

**КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА**

patients with normal ejection fraction. *Circulation*. 2012;125(6):782-8.

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066423

16. Konduracka E, Cieslik G, Galicka-Latala D, et al. Myocardial dysfunction and chronic heart failure in patients with long-lasting type 1 diabetes: a 7-year prospective cohort study. *Acta Diabetol*. 2013;50(4):597-606. doi: 10.1007/s00592-013-0455-0

17. Jensen MT, Sogaard P, Andersen HU, et al. Prevalence of systolic and diastolic dysfunction in patients with type 1 diabetes without known heart disease: the Thousand & 1 Study. *Diabetologia* 2014;57(4):672-80. doi: 10.1007/s00125-014-3164-5

18. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by

echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003

19. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(24):165-93. doi: 10.1093/ejehocardiography/jep007

20. Ozdemir O, Koksoy AY, Bulus AD, Andiran N, Yagli E. The effects of type 1 diabetes mellitus on cardiac functions in children: evaluation by conventional and tissue Doppler echocardiography. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2016;29(12):1389-95. doi: 10.1515/jpem-2016-0222

Стаття надійшла до редакції  
24.09.2018



УДК 616.131-008.331.1:616.5-004]-085

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.4.152993>

**А.А. Ханюков,  
Е.Д. Егудина,  
О.С. Калашникова**

**МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ  
ПАЦІЕНТІВ С ЛЕГОЧНОЮ  
АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗИЄЮ  
НА ФОНЕ СИСТЕМНОЇ СКЛЕРОДЕРМІЇ  
(частина 2)**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»  
ул. В. Вернадского 9, Днепр, 49044, Украина  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine  
e-mail: oksana.dma@gmail.com

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, системная склеродермия, медикаментозная терапия легочной гипертензии

**Ключові слова:** легенева артеріальна гіпертензія, системна склеродермія, медикаментозне лікування легеневої гіпертензії

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, systemic scleroderma, pharmacological treatment of pulmonary hypertension

**Реферат.** Медикаментозна терапія пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією на тлі системної склеродермії (частина 2). Ханюков О.О., Егудина Є.Д., Калашникова О.С. Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) – тяжке захворювання, зумовлене ураженням судин легеневого мікроциркуляторного русла, що призводить до підвищення в них тиску, збільшення легеневого судинного опору, правошлуночкової серцевої недостатності та смерті. ЛАГ відноситься до актуальних проблем сучасної медицини через низьке виживання, швидку інвалідизацію пацієнтів та велику вартість лікування. ЛАГ є одним з основних чинників смертності при системній склеродермії (ССД). ЛАГ, асоційована зі склеродермією (ССД-ЛАГ), є унікальним

фенотипом, який поєднує ССД та ЛАГ, патогенетичні механізми котрого модифікують клінічну картину цих станів. Сучасна діагностика та лікування ЛАГ значно впливає на показник виживання, однак раннє виявлення ЛАГ все одно викликає труднощі при ССД через декілька факторів. Перш за все, це обмеження сучасних діагностичних методів скринінгу та поліорганність ураження при ССД. У порівнянні з іншими підгрупами ЛАГ, пацієнти з ССД-ЛАГ погано реагують на звичайні форми терапії ЛАГ. ССД-ЛАГ та ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія (ІЛАГ) належать до I групи за класифікацією легеневої гіпертензії та відповідно до сучасних уявлень мають схожий патогенез та клінічну картину, однак клінічні відмінності відповіді на терапію демонструють, що в патогенетичних побудовах ССД-ЛАГ можуть брати участь різні механізми. Недавні результати показують, що такі фактори, як аутоімунні, більш виражене ремоделювання судин та безпосереднє ураження міокарда при ССД, можуть пояснити ці відмінності. Медикаментозна терапія ЛАГ при ССД аналогічна до такої при ІЛАГ та включає простагландини, антагоністи рецепторів до ендотеліну, блокатори кальцієвих каналів, які призначаються у випадках позитивного вазореактивного тесту, інгібітори ФДЕ-5. У цьому літературному огляді ми розглянули традиційні методи лікування ЛАГ та їх актуальність при ССД-ЛАГ відповідно до рандомізованих клінічних досліджень та оговорили нові методи лікування ССД-ЛАГ.

**Abstract. Management of patients with pulmonary arterial hypertension against systemic sclerodermia (part 2).**

**Khaniukov O.O., Yehudina Ye.D., Kalashnykova O.S.** Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a serious condition caused by the damage of the small pulmonary vessels, leading to the increase of pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance, development of right ventricular failure and death. PAH is one of the actual problems of modern medicine due to low survival rate, rapid disability of the patients and a high cost of treatment. PAH is one of the leading causes of death in systemic sclerodermia (SSD). PAH associated with scleroderma is a unique phenotype combining the manifestations of both SSD and PAH, the pathogenetic mechanisms of which modify the clinical picture and the course of these conditions. Timely diagnosis and treatment of PAH show significant effect on survival rates, however, early detection of PAH is still difficult in SSD due to several factors. The main causes are restriction of modern screening methods and polyorganic involvement in SSD. In comparison with other subgroups of PAH the patients with SSD-PAH poorly answer to the specific PAH therapy. SSD-PAH, along with idiopathic pulmonary hypertension (IPAH), belongs to group I of pulmonary hypertension classification and according to modern consensus has a similar pathogenesis and clinical picture, however, differences in the response to therapy are observed in these groups, that indicates the role of other pathobiological mechanisms. Recent investigations explain these differences by such factors as autoimmune and inflammatory responses, more severe vascular remodeling and direct myocardial damage in the SSD. Drug therapy of PH in SSD is similar to that in IPAH and includes prostaglandins, endothelin receptor antagonists, calcium channel blockers, which are prescribed in cases of a positive vasoreactive test, PDE-5 inhibitors. In this literature review we showed traditional and new methods of PAH treatment and their relevance to SSD-PAH in accordance with randomized clinical trials.

**Антагонисты рецепторов к эндотелину (АРЭ)**

Эндотелин 1 (ЭТ-1) - пептид эндотелиального происхождения, который продуцируется эндотелиальными клетками и имеет прямое мощное вазоконстрикторное и митогенное действие на клетки гладких мышц сосудов. Эндотелиновые сосудосуживающие эффекты опосредуются двумя рецепторами: ЭТ-А, ЭТ-В, располагающимися на гладкой мускулатуре легочных артериальных сосудов. ЭТ-В также локализуется на эндотелиальных клетках, стимуляция которого способствует продукции оксида азота и высвобождению простаглицлина, что приводит к эндотелиально-опосредованной вазодилатации. Исследования экспрессии ЭТ-1 в легочной ткани подтверждают его роль в патогенезе ЛАГ, однако не установлено, является ли повышенная продукция ЭТ-1 причиной или следствием ЛАГ [3]. Активация системы эндотелина у больных ЛАГ является обоснованием для использования АРЭ, блокирующих ЭТ-А рецепторы или одновременно оба типа рецепторов - ЭТ-А и ЭТ-В. В

настоящее время используют антагонисты рецептора эндотелина, нацеленные на оба рецептора (бозентан, мацентан) или избирательно нацеленные на ЭТ-А (амбрисентан).

Бозентан - первый препарат из класса АРЭ, блокирующий оба типа рецепторов. В РКИ у больных ЛАГ продемонстрировано способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам, ФК, гемодинамические и эхокардиографические параметры. Данные по бозентану противоречивы. Он является единственным препаратом этой группы, доступным в Украине для лечения пациентов с ЛАГ.

Есть много положительных результатов. В исследовании BREATHE-1 при назначении бозентана в суточных дозах 125 мг или 250 мг пациентам с ИЛАГ или СЗСТ-ЛАГ отмечалось существенное по сравнению с группой плацебо улучшение гемодинамических показателей, 6-МТХ, клинических исходов [34]. Ретроспективный анализ подгруппы большого РКИ показал, что пациенты с ЛАГ, связанные с СЗСТ, улучшили выживаемость на 1 год [9]. В крупном

РКИ, которое включило значительное число пациентов с ССД-ЛАГ (22%), обнаружены аналогичные улучшения в физической нагрузке (6МТХ) и функциональном классе [38]. 48-недельное открытое исследование пациентов с различными формами СЗСТ, большинство из которых имело ССД, продемонстрировало функциональные улучшения у более чем 25% этих пациентов, а 1-летняя выживаемость составила 92% [48].

Однако в исследовании Girgis R.E. et al. проведенный ретроспективный анализ пациентов с ИЛАГ и ССД-ЛАГ, получавших монотерапию бозентаном в одном и том же клиническом центре, показал улучшение функционального статуса только у пациентов с ИЛАГ, кроме того, была обнаружена тенденция у пациентов с ССД-ЛАГ к увеличению смертности по сравнению с пациентами с ИЛАГ [27], такие же данные получены в исследовании Avouc J. et al. [15]. У 10% больных, чаще при назначении максимальной суточной дозы босентана, на фоне терапии повышались уровни трансаминаз. Отмена бозентана приводила к нормализации уровня печеночных ферментов.

Назначение препарата рекомендуется больным ИЛАГ и ССД-ЛГ без существенного легочного фиброза с II-IV ФК ВОЗ с ежемесячным контролем активности ферментов печени. Рекомендации Европейской лиги против ревматизма рекомендуют использовать бозентан в качестве начальной терапии пациентов с ССД-ЛАГ [25]. У больных ЛАГ бозентан может вызывать развитие анемии и задержку жидкости. У женщин, принимающих бозентан, необходима адекватная контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта. Существует мнение о том, что этот класс препаратов может вызывать тестикулярную атрофию и стерилизации у мужчин, поэтому необходим контроль спермограммы.

Мацитентан, соединение с повышенной кинетикой связывания с рецепторами и более быстрым проникновением в ткани, недавно было изучено в большой когорте пациентов с ЛАГ, включая ассоциированную с СЗСТ. В исследовании SERAPHIN было проверено влияние мацитантана на течение заболевания и смертности у 742 пациентов с ЛАГ [21, 45]. Обнаружено, что прием 10 мг в день мацитантана уменьшает смертность, количество ухудшений клинического течения ЛАГ, септостомий предсердий, трансплантации легких, происходит отсрочивание начала лечения внутривенным или подкожным простаноидом на 45% (ОШ=0,55, 97,5% ДИ 0,39-0,76,  $p < 0,001$ ). Приблизительно 30%

когорты в исследовании Pulido T. et al. имели СЗСТ-ЛАГ, и доза 10 мг оказывала такие же эффекты на вышеперечисленные факторы по сравнению с общей группой [45].

В целях избирательного влияния на сосудосуживающие эффекты эндотелина при сохранении его сосудорасширяющего действия были разработаны селективные антагонисты рецепторов ЭТ-А. Ситаксентан, который был одобрен в Европе для лечения ЛАГ и включен в 2009 EULAR рекомендации по лечению ССД-ЛАГ, продемонстрировал увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни и гемодинамику в ретроспективном анализе РКИ, в которое вошли 42 пациента с ССД-ЛАГ [28]. Однако в 2010 году этот препарат был удален с рынка из-за значительной гепатотоксичности и риска вызываемой смерти.

Большое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование амбризентана, единственного в настоящее время одобренного FDA селективного антагониста рецептора эндотелина, улучшило 6МТХ у пациентов с ЛАГ на 12-й неделе лечения; однако этот эффект был выше у пациентов с ИЛАГ по сравнению с пациентами с ССД-ЛАГ (диапазон: 50-60 против 15-23 м соответственно) [5, 6]. Амбризентан, как правило, хорошо переносится, есть данные о таких побочных эффектах, как периферические отеки (до 20% пациентов) и ухудшение течения застойной сердечной недостаточности [6]. Хотя селективные ингибиторы, по-видимому, обещают уменьшить выраженность симптомов у пациентов с ССД-ЛАГ, однако в настоящий момент, исходя из полученных данных исследований, они более эффективны для пациентов с ИЛАГ.

### **Ингибиторы фосфодиэстеразы (иФДЭ-5) и стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (СрГЦК)**

Ингибирование фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ-5), фермента, расщепляющего циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), способствует вазодилатации через пути NO/цГМФ в местах, экспрессирующих данный фермент. Так как сосуды легких содержат существенное количество ФДЭ-5, то в условиях ЛАГ изучалась потенциальная клиническая польза иФДЭ-5. При этом иФДЭ-5 обладают антипролиферативным эффектом [49]. Все три иФДЭ-5, одобренные для лечения эректильной дисфункции — силденафил, тадалафил и варденафил – приводят к значительной легочной вазодилатации.

Силденафил усиливает действие оксида азота на клетки гладкой мускулатуры сосудов легких и

вызывает дилатацию легочных сосудов путем ингибирования ФДЭ-5. ФДЭ-5 является преобладающей изоформой фосфодиэстеразы в легочной ткани и осуществляет катаболизм циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) основного мессенджера оксида азота. Ингибируя ФДЭ-5, силденафил способствует накоплению цГМФ, который стимулирует выработку оксида азота, что приводит к релаксации гладких мышечных клеток и ингибированию пролиферации клеток за счет активации цГМФ-зависимых киназ.

В проведенных исследованиях Galie N. et al. было показано, что у пациентов с ЛАГ после 12 недель терапии силденафилом увеличивалось расстояние при 6МТХ, причем эти же результаты сохранялись через 1 год [40]. Кроме того, силденафил был связан с улучшенными ФК и гемодинамическими показателями (включая сердечный выброс). Примерно 20% пациентов, включенных в это исследование, имели ССД-ЛАГ, большинство из которых относится к классу II или III заболевания. Ретроспективный, подгрупповой анализ 84 пациентов с СЗСТ-ЛАГ (45% из них с ССД-ЛАГ) продемонстрировал улучшение 6МТХ, гемодинамики и высокий профиль безопасности [40].

Тадалафил, ингибитор ФДЭ-5 длительного действия. Большое рандомизированное контролируемое исследование (в том числе 23% пациентов с СЗСТ-ЛАГ) показало, что ежедневный прием тадалафила улучшил 6МТХ в среднем на 20-33 м [43]. При максимальной дозе терапия тадалафилом также была ассоциирована с уменьшением риска обострений и клинического ухудшения после 16 недель терапии. Подобно силденафилу, побочные эффекты были незначительными.

Относительно новый препарат риоцигуат, используемый для лечения хронической тромбоэмболической ЛГ, стимулирует выработку растворимой гуанилатциклазы (рГЦК) [5]. ЛГ ассоциируется с дисфункцией эндотелия, внутренней выстилки сосудов, нарушением синтеза оксида азота NO и недостаточной стимуляцией рГЦК [20]. Риоцигуат обладает инновационным механизмом действия, он повышает чувствительность рГЦК к эндогенному NO за счет стабилизации соединения NO-рГЦК. Когда NO связывается с рГЦК, фермент усиливает синтез сигнальной молекулы цГМФ, последний в свою очередь играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, приводя к расширению сосудов, а также регулируя процессы пролиферации, фиброза и воспаления [30]. Кроме того, риоцигуат напрямую стимулирует рГЦК [17], что решает проблему дефицита NO путем

восстановления метаболического пути NO-рГЦК-цГМФ, приводя к повышенному образованию цГМФ, и как следствие – к расширению сосудов легких [35]. Наиболее распространенным серьезным побочным явлением в группе приема препарата являлось синкопе. Комбинация риоцигуата и ингибиторов ФДЭ-5 противопоказана в связи с гипотензией и другими связанными побочными эффектами, установленными в открытой фазе РКИ [16]. В Европе риоцигуат используется для лечения ХТЭЛГ, ИЛАГ, НЛАГ.

Таким образом, теоретически предполагается, что стимуляторы рГЦК будут эффективными в ситуациях, когда образование оксида азота является низким по сравнению с ФДЭ5, где для эффективности требуются адекватные уровни NO [17]. В клиническом исследовании PATENT-1 рГЦК-стимулятор риоцигуат сравнивали с плацебо у 443 пациентов с ЛАГ, доза 2,5 мг трижды в день приводила к улучшению способности пациентов переносить физическую нагрузку по данным 6МТХ на 36 м по сравнению с плацебо в течение 12-недельного периода исследования, а также стабильно улучшились показатели сердечно-легочной гемодинамики, ЛСС. Значительные улучшения были также замечены в снижении уровня NT-proBNP, ФК ЛГ ВОЗ, оценки одышки по шкале Борг [36].

В Украине силденафил зарегистрирован для лечения пациентов с ЛАГ, тадалафил – зарегистрирован только для лечения эректильной дисфункции.

#### **Комбинированная терапия**

Поскольку многие из описанных выше агентов, воздействуя на уникальные механизмы, способствуют легочной вазодилатации, ингибируют вазоконстрикцию сосудов легких, аддитивное или синергическое воздействие препаратов имеет преимущества в лечении ЛАГ.

Комбинированная терапия - использование двух или более классов препаратов одновременно, успешно используется при лечении системной гипертензии и сердечной недостаточности. Это также привлекательный вариант для лечения ЛАГ, поскольку три отдельных пути передачи сигналов, которые, как известно, участвуют в болезни, могут быть устранены с помощью конкретных лекарств: путь простаглицлина (простаноиды), путь эндотелина (ЭРА) и путь NO (иФЛЭ-5 и СрГЦК). Комбинированную терапию можно применять последовательно или изначально. Последовательная комбинированная терапия является наиболее широко используемой стратегией как в РКИ, так

и в клинической практике: от монотерапии происходит добавление второго, а затем третьего препарата в случаях неадекватных клинических результатов или в случаях ухудшения состояния пациента.

Последовательная терапия включает добавления мацонтана к силденафилу, риоцигуату к бозентану, селексипага к ЭРА и/или ФДЭ5И, ингаляционного трепростинила или илопроста к силденафилу или босентану, тадалафила к босентану, амбрисентану к сиденафилу, босентану к силденафилу для пациентов с ЛАГ ФК II-IV ВОЗ.

Однако, согласно клиническим исследованиям, результаты двояки. В проведенных двух исследованиях было сопоставлено добавление ингаляционного илопроста у пациентов, принимавших монотерапию бозентаном. В то время, как одно исследование продемонстрировало улучшение в 6МТХ, улучшение ФК ВОЗ, удлинение времени до клинического ухудшения у пациентов, получавших дополнительно илопрост, другое - было остановлено раньше из-за бесполезности, без улучшения 6МТХ, ФК или времени до клинического ухудшения [12, 33]. В многоцентровом исследовании PACES пациенты с ЛАГ (11,6% с ССД-ЛАГ) на длительном в/в эпипростеноле были рандомизированы для приема дополнительно силденафила или плацебо в течение 16 недель [28]. Те, кто был рандомизирован, получая силденафил, продемонстрировали улучшенную толерантность к физической активности, гемодинамику (включая сердечный выброс) и отсроченное время до клинического ухудшения по сравнению с рандомизированными для приема плацебо пациентами.

Терапия с двойными оральными агентами представляется рациональной, хотя данные исследований незначительны. Два небольших, проспективных, неконтролируемых исследования показали улучшение 6МТХ у пациентов с ИЛАГ, при добавлении силденафила к бозентану пациентам при ухудшении клинического состояния [2, 10]. Однако в исследовании Mathai S.G. et al. 12 пациентов с ССД-ЛАГ не показали улучшения в 6МТХ после добавления силденафила к босентану, отмечено увеличение частоты гепатотоксичных эффектов препаратов при комбинированной терапии [2]. Данная комбинация может быть назначена пациентам с большой осторожностью, поскольку босентан является индуктором СYP3A4, а силденафил – субстратом СYP3A4, кроме того, комбинация может привести к снижению уровня силденафила и увеличению уровня бозентана, хотя клиническая значимость этого взаимодействия

остается неясной [19]. Недавно опубликованное РКИ, в котором изучалось влияние добавления бозентана к силденафилу более чем 300 пациентам с ЛАГ, не продемонстрировало снижения частоты возникновения конечной точки - смерти, госпитализации по поводу ухудшения течения ЛАГ, необходимости терапии IV ФК, предсердной септостомии, трансплантации легкого. Анализ подгруппы ССД-ЛАГ, составляющей около 25% когорты исследования, также не продемонстрировал какие-либо преимущества комбинации препаратов [7]. Однако в клинической практике последовательная комбинация силденафила с бозентаном показала благоприятные функциональные и гемодинамические результаты в подгруппе пациентов СЗСТ-ЛАГ [11].

Наиболее убедительные доказательства преимущества комбинированной терапии были отмечены в исследовании AMBITION у пациентов с ЛАГ, одновременное применение амбрисентана и тадалафила [4]. Предварительные результаты показывают 50%-ное сокращение числа клинических ухудшений у пациентов ЛАГ в течение 24 недель комбинированного приема препаратов по сравнению с монотерапией, главным образом обусловленной сокращением случаев госпитализаций по поводу ЛАГ в группе комбинированной терапии (4% в комбинации против 12% при монотерапии). Клинически актуальная проблема ранней аддитивной терапии для пациентов с тяжелым течением ЛАГ и клиническим ухудшением или пациентов с плохим прогнозом конкретно не рассматривалась в этом исследовании.

Систематический обзор двойной терапии ЛАГ, включавший 26 клинических исследований и шесть рандомизированных, позволяет сделать выводы об эффективности двойной терапии как при ИЛАГ, так и при ССД-ЛАГ, особенно у пациентов с ухудшением состояния на фоне монотерапии [14]. Были опубликованы два австралийских исследования, в которых сообщается о потенциальной пользе комбинированной терапии при ЛАГ. В группе из 117 пациентов с СЗСТ-ЛАГ, большинство из которых имели ССД-ЛАГ (94,9%), комбинированная терапия уменьшала смертность на 45% [32]. Аналогичным образом, в исследовании 112 пациентов, не имеющих эффекта от монотерапии (из них 40 пациентов с СЗСТ-ЛАГ, 29 – ССД-ЛАГ), Keogh A.M. et al. сообщили о выживаемости 1, 2, 3 года после добавления второго препарата терапии ЛАГ у 88%, 71% и 61% пациентов соответственно [41]. Ингаляционный трепростинил показал эффективность в качестве

дополнительной терапии с добавлением пероральных препаратов в смешанной когорте пациентов с ЛАГ (включая 40 с СЗСТ), но анализы подгрупп в исследованиях не проводились [1].

Для начальной терапии также предлагаются комбинации препаратов – амбризентан + тадалафил, ЭРА+ФДЭ5И ФК II-IV ВОЗ; бозентан+силденафил+в/в эпопростенол; бозентан+в/в эпопростенол; ЭРА и/или ФДЭ5И+п/к трепростинил; ФК III-IV ВОЗ [14, 16, 47].

Однако в современных рекомендациях нет критериев – показаний для начала дополнительной терапии, также нет консенсусного мнения относительно оптимального выбора комбинированной стратегии. В целом, похоже, что комбинированная терапия способствует улучшению течения заболеваемости и уменьшению смертности при ССД-ЛАГ. Однако необходимы дальнейшие исследования в оптимальной стратегии двойного сочетания, сроках начала и критериях отбора пациентов.

#### **Трансплантация легких**

Хотя болезнь-специфическая терапия тяжелой ЛАГ позволила уменьшить количество пациентов, направляемых на трансплантацию легких, последний метод лечения остается терапией выбора для отдельных пациентов, остающихся без эффекта от назначенного лечения [24]. Как правило, диагноз ССД часто вызывает настороженность у хирургов, так как частое вовлечение в патологический процесс желудочно-кишечного тракта (а именно нарушение моторной функции пищевода, связанной с рефлюксом) вызывает настороженность по поводу возможной аспирации и повреждения аллотрансплантата. Однако международные рекомендации не исключают возможности трансплантации легких у пациентов с ССД или другими заболеваниями соединительной ткани, при условии отсутствия тяжелых системных проявлений [23]. Средняя продолжительность жизни у пациентов с ССД после трансплантации легких составила 2 года, что было сопоставимо с пациентами с ИЛАГ, ИЗЛ [13].

В проведенном Saggat R. et al. исследовании было обнаружено, что уровень смертности в течение первого года после трансплантации, хроническое отторжение, инфекции и легочная функция были одинаковыми у 14 пациентов с ССД и 38 пациентами с идиопатическим легочным фиброзом [38]. Интересно, что у пациентов с ССД после трансплантации наблюдалось больше эпизодов острого отторжения.

Недавнее исследование, использующее базу данных United Network for Organ Sharing,

показало, что, хотя пациенты с ССД-ИЗЛ имели почти 50% повышенный риск смерти в течение первого года после трансплантации по сравнению с пациентами с другими СЗСТ, но не было никакой разницы в выживаемости у пациентов с ССД-ЛАГ по сравнению с другими формами ЛАГ [42]. Эти данные свидетельствуют о том, что трансплантация легких остается единственной альтернативой у пациентов с ССД-ЛАГ, рефрактерным к медикаментозному лечению.

На рисунке представлен алгоритм лечения легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией.

#### **Новые направления в терапии ЛАГ**

С улучшенным пониманием патогенеза ЛАГ были разработаны новые методы лечения, направленные на хронически нарушенную эндотелиальную функцию, влияющую на тонус сосудов и ремоделирование. Наблюдение аберрантной пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток при ЛАГ с повышенной экспрессией секретируемых факторов роста побудило некоторых исследователей сравнить ЛАГ с неопластическим процессом [44]. Противоопухолевые препараты недавно стали использоваться в терапии ЛАГ. Несмотря на существование сходства в некоторых аспектах патогенеза ЛАГ и онкологического процесса, существуют клинические различия в ответ на терапию и результаты показывают, что в патогенетических построениях ССД-ЛАГ могут участвовать различные патобиологические механизмы.

Недавние исследования, которые подчеркивают аберрантную пролиферацию эндотелиальных и гладких мышечных клеток при ЛАГ, побудили исследовать эффективность противоопухолевых препаратов изначально в экспериментальных моделях, а теперь и в клинических испытаниях. В настоящее время в рандомизированных контролируемых исследованиях исследуются две стратегии: нарушение PDGF и путей VEGF. STI-571 / иматиниб (Гливек / Glivec), который был первоначально разработан для ингибирования Vcr-Abl киназы при лечении хронического миелогенного лейкоза, является двойным ингибитором PDGF и VEGF, что в настоящее время изучается для лечения ЛАГ [20]. Завершено исследование фазы II для оценки безопасности, переносимости и эффективности иматиниба при ЛАГ. Хотя исследование не продемонстрировало улучшения в БМТХ, были статистически значимые улучшения в гемодинамических измерениях [20, 35]



изучаются методы лечения, нацеленные на В-клетки. В настоящее время проводится РКИ ритуксимаба, анти-CD20 агента, опустошающего росток В-клеток, препарат назначают пациентам с ССД-ЛАГ, которые уже принимают ЛАГ-специфическую терапию для оценки гемодинамического ответа [37].

Недавно было обнаружено, что фактор транскрипции, связанный с Fos-антигеном-2 (Fra-2), разновидность активатора протеина 1 (AP-1), участвующий в активации TGF- $\beta$  и PDGF, экспрессируется на высоком уровне у пациентов с ССД [45]. Поскольку трансгенная сверхэкспрессия Fra-2 вызывает фиброз и сосудистые заболевания (например, тяжелую периферическую микроангиопатию) [46], этот фактор может служить потенциальной терапевтической целью.

Проводятся исследования генной терапии, которая позволяет повысить экспрессию белка SERCA2a. Дефицит белка кальциевой АТФ-азной помпы эндоплазматического ретикулума (SERCA2a) играет ключевую роль в патогенезе ЛГ. Данный белок регулирует уровень внутриклеточного кальция и препятствует пролиферации эндотелиальных клеток. Нарушение регуляции SERCA2a сопровождается ремоделированием легочных сосудов. Уже проведены исследования на грызунах и свиньях, демонстрирующие улучшение легочной и сердечной функции, а также снижение клеточной пролиферации. Необходимо отметить, что способ доставки генной терапии - ингаляционный аэрозоль [22]. Учитывая обнадеживающие результаты экспериментальных работ, ученые готовятся начать клинические исследования на людях в течение ближайших 2 лет.

Трансплантация гематопозитических стволовых клеток доказала свою эффективность у пациентов с диффузной склеродермией, и может быть использована в дальнейшем для лечения ССД-ЛАГ [26]. Тем не менее, это остается предметом будущего экспериментального рассмотрения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на высокую распространенность вовлечения легких при ССД: ССД-ЛАГ и ССД-ИЗЛ-ЛГ, поражение легких является ведущей причиной смертности при ССД, в связи с ограниченными стратегиями лечения ССД-ЛАГ. Многочисленные клинические исследования доступных в настоящее время ЛАГ-специфических препаратов показали худший ответ у пациентов с ССД-ЛАГ по сравнению с ИЛАГ, выше уровень смертности. Еще меньше известно о реакции ССД-ИЗЛ-ЛГ на имеющиеся в настоящее время методы лечения. Относительная недостаточность эффективности лечения ССД-ЛАГ по сравнению с ИЛАГ может быть связана с фундаментальными различиями в легочной васкулопатии или с большей частотой внутренней дисфункции правого желудочка, наблюдаемой у пациентов с ССД. В соответствии с международными рекомендациями, для лечения ССД-ЛАГ эксперты рекомендуют ЭРА (бозентан, амбрисентан, мацинтан), селективные ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил, тадалафид), риоцигуат. Внутривенный эпопростенол следует рассматривать для лечения пациентов с тяжелой ССД-ЛАГ (ФК III и IV ВОЗ), одобрены другие аналоги простаглицина, такие как трепростинил (внутривенный, подкожный или ингаляционный) и илопрост (ингаляционный). При тяжелой или прогрессирующей ЛАГ необходимо применять комбинированную терапию с различными ЛАГ-специфическими препаратами. В будущих исследованиях лекарственных препаратов следует продолжать оценивать эффективность терапии отдельно у пациентов с ССД-ЛАГ. Кроме того, существует настоятельная необходимость в идентификации биомаркеров тяжести заболевания и результатов, связанных с ССД-ЛАГ, в более глубоком понимании патогенеза ЛАГ при ССД, для разработки методов лечения, которые нацелены на пути, специфичные для этого заболевания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association / V.V. McLaughlin, S.L. Archer, D.B. Badesch [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53, N 17. – P. 1573-1619. PMID: 19389575
2. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension / S.C. Mathai, R.E. Girgis, M.R. Fisher [et al.] // Eur. Respir J. – 2007. – Vol. 29, N 3. – P. 469-475.
3. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial / G. Simonneau, L.J. Rubin, N. Galie [et al.] // Ann Intern Med. – 2008. – Vol. 149, N 8. – P. 521-530.
4. AMBITION: a randomised, multicenter study of first-line ambrisentan and tadalafil combination therapy in subjects with pulmonary arterial hypertension (PAH) /



- N. Galie, J.A. Barbera, A. Frost [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44. – P. 134-139.
5. 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 / N. Galie, H. Olschewski, R.J. Oudiz [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, N 23. – P. 3010-3019.
6. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension / N. Galie, D. Badesch, R. Oudiz [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46, N 3. – P. 529-535.
7. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension / V. McLaughlin, R.N. Channick, H.A. Ghofrani [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46. – P. 405-413.
8. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension / G.A. Paul, J.S. Gibbs, A.R. Boobis [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 60, N 1. – P. 107-112.
9. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions / C.P. Denton, M. Humbert, L. Rubin, C.M. Black // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – Vol. 65, N 10. – P. 1336-1340.
10. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension / M.M. Hoeper, C. Faulenbach, H. Golpon [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24, N 6. – P. 1007-1010.
11. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights / F. Dardi, A. Manes, M. Palazzini [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46. – P. 414-421.
12. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension / M.M. Hoeper, H. Leuchte, M. Halank [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28, N 4. – P. 691-694.
13. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / G. Simonneau, R.J. Barst, N. Galie [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, N 6. – P. 800-804.
14. Dual therapy in IPAH and SSc-PAH. A qualitative systematic review / S.R. Johnson, S.K. Brode, L.M. Mielniczuk, J.T. Granton // *Respir. Med.* – 2012. – Vol. 106. – P. 730-739.
15. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials / J. Avouac, J. Wipff, A. Kahan [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 808-814.
16. ESC/ERS guidelines 2015 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) / N. Galie, M. Humbert, J.L. Vachiery [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 67-119.
17. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension / F. Grimminger, G. Weimann, R. Frey R [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2009. – Vol. 33, N 4. – P. 785-792.
18. Ghofrani H.A. Soluble guanylate cyclase stimulation: an emerging option in pulmonary hypertension / H.A. Ghofrani, F. Grimminger // *Eur. Respir. Rev.* – 2009. – Vol. 18. – P. 35-41.
19. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry / G.G. Pietra, W.D. Edwards, J.M. Kay [et al.] // *Circulation.* – 1989. – Vol. 80, N 5. – P. 1198-1206.
20. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy / H.A. Ghofrani, N.W. Morrell, M.M. Hoeper [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182, N 9. – P. 1171-1177.
21. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension / O. Sanchez, O. Sitbon, X. Jais [et al.] // *Chest.* – 2006. – Vol. 130, N 1. – P. 182-189.
22. Inhaled Gene Transfer for Pulmonary Circulation / J. Aguero, L. Hadri, N. Hammoudi N [et al.] // *Methods Mol. Biol.* 2017. – Vol. 1521. – P. 339-349. doi: 10.1007/978-1-4939-6588-5\_24.
23. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation / J.B. Orens, M. Estenne, S. Arcasoy [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2006. – Vol. 25, N 7. – P. 745-755.
24. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension / A.M. Keogh, E. Mayer, R.L. Benza [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, N 1. – P. 67-77.
25. Kowal-Bielecka O. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis / O. Kowal-Bielecka, J. Fransen, J. Avouac // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – Vol. 76, N 8. – P. 1327-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
26. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis / M.C. Vonk, Z. Marjanovic, F.H. van den Hoogen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2008. – Vol. 67, N 1. – P. 98-104.
27. Long-term outcome of bosentan treatment in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases / R.E. Girgis, S.C. Mathai, J.A. Krishnan JA [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2005. – Vol. 24, N 10. – P. 1626-1631.
28. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension / O. Sitbon, M. Humbert, X. Jais [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111, N 23. – P. 3105-3111.
29. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and

diagnostic accuracy of thin-section CT / S.L. MacDonald, M.B. Rubens, D.M. Hansell DM [et al.] // *Radiology*. – 2001. – Vol. 221, N 3. – P. 600-605.

30. Overview of current therapeutic approaches for pulmonary hypertension / J.A. Stamm, M.G. Risbano, M.A. Mathier [et al.] // *Pulm Circ*. – 2011. – Vol. 1, N 2. – P. 138-159. doi: 10.4103/2045-8932.83444.

31. Possible role of imatinib in clinical pulmonary veno-occlusive disease / M.J. Overbeek, G.P. van Nieuw Amerongen, A. Boonstra [et al.] // *Eur. Respir. J*. – 2008. – Vol. 32, N 1. – P. 232-235.

32. Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study / G.S. Ngian, W. Stevens, D. Prior [et al.] // *Arthritis Res Ther*. – 2012. – Vol. 14. – P. 213.

33. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension / V.V. McLaughlin, R.J. Oudiz, A. Frost [et al.] // *Am. J. Respir Crit Care Med*. – 2006. – Vol. 174, N 11. – P. 1257-1263.

34. Regulatory functions of the vascular endothelium / J.R. Vane, E.E. Anggard, R.M. Botting // *N. Engl. J. Med*. – 1990. – Vol. 323, N 1. – P. 27-36.

35. Riociguat for pulmonary hypertension / H.A. Ghofrani, R. Voswinkel, H. Gall [et al.] // *Future Cardiol*. – 2010. – Vol. 6, N 2. – P. 155-166.

36. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension / H.A. Ghofrani, A.M. D'Armini, F. Grimminger [et al.] // *N Engl J. Med*. – 2013. – Vol. 369. – P. 319-329.

37. Rituximab for Scleroderma-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. <https://scleroderma-news.com/rituximab-for-scleroderma-associated-pulmonary-arterial-hypertension>.

38. Said K. Macitentan in pulmonary arterial hypertension: The SERAPHIN trial / K. Said // *Glob. Cardiol Sci. Pract*. – 2014. – Vol. 2014, N 2. – P. 26-30. doi: 10.5339/gcsp.2014.20

39. Significant improvement of right ventricular function by imatinib mesylate in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension / H. Ten Freyhaus, D. Dumitrescu, H. Bovenschulte [et al.] // *Clin. Res. Cardiol*. – 2009. – Vol. 98, N 4. – P. 265-267.

40. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension / N. Galie, H.A. Ghofrani, A. Torbicki, R.J. Barst [et al.] // *Engl. J. Med*. – 2005. – Vol. 353, N 20. – P. 2148-2157.

41. Survival after the initiation of combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: an Australian collaborative report / A. Keogh, G. Strange, E. Kotlyar [et al.] // *Intern. Med. J*. – 2011. – Vol. 41. – P. 235-244.

42. Survival of adults with systemic sclerosis following lung transplantation: a nationwide cohort study / E.J. Bernstein, E.R. Peterson, J.L. Sell JL [et al.] // *Arthritis Rheumatol*. – 2015. – Vol. 67, N 5. – P. 1314-1322.

43. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension / N. Galie, B.H. Brundage, H.A. Ghofrani [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119, N 22. – P. 2894-2903.

44. The cancer theory of pulmonary arterial hypertension / O. Boucherat, G. Vitry, I. Trinh [et al.] // *Pulm Circ*. – 2017. – Vol. 7, N 2. – P. 285-299. doi: 10.1177/2045893217701438

45. The transcription factor Fra-2 regulates the production of extracellular matrix in systemic sclerosis / N. Reich, B. Maurer, A. Akhmetshina [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2010. – Vol. 62, N 1. – P. 280-290.

46. Transcription factor fos-related antigen-2 induces progressive peripheral vasculopathy in mice closely resembling human systemic sclerosis / B. Maurer, N. Busch, A. Jungel [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, N 23. – P. 2367-2376.

47. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension / N. Galie, P.A. Corris, A. Frost [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – Vol. 62, N 25. – P. 60-72.

48. Use in PAH associated with Scleroderma and Connective Tissue Diseases (TRUST) Investigators. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases / C.P. Denton, J.E. Pope, H.H. Peter [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2008. – Vol. 67, N 9. – P. 1222-1228.

49. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / Z.C. Jing, Z.X. Yu, J.Y. Shen, B.X. Wu [et al.] // *Am. J. Respir Crit Care Med*. – 2011. – Vol. 183. – P. 1723-1729.

## REFERENCES

1. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009;53(17):1573-1619. PM ID: 19389575.

2. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;29(3):469-75.

3. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in

patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149(8):521-30.

4. Galie N, Barbera JA, Frost A. AMBITION: a randomised, multicenter study of first-line ambrisentan and tadalafil combination therapy in subjects with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Eur Respir J*. 2014;44:134-9.

5. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ. 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;117(23):3010-9.

6. Galie N, Badesch D, Oudiz R. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46(3):529-35.
7. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2015;46:405-13.
8. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when co-prescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(1):107-12.
9. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1336-40.
10. Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2004;24(6):1007-10.
11. Dardi F, Manes A, Palazzini M. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur Respir J.* 2015;46:414-21.
12. Hoepfer MM, Leuchte H, Halank M. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2006;28(4):691-4.
13. Simonneau G, Barst RJ, Galie N. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(6):800-4.
14. Johnson SR, Brode SK, Mielniczuk LM, Granton JT. Dual therapy in IPAH and SSc-PAH. A qualitative systematic review. *Respir Med.* 2012;106:730-9.
15. Avouac J, Wipff J, Kahan A. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:808-14.
16. Galie N, Humbert M, Vachiery JL. ESC/ERS guidelines 2015 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;37:67-119.
17. Grimminger F., Weimann G, Frey R. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33(4):785-92.
18. Ghofrani HA, Grimminger F. Soluble guanylate cyclase stimulation: an emerging option in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2009;18:35-41.
19. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation.* 1989;80(5):1198-206.
20. Ghofrani HA, Morrell NW, Hoepfer MM. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;182(9):1171-7.
21. Sanchez O, Sitbon O, Jais X. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2006;130(1):182-9.
22. Aguero J, Hadri L, Hammoudi N. Inhaled Gene Transfer for Pulmonary Circulation. *Methods Mol Biol.* 2017;1521:339-49. doi: 10.1007/978-1-4939-6588-5\_24
23. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(7):745-55.
24. Keogh AM, Mayer E, Benza RL. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1):67-77.
25. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1327-39. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
26. Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FH, et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):98-104.
27. Girgis RE, Mathai SC, Krishnan JA. Long-term outcome of bosentan treatment in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(10):1626-31.
28. Sitbon O, Humbert M, Jais X. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005;111(23):3105-11.
29. MacDonald SL, Rubens MB, Hansell DM. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology.* 2001;221(3):600-5.
30. Stamm JA, Risbano MG, Mathier MA. Overview of current therapeutic approaches for pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2011;1(2):138-159. doi: 10.4103/2045-8932.83444
31. Overbeek MJ, van Nieuw Amerongen GP, Boonstra A. Possible role of imatinib in clinical pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 2008;32(1):232-5.
32. Ngian GS, Stevens W, Prior D. Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:213
33. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(11):1257-63.
34. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med.* 1990;323(1):27-36.
35. Ghofrani HA, Voswinckel R, Gall H, et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol.* 2010;6(2):155-66.

36. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-29.
37. Rituximab for Scleroderma-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. Available from: <https://sclerodermanews.com/rituximab-for-scleroderma-associated-pulmonary-arterial-hypertension>
38. Said K. Macitentan in pulmonary arterial hypertension: The SERAPHIN trial. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014(2):26-30. doi: 10.5339/gcsp.2014.20
39. Freyhaus H Ten, Dumitrescu D, Bovenschulte H. Significant improvement of right ventricular function by imatinib mesylate in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin. Res. Cardiol*. 2009;98(4):265-7.
40. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch DN. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *Engl J Med*. 2005;353(20):2148-57.
41. Keogh A, Strange G, Kotlyar E. Survival after the initiation of combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: an Australian collaborative report. *Intern Med J*. 2011;41:235-44.
42. Bernstein EJ, Peterson ER, Sell JL. Survival of adults with systemic sclerosis following lung transplantation: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(5):1314-22.
43. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119(22):2894-903.
44. Boucherat O, Vitry G, Trinh I. The cancer theory of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2017;7(2):285-299. doi: 10.1177/2045893217701438
45. Reich N, Maurer B, Akhmetshina A. The transcription factor Fra-2 regulates the production of extracellular matrix in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):280-90.
46. Maurer B, Busch N, Jungel A. Transcription factor fos-related antigen-2 induces progressive peripheral vasculopathy in mice closely resembling human systemic sclerosis. *Circulation*. 2009;120(23):2367-76.
47. Galie N, Corris PA, Frost A. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):60-72.
48. Denton CP, Pope JE, Peter HH. Use in PAH associated with Scleroderma and ConnectiveTissue Diseases (TRUST) Investigators. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(9):1222-8.
49. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1723-9.

Стаття надійшла до редакції  
07.08.2018



УДК 616.26+616.329]-007.43-089.844-089.168

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.4.152995>

**В.В. Грубник,  
В.В. Ильяшенко,  
В.В. Грубник,  
Н.Р. Параняк**

## **ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ АНТИРЕФЛЮКСНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ С БОЛЬШИМИ ХИАТАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ**

*Одесский национальный медицинский университет  
Валиховский пер., 2, Одесса, 65082, Украина  
Odessa National Medical University  
Valikhovsky Lane 2, Odessa, 65028, Ukraine  
e-mail: vgrubnyk@yahoo.com*

**Ключевые слова:** грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, богатая тромбоцитами плазма, самофиксирующаяся сетка ProGrip

**Ключові слова:** грижа стравохідного отвору діафрагми, гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, багата на тромбоцити плазма, самофіксуєча сітка ProGrip

**Key words:** collagen, phrenoesophageal ligament, hiatal hernia, gastroesophageal reflux disease, platelet-rich plasma