

**ЮДКИНА**

**Наталья Николаевна**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ,  
АССОЦИИРОВАННОЙ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ,  
ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА**

Специальность 14.01.22 — Ревматология;

14.01.05 — Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой».

**Научные руководители:**

**Волков Александр Витальевич,**  
кандидат медицинских наук  
**Мартынюк Тамила Витальевна,**  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Моисеева Ольга Михайловна,** доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, директор института сердца и сосудов  
**Затейщиков Дмитрий Александрович,** доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 ДЗ г. Москвы», руководитель сердечно-сосудистого центра

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Защита состоится «    »                      2018 г. на заседании диссертационного совета Д 001.018.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» и на сайте [www.rheumatolog.ru](http://www.rheumatolog.ru).

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

Дыдыкина И. С.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** 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 относится к орфанным болезням, при этом превалирует идиопатический вариант (ИЛГ), который традиционно причисляют к сердечно-сосудистым заболеваниям. ЛАГ также может ассоциироваться с системным заболеванием соединительной ткани (СтЗСТ), в частности с системной склеродермией (ССД), являясь одним из симптомов. При таком варианте вопросы диагностики и терапии решаются в первую очередь ревматологами. По эпидемиологическим данным, распространенность всей группы ЛАГ составляет 15–50 случаев заболевания на 1 млн населения [Galie; Simonneau].

За последнее десятилетие благодаря появлению современных ЛАГ-специфических препаратов достигнут значительный прогресс в лечении ЛАГ, раньше считавшейся фатальным заболеванием [Чазова, 2013; Humbert, 2004]. Однако прогноз пациентов с ЛАГ-ССД существенно хуже как при естественном течении, так и при применении современных методов лечения [Волков, 2012]. Годичная выживаемость при ЛАГ-ССД составляет 82%, в то время как при ИЛГ соответствует 93% [Chung, 2010]. Причины различий в выживаемости до сих пор дискутабельны.

Регистры пациентов с ЛАГ созданы в большинстве развитых стран мира. Наиболее активно регистры создаются и пополняются данными в США, Великобритании, Франции [Humbert, 2006; Hesselstrand, 2005]. В Российской Федерации электронная регистрация больных ЛАГ и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ЛГ) ([www.pul-hyp.medibase.ru](http://www.pul-hyp.medibase.ru)) была введена 1 января 2012 г. [Чазова, 2014].

Выявление дополнительных клинических признаков ССД, ассоциируемых с ЛАГ, их диагностической значимости, особенностей клинической картины ЛАГ позволят специалистам смежных терапевтических специальностей — кардиологам, терапевтам, пульмонологам — выявлять пациентов с ЛАГ-ССД, что будет способствовать улучшению выживаемости этой диагностически сложной и прогностически неблагоприятной

категории больных. Это определяет актуальность исследования с научной и практической точки зрения.

**Степень разработанности темы.** Несмотря на очевидную актуальность проблемы, к настоящему времени опубликованы результаты всего 8 исследований по изучению признаков ССД, ассоциированных с ЛАГ. Из них в двух работах такой характеристикой явилось интерстициальное поражение легких [Coral-Alvarado; Morrisroe], а еще в двух диагнозов ЛАГ установлен по эхокардиографии (ЭхоКГ) [MacGregor; Schachna], что не отвечает современным критериям диагностики. К факторам риска развития ЛАГ, обнаруженным в оставшихся четырех исследованиях, относились лимитированная форма ССД, телеангиэктазии, дигитальные рубчики [Hesselstrand, 2011], большая продолжительность ССД, антицентромерные антитела (АЦА), отношение диффузионной способности легких (ДСЛ) к объему внутриальвеолярных газов  $<70\%$  [Avouac], постменопауза, позитивность по HLAB35 антигену [Scorza], снижение ДСЛ  $\leq 55\%$  при форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)  $>70\%$ , СДЛА (ЭхоКГ)  $>40$  мм рт.ст. [Iudici]. Такие данные были получены при анализе небольших групп пациентов, от 29 до 42 человек, и лишь в одном исследовании количество включенных больных составило 63.

Нами обнаружено всего два литературных источника, посвященных выявлению особенностей ЛАГ при ССД в сравнении с ИЛГ [Fisher; Clements, 2012], также не уточнена возможность использования классификационных критериев ССД для диагностики субтипа ЛАГ-ССД. Все вышеизложенное свидетельствует о недостаточной освещенности данного вопроса и диктует необходимость проведения настоящего исследования.

**Цель исследования:** выявить особенности клинических проявлений, течения и исходов ЛАГ при ССД по данным российского регистра ЛГ.

**Задачи исследования:**

1. Дать сравнительную клинико-демографическую характеристику больных ЛАГ, ассоциированной с ССД и ИЛГ.
2. Провести анализ выживаемости больных с ЛАГ-ССД и ИЛГ, получающих современную ЛАГ-специфическую терапию.
3. Описать клинические, инструментальные и лабораторные признаки ССД, ассоциированные с развитием ЛАГ.
4. Определить чувствительность диагностических критериев ССД у больных с ЛАГ различного генеза.

### **Научная новизна исследования:**

1. Впервые в Российской Федерации с использованием данных российского регистра изучены варианты клинической картины, течения и исходов двух подтипов ЛАГ — ассоциированного с ССД и идиопатического.

2. Определены клинические, инструментальные и лабораторные признаки ССД, связанные с развитием ЛАГ, а также проявления ЛАГ у больных ССД.

3. Впервые в Российской Федерации проведен сравнительный анализ выживаемости больных ЛАГ-ССД и ИЛГ.

4. Апробированы классификационные критерии ССД 2013 г. у пациентов с ЛАГ при различных вариантах СтЗСТ, а также ИЛГ, дана клиническая характеристика больных ЛАГ-ССД без типичного для ССД поражения кожи.

**Практическая значимость работы.** Выявление отличительных признаков ЛАГ-ССД — прогностически неблагоприятного варианта как в сравнении с другими формами ССД, так и с ИЛГ, — будет способствовать более ранней диагностике, своевременному назначению терапии и, следовательно, увеличению продолжительности жизни пациентов. Вследствие устойчивой ассоциации АЦА и ЛАГ целесообразно их использование кардиологами для улучшения выявляемости ССД, в том числе без классических кожных проявлений. Валидация новых классификационных критериев ССД на когорте пациентов с ЛАГ-СтЗСТ и ИЛГ послужит их широкому внедрению в повседневную деятельность кардиологов, а также врачей других терапевтических специальностей.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. ЛАГ-ССД — уникальный фенотип, сочетающий проявления ССД и ЛАГ, патогенетические механизмы которого модифицируют течение этих состояний.

2. В основе ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД лежит особенность аутоиммунитета с превалированием синтеза АЦА и низкой выявляемостью антител к Scl-70.

3. Отсутствие кожных изменений и скудность склеродермической симптоматики позволяют говорить о некоторых случаях ЛАГ-ССД как о моноорганном склеродермическом висцерите.

4. Российский регистр ЛАГ — универсальный инструмент, способствующий оптимизации отечественных клинических рекомендаций по диагностике и лечению различных вариантов ЛАГ.

**Конкретное участие автора в получении научных результатов.** В соответствии с целью исследования автором изучена научная литература по теме работы и подготовлен об-

зор литературы, который был опубликован. Диссертант вносила данные в российский регистр ЛГ от ФГБНУ НИИР им В. А. Насоновой, участвовала в разработке тематической карты пациента с ЛАГ с учетом требований регистра. Автор осуществляла ведение пациентов с ССД в стационаре и динамическое наблюдение 51 пациента с ЛАГ-ССД и 65 больных с ССД без ЛАГ, а также части больных с ИЛГ с заполнением на них первичной документации. Освоив специальность врача функциональной диагностики, диссертант проводила инструментальные обследования пациентов. В соответствии с критериями включения и исключения в диссертационное исследование, используя данные российского регистра ЛАГ, автором сформирована локальная электронная база данных, куда также были внесены пациенты контрольных групп. На основе изучения современных методов статистической обработки научных результатов, анализа полученных результатов, сопоставления их с данными литературы, диссертантом сформулированы выводы и практические рекомендации исследования.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Основные результаты работы внедрены и используются в клиниках ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России) при ведении пациентов с ССД и ЛАГ. Материалы диссертации используются при подготовке лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов.

