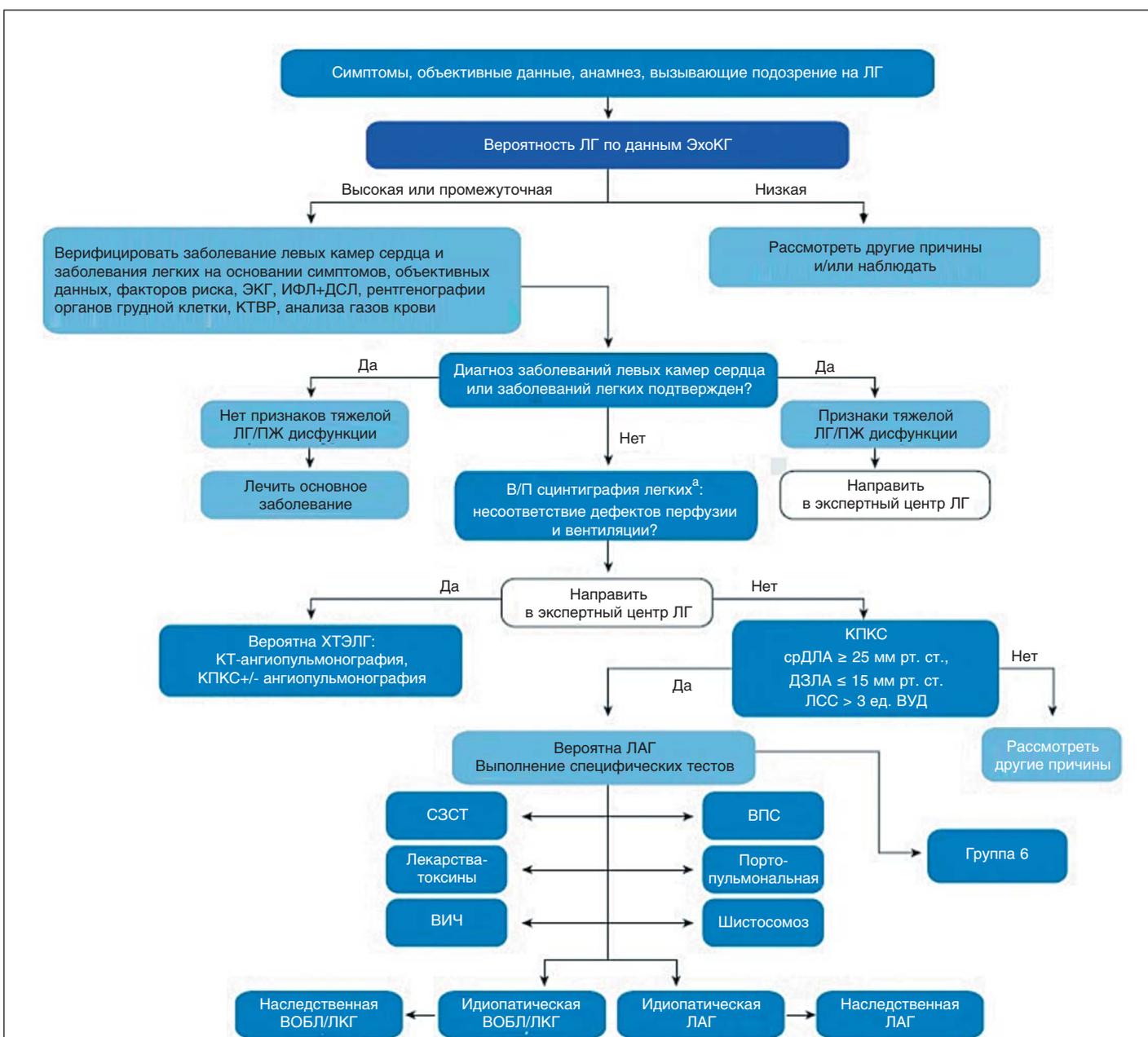
V. Streen et al. показали, что пациенты с ЛАГ и лимитированной ССД имеют значительно более низкую ДСЛ за несколько лет до установления диагноза в сравнении с больными, не имевшими в дальнейшем ЛАГ и ИБЛ [16]. Уровень ДСЛ > 60% имеет высокую специфичность для исключения ЛАГ [16], поэтому уровень ДСЛ < 60% должен рассматриваться в качестве признака возможной ЛАГ. Снижение ДСЛ у больных ССД связывают с частой ассоциацией ЛАГ с веноокклюзионной болезнью. При морфологическом исследовании легочной ткани у больных с ЛАГ-ССД признаки поражения венул обнаруживают чаще, чем при ИЛГ [16].

**ЭхоКГ** кроме выявления косвенных признаков ЛГ и расчета среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) помогает в дифференциальной диагностике вариантов ЛГ, связанной с поражением левого желудочка, в частности, с нарушением его сократимости и клапанными поражениями. Выявление трансстрикуспидального градиента давления >2,5 м/с недостаточно для верификации диагноза и требует подтверждения. Более точная диагностическая модель алгоритма DETECT предполагает использование ЭхоКГ, исследуются площадь правого предсердия и скорость трикуспидальной регургитации [22, 23]. В исследовании DETECT предложена композитная балльная оценка

для отбора пациентов, которым необходимо выполнять катетеризацию правых отделов сердца [23]. При остальных СЗСТ рекомендуют выполнять ЭхоКГ для выявления ЛГ. Как и при других формах ЛАГ, при ЛАГ-СЗСТ рекомендована катетеризация правых камер сердца (КПКС) для подтверждения диагноза. В процессе регрессионного анализа были выделены переменные, ассоциированные с риском развития ЛАГ: телеангиэктазии, антицентромерные антитела, повышение уровней серологических маркеров ЛАГ (NTproBNP), уровня мочевой кислоты, изолированное снижение ДСЛ. В настоящее время нет однозначной трактовки факторов неблагоприятного прогноза ЛАГ при ССД, но такие факторы определены для идиопатической ЛГ. По-

мимо исходных гемодинамических параметров, в первую очередь СрДЛА при первом обследовании, к ним относят перикардит, повышение уровня NTproBNP и уровня мочевой кислоты [24]. Наличие перикардального выпота рассматривается как предиктор высокой смертности у больных с ИЛГ и фактор значимого увеличения частоты летальных исходов у больных ЛАГ-ССД [24, 25]. Отмечается, что при ССД перикардит встречается наиболее часто.

КПКС должна проводиться всем больным с ЛГ и больным ССД и ЛГ. Помимо подтверждения факта повышения давления в ЛА результаты исследования имеют дифференциально-диагностическое значение и подтверждают прогноз больного [6, 19]. А.В. Волков [20] рекомендует для



**Примечание:** <sup>а</sup> – при выполнении единственного визуализирующего исследования КТ ангиопульмонографии можно не диагностировать ХТЭЛГ.

**Сокращения:** ВПС – врожденные пороки сердца; КТ – компьютерная томография; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ДСЛ – диффузионная способность легких для монооксида углерода; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; срДЛА – среднее давление в легочной артерии; ЛА – легочная артерия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии; ИФЛ – исследование функции легких; ВОБЛ/ЛКГ – веноокклюзионная болезнь легких / легочный капиллярный гемангиоматоз; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; КПКС – катетеризация правых камер сердца; В/П – вентиляционно-перфузионная. Группа 6 – ЛГ, обусловленная неясными многофакторными механизмами

Рис. 1. Алгоритм скринингового обследования пациентов с ЛГ

ранней диагностики ЛАГ при СЗСТ всем пациентам с ССД проводить скрининг с целью обнаружения ЛАГ. Скрининг пациентов без клинических проявлений ЛАГ не рекомендуется для СЗСТ или других системных аутоиммунных заболеваний без признаков ССД. Проведение КПКС необходимо для диагностики ЛАГ, а проведение острого вазореактивного теста у пациентов с ССД, СЗСТ или другими системными заболеваниями не требуется. Кроме того, скрининговая программа у пациентов с ССД или системными аутоиммунными заболеваниями с чертами ССД обязательно должна включать исследование ДСЛ. Должны проводиться трансторакальная ЭхоКГ, алгоритм DETECT [21, 22], если ДСЛ <60% и длительность заболевания >3 лет. При ССД или системных аутоиммунных заболеваниях с чертами ССД трансторакальная ЭхоКГ и оценка ДСЛ должны проводиться ежегодно, а при возникновении симптомов выполняются трансторакальная ЭхоКГ, оценка ДСЛ и определение уровня NTproBNP. К наиболее значимым для диагностики ЛАГ ЭхоКГ-параметрам относятся скорость трикуспидальной регургитации и площадь правого предсердия.

Верификация ЛГ при ССД требует последующего дифференциально-диагностического обследования. Для уточнения типа ЛГ необходимо проводить весь комплекс обследования каждому больному, поскольку возможно сочетание нескольких причин. Диагноз ЛАГ при ССД может быть установлен только после проведения всех диагностических процедур. ЛАГ может быть связана с портальной гипертензией, развившейся на фоне первичного билиарного цирроза, который встречается при лимитированной ССД существенно чаще, чем в популяции.

Случаи ЛГ, связанной с васкулитом легочных сосудов, описаны при смешанном заболевании соединительной ткани (СМЗСТ), при котором признаки ССД определяют одинаковые подходы к диагностике ЛГ и ЛАГ. Терапевтические подходы должны определяться нозологической принадлежностью ЛАГ и другими возможными причинами [3, 6]. При выявлении признаков ЛАГ-СЗСТ все пациенты должны направляться в экспертные центры для проведения дифференциальной диагностики, установления диагноза ЛАГ и проведения ЛАГ-специфической терапии.

Как предиктор продолжительности жизни больных используют функциональную классификацию ЛАГ. Так, при I и II ФК средняя продолжительность жизни пациентов – 6 лет, при III ФК – 2,5 года, а при IV ФК – 6 мес. Кроме того, у больных ССД важна количественная оценка толерантности к физической нагрузке, для чего успешно используется тест 6-минутной ходьбы. Используя этот доступный и высокоинформативный тест, следует учитывать поражение мышц и суставов у больных СЗСТ [2, 3, 6].

Пациенты с очень ранним развитием ЛАГ-ССД имеют значительную скорость прогрессирования болезни (>40%) в относительно короткий период времени.

### **Терапия ЛГ**

За последние десятилетия терапия ЛАГ развивается, становится комплексной и обоснованной. Это касается не только ИЛАГ, но и, безусловно, ЛАГ на фоне РЗ, поскольку для лечения используются аналогичные препараты. Лечебный процесс включает оценку тяжести заболевания и ответа на терапию.

Стратегию лечения пациентов с ЛАГ можно разделить на три этапа [26]. Первый этап включает общие мероприя-

тия (физическая активность, реабилитационные программы, беременность, контрацепция, климакс, гормональная заместительная терапия, психологическая помощь, профилактика инфекций и пр.), поддерживающую терапию (кислородотерапия, диуретики, дигоксин), направление в экспертные центры и проведение катетеризации правого желудочка. В связи с частыми депрессивными расстройствами необходима психосоциальная реабилитация.

Второй этап – это собственно терапия ЛАГ высокими дозами блокаторов кальциевых каналов у пациентов с положительным вазореактивным тестом (ВРТ) или одобренными для лечения ЛАГ препаратами у пациентов с отрицательной пробой. Эта рекомендация в большей степени приемлема для больных с ИЛАГ, поскольку ВРТ у больных с СЗСТ применять нецелесообразно.

Третий этап связан с ответом на лекарственную терапию, определением комплексной терапии одобренными для лечения препаратами или показаний к трансплантации легких.

Рекомендации выделяют значимость раннего выявления патологии (уровень доказательности С) [6, 26, 27], проведение таргетной терапии, включающей имеющиеся ЛАГ-специфические терапевтические средства: антагонисты рецепторов эндотелина, антагонисты эпопростенола и ингибиторы 5-фосфодиэстеразы (А). Эта терапия изначально или в последующем предполагается как комплексная и различными комбинациями лекарственных средств (А). Терапия ЛАГ при СЗСТ проводится аналогично идиопатическим вариантам ЛАГ, однако мониторинг при ЛАГ, связанной с СЗСТ, должен проводиться часто в связи с плохим жизненным прогнозом этих больных. Прогноз у больных РЗ неблагоприятный и существенно хуже, чем при ИЛАГ. Лечение пациентов с ЛАГ-СЗСТ более комплексное по сравнению с лечением ИЛАГ. Иммуносупрессивная терапия комбинацией глюкокортикоидов и циклофосфида может улучшить состояние больных с ЛАГ и СКВ или СМЗСТ [19, 27, 28]. Показаниями к началу терапии являются результаты катетеризации правых отделов сердца. На рисунке 2 представлен алгоритм терапии больных ЛАГ-СЗСТ [20].

Главными целями лечения больных ЛГ являются уменьшение клинической симптоматики, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни [3, 29]. Российские рекомендации 2017 г. [27] выделяют условия для проведения терапии ЛАГ у больных ССД. ЛАГ-специфическую терапию применяют только после уточнения диагноза и генеза ЛАГ и проводят в соответствии с международными рекомендациями. ЛАГ-специфическая терапия способствует улучшению переносимости физических нагрузок, замедлению прогрессирования болезни за счет регресса изменений в легочных сосудах, приводит к улучшению качества жизни и выживаемости (уровень доказательности В, экстраполяция данных РКИ, включивших больных ЛАГ, ассоциированной с системными РЗ).

Препараты для ЛАГ-специфической терапии способствуют вазодилатации и снижению давления в ЛА разными механизмами и включают антагонисты рецепторов эндотелина-1 (бозентан, мацитантан, амбризентан), ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил, тадалафил) и риоцигуат. Антагонисты рецепторов эндотелина-1 подавляют его вазоконстриктивное действие за счет связывания с рецепторами А- и В-типа или только с рецепторами А-типа. К первым относятся бозентан и мацитантан, представителем селективных антагонистов является амбризентан.

**Бозентан** (Бозенекс) рекомендуется в стартовой дозе 62,5 мг 2 р./сут. Через 4 нед. при хорошей переносимости увеличивают дозу до 125 мг 2 р./сут. Бозентан является пероральным антагонистом эндотелиновых рецепторов А- и В-типа и первой синтезированной молекулой этого класса и применяется при ИЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ. Бозентан продемонстрировал улучшение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение ФК, улучшение гемодинамики, показателей ЭхоКГ и увеличение времени до ухудшения [2, 27, 30, 31]. У 10% пациентов наблюдается увеличение уровня печеночных ферментов, поэтому необходим ежемесячный лабораторный контроль. Бозентан является индуктором изоэнзимов СYP3A4, СYP2C9 и цитохрома P450, поэтому он может снижать плазменные концентрации лекарств, метаболизирующихся этими энзимами. Бозентан также метаболизируется этими энзимами, поэтому их ингибирование может привести к повышению концентрации бозентана.

**Мацитентан** изучался в управляемом клиническом исследовании [6, 27, 32] у 742 пациентов с ИЛАГ. Уменьшалась частота прогрессирования заболевания и летальности, увеличивались физические возможности пациентов. Мацитентан применяется в дозе 10 мг 1 р./сут. Он продемонстрировал меньшую выраженность гепатотоксичности, однако пока он применялся у весьма ограниченного количества больных с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ.

**Ингибиторы ФДЭ-5** подавляют инактивацию циклического гуанозинмонофосфата в клетках. Силденафил применяют в суточной дозе 50–200 мг. К применению одобрена доза силденафила 20 мг 3 р./сут. Тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ5, его принимают 1 р./сут по

2,5–4,0 мг. Варденафил также относится к селективным ингибиторам ФДЭ5 и назначается по 20 мг 2 р./сут [27, 33].

**Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы** повышают синтез гуанозинфосфата. Препаратом этого класса является риоцигуат, который назначают внутрь по 1 мг 3 р./сут (максимальная суточная доза – 7,5 мг). У пациентов с поражением легких при ССД риоцигуат улучшал ФК, легочное сосудистое сопротивление и сердечный индекс, улучшение сохранялось в течение 2-х лет. Двухлетняя выживаемость была такой же, как и у пациентов с ИЛАГ. Риоцигуат при ССД имел аналогичный профиль безопасности по сравнению с общей популяцией больных [6]. Сочетание стимуляторов гуанилатциклазы и ингибиторов ФДЭ5 противопоказано из-за артериальной гипотензии и других серьезных побочных эффектов.

Для лечения ЛАГ применяют аналоги простаглицина (уровень доказательности В). Илопрост для лечения ЛАГ доступен в форме внутривенной инфузии, перорального использования и аэрозоля. Ингаляционный илопрост эффективно снижает давление в ЛА. В сутки требуется от 6 до 12 ингаляций для поддержания стабильного эффекта. Продолжительность действия препарата – 45–60 мин. При использовании ультразвукового небулайзера продолжительность ингаляции – 5 мин. Аналогами простаглицина являются эпопростенол в инфузионной форме (уровень доказательности А) и трепростинил (для внутривенного, подкожного введения и в виде аэрозоля).

Выбор терапии зависит от клинического состояния и тяжести, которые классифицируются по функциональной шкале ВОЗ [27]. У больных I–III ФК препаратами первой линии являются бозентан и силденафил. Кроме этих пре-

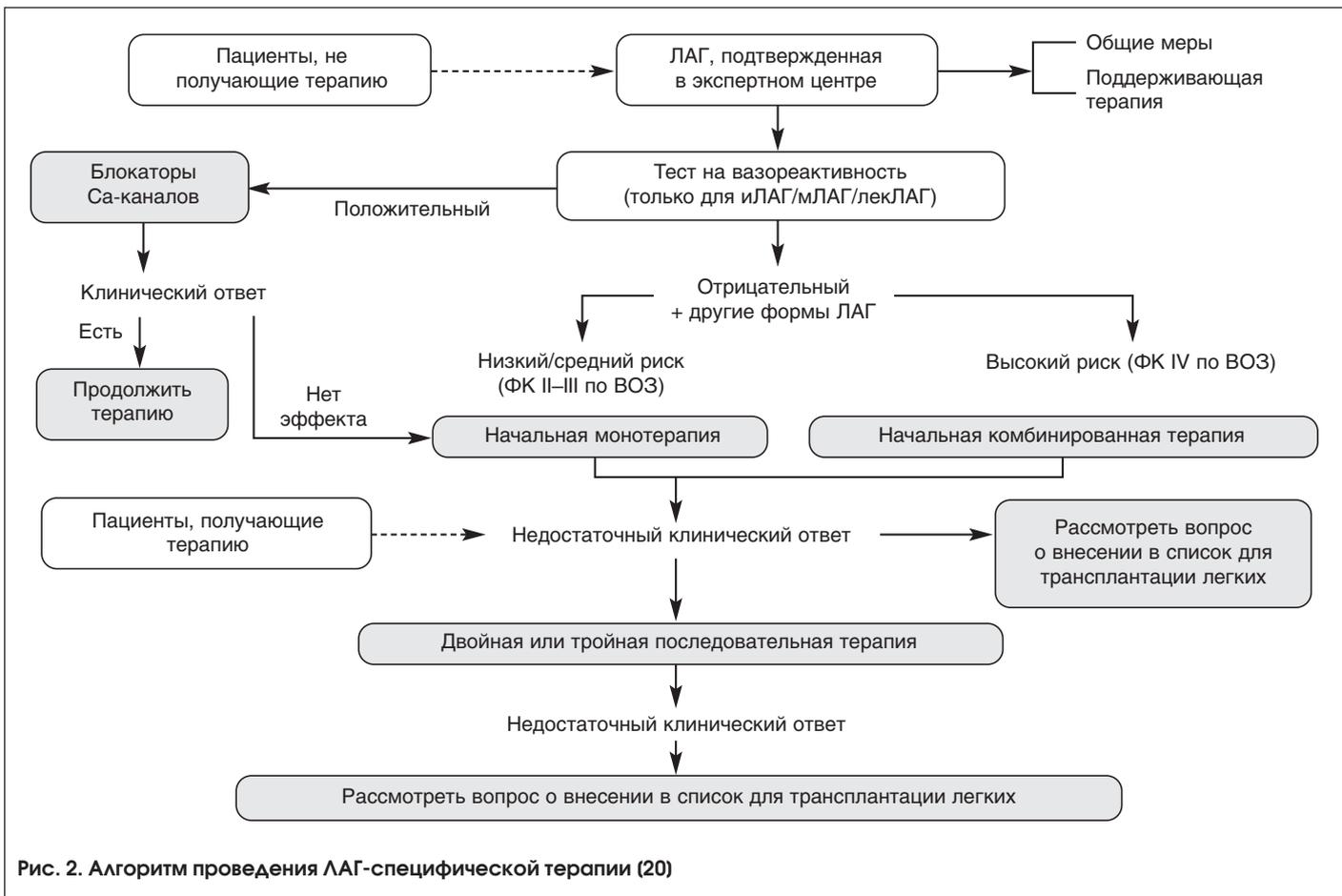


Рис. 2. Алгоритм проведения ЛАГ-специфической терапии (20)

# БОЗЕНЕКС®

## МНН Бозентан



Способствует улучшению ключевых гемодинамических параметров и толерантности больных к физическим нагрузкам\*



Пролонгирует время до клинического ухудшения\*



Позитивно влияет на клинические исходы\*

\*данные из инструкции по медицинскому применению



Регистрационное удостоверение ЛП-004208 21.03.2017 г.  
Отпускается по рецепту врача. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

паратов у больных с III ФК может быть применен ингаляционный илопрост. При развитии IV ФК, как правило, назначают комбинированную терапию этими препаратами [34]. Комбинированная терапия из двух и более препаратов разных групп может быть назначена последовательно или одновременно. Предпочтительна целевая терапия, когда исходно определены цели лечения. Ключевое отличие целевой терапии в том, что пациенты, достигшие стабильного состояния или даже незначительного улучшения, но не достигшие поставленной цели, могут получать дополнительную терапию.

На рисунке 3 представлена схема терапии ЛАГ СЗСТ после катетеризации сердца [35]. Распределение программ лечения основано на ФК (величине сердечного индекса), но во всех случаях исходно включаются иммуносупрессивная терапия для пациентов II–III ФК и сочетание такой терапии с ЛАГ-специфическими средствами для больных с высоким ФК (III–IV) и оценкой клинического и гемодинамического эффекта через 4–6 мес. При отсутствии эффекта продолжение иммуносупрессивной терапии представляется нецелесообразным. У больных, ответивших на терапию, она продолжается и проводится сочетанием ЛАГ-специфических и иммуносупрессивных средств (мофетила микофенолат, азатиоприн, циклофосфамид).

При сердечной недостаточности назначают петлевые диуретики в сочетании с *антагонистами альдостерона* (альдактон, верошпирон) под контролем АД, ОЦК и уровня электролитов, исследуют уровень мочевины. При сочетании сердечной недостаточности с наджелудочковыми нарушениями ритма назначают *сердечные гликозиды*. При лечении парентеральными простаноидами у пациентов с нестабильной гемодинамикой и в терминальной стадии ХСН используют инотропные препараты [27, 29].

Важное значение в терапии больных с дыхательной недостаточностью, часто тяжелой, имеет *кислородотерапия*,

что увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни больных, дает возможность сократить время их пребывания в стационаре.

*Антикоагулянты* (варфарин под контролем МНО) при РЗ в отличие от ИЛАГ применяют только при тромботических осложнениях. При развитии веноокклюзионной болезни на фоне СМЗСТ и СКВ могут быть эффективны иммуносупрессивные препараты [36, 37]. Антикоагулянты больным веноокклюзионной болезнью не показаны из-за увеличения частоты инфарктов легкого, а при назначении вазодилататоров нередко возникает отек легкого. Единственным методом лечения в этих случаях является трансплантация легкого или комплекса сердце – легкие, что может быть невыполнимо из-за тяжести состояния больного [6, 38, 39]. Однако не следует рассматривать ССД как противопоказание к трансплантации легких [38]. Рекомендуется использовать мультидисциплинарный подход до и после хирургического вмешательства [38].

Риск венозного тромбоэмболизма при ССД не отличается от популяционного, но является независимым предиктором выживаемости больных ССД. Наличие ЛАГ, поражение периферических артерий, антител к SCL-70 и к кардиолипину являются факторами риска венозного тромбоэмболизма.

### Заключение

Основой лечения ЛГ является фармакотерапия. Ни один из современных препаратов генно-инженерной базисной терапии не доказал свою эффективность при ЛГ в контролируемых исследованиях, но разработки в этих направлениях ведутся. Следует отметить, что первичное заболевание, вызвавшее ЛАГ, на выбор тактики терапии не влияет. У пациентов с ЛАГ-СЗСТ рекомендуется тот же алгоритм лечения, как и у больных с ИЛАГ. ЭхоКГ в состоянии покоя рекомендуется в качестве скринингового метода у бессимптомных больных ССД, с последующим ежегодным скрининговым исследованием, исследованием ДСЛ и иммунологическими тестами. Выполнение КПКС рекомендуется во всех случаях подозрения на наличие ЛАГ-СЗСТ. Терапия оральными антикоагулянтами может обсуждаться на индивидуальной основе при подозрении на наличие тромбофилии. У больных ССД необходимо обращать особое внимание на наличие патологии ЖКГ (ГЭРБ, патология кишечника), сердечно-сосудистой системы, почек, легких, кожи. Наибольшая частота развития ЛАГ и сложный прогноз остаются до настоящего времени для больных ССД, СМЗСТ с наличием признаков ССД. Своевременная и по возможности ранняя диагностика этого тяжелого проявления заболевания, своевременное направление таких пациентов в экспертные центры и далее проведение иммуносупрессивной и ЛАГ-специфической терапии позволят улучшить прогноз таких больных.

### Литература

1. Легочная гипертензия/ под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М.: Практика, 2015. 928 с. [Legochnaja gipertenzija / pod red. I.E. Chazovoj, T.V. Martynjuk. M.: Praktika, 2015. 928 s. (in Russian)].
2. Nazzareno G., Humbert M., Vachiery J.-L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // European Respiratory Journal. 2015. P. 903–975. doi: 10.1183/13993003.01032-2015.
3. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015 г. // Рос. кардиол. журн. 2016. № 5(133). С. 5–64 [Rekomendacii ESC/ERS po diagnostike i lecheniju legochnoj gipertenzii 2015 g. // Ros. kardiolog. zhurn. 2016. №5(133). S. 5–64 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