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертации опубликовано 5 оригинальных статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, 1 литературный обзор, 7 тезисов в материалах конференций, съездов и конгрессов.

**Апробация работы.** Результаты диссертационного исследования докладывались на IX Всероссийской школе ревматологов имени академика В. А. Насоновой «Новые аспекты терапии ревматических заболеваний» (Москва, 2012 г.), II Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2014 г.), ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой «Терапия ревматических заболеваний: проблемы эффективности и безопасности» (Москва, 2015 г.), Школе «Перспективы развития ревматологии — вклад молодых ученых» (Москва, 2015 г.), XIII Всероссийской школе ревматологов имени академика В. А. Насоновой «Терапевтические аспекты ревматологии» (Москва, 2016 г.), научной конференции молодых ученых «Молодое поколение ревматологов — науке» (Москва, 2016 г.), заседании ревматологической секции Московского городского научного общества терапев-

тов (Москва, 2015–2016 гг.). Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой 18 апреля 2017 г. Проведение исследования одобрено 2 декабря 2015 г. Комитетом по этике при ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 142 страницах, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 17 отечественных и 145 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 41 таблицей, 14 рисунками и 4 клиническими примерами.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Диссертационная работа выполнена в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой в рамках научной темы № 337 «Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний взрослых и детей» и № 371 «Разработка концепции персонифицированной медицины на основе инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний» (0514-2014-0031), а также в соответствии с договором с ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России о совместной научной деятельности.

В исследование были включены 51 пациент с ЛАГ-ССД, 52 — с ИЛГ, последовательно введенных в российский регистр ЛГ с октября 2012 г. по декабрь 2015 г. (рисунок 1). Сформировано 3 контрольных группы: 65 пациентов с ССД без ЛГ, 7 больных с ЛАГ на фоне смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ) и 6 человек с ЛАГ, ассоциированной с системной красной волчанкой (СКВ), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Для анализа отбирались последовательно включенные пациенты с ЛАГ-ССД, наблюдаемые в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, и с ИЛГ, находящиеся под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Данные, вносимые в регистр, полностью соответствовали объему обследований, выполняемых в обоих центрах, что и явилось основным принципом включения пациентов в исследование.

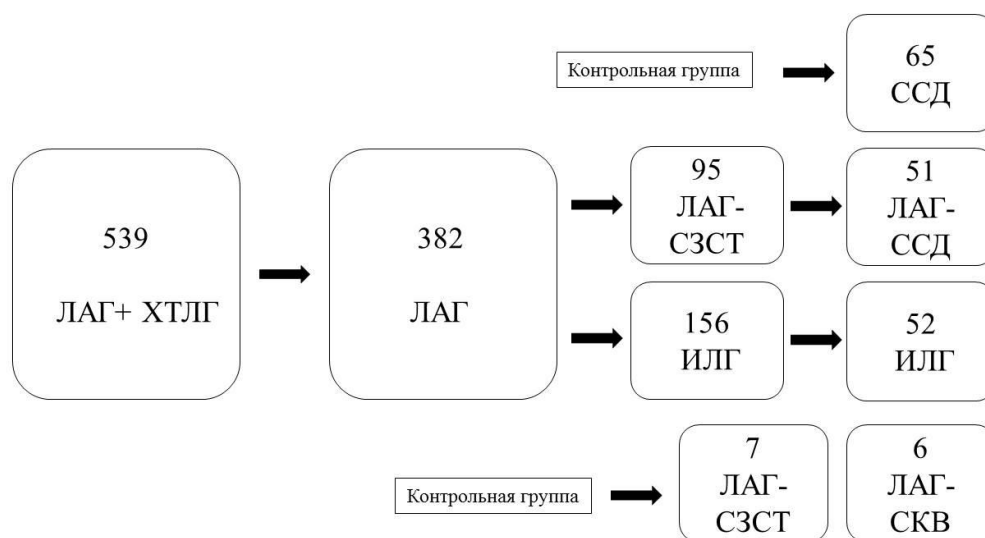


Рисунок 1. Дизайн исследования

Подавляющее большинство пациентов (62%) направлено кардиологами или терапевтами напрямую в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой на консультацию в связи с подозрением на наличие СтЗСТ (33%) или диагноз СтЗСТ был установлен в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России у госпитализированных пациентов с ИЛГ (29%) (рисунок 2). Четверть больных направлена в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой из регионов после предварительной консультации по медицинским документам.

Сравнительная оценка выживаемости проведена у 51 пациента с ЛАГ-ССД и 48 пациентов с ИЛГ, которым ЛАГ-специфическая терапия проводилась согласно современным рекомендациям и отсутствовали перерывы в лечении.

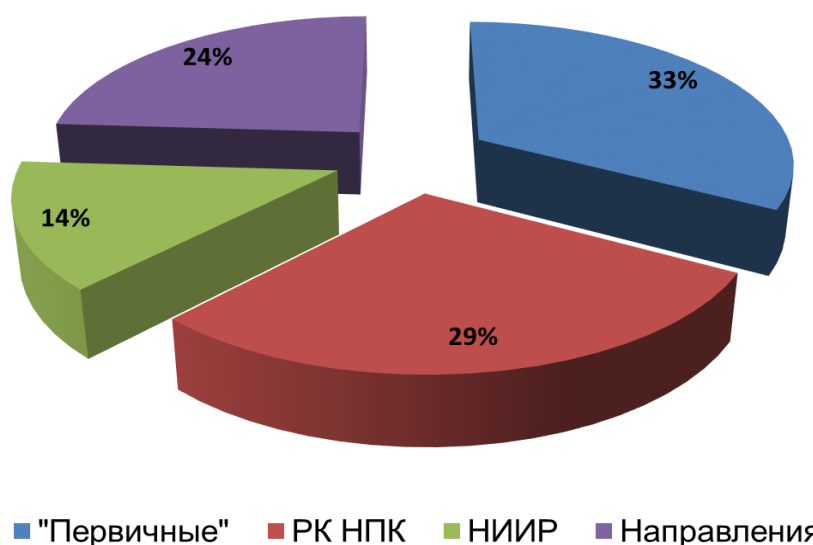


Рисунок 2. Распределение больных ЛАГ-ССД по источнику направления



Для оценки выживаемости пациенты наблюдались проспективно. Время наблюдения составило от 6 мес. до 3 лет. Визиты осуществлялись 1 раз в 3–6 мес. Летальный исход регистрировался в соответствии с медицинской документацией. В связи с нерегулярным или несоответствующим необходимой дозе обеспечением препаратами 4 больных с ИЛГ данные обработаны только в 48 случаях. Для верификации диагноза ЛАГ всем пациентам выполнялись исследования по программе, соответствующей Российским рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии 2013 г., с обязательным проведением катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии (КПОС).

Обследование пациентов выполнялось по единому стандарту: опрос и осмотр больного с тщательным исследованием признаков дыхательной и сердечной недостаточности, выявление сопутствующих заболеваний, оценка роста и массы тела, уровня физического развития, перкуссия, пальпация и аускультация. Анализ лабораторных показателей включал клинический, биохимический, иммунологический анализ крови и определение биомаркеров ЛАГ (NT-proBNP и мочевая кислота (МК)). Для исключения ассоциированных с ЛГ заболеваний оценивались функция щитовидной железы, коагулограмма, проводился серологический тест на ВИЧ-инфекцию. Регистрировалась ЭКГ всех больных, согласно общепринятым протоколам проводились трансторакальная ЭхоКГ с оценкой функции левого желудочка и состояния клапанов, функциональные легочные тесты, включая определение ФЖЕЛ, общей емкости легких и ДСЛ, для исключения возможного источника тромбоэмболий — дуплексное сканирование вен нижних конечностей. Интерстициальное поражение легких исключалось путем проведения всем пациентам с ССД мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки. Функциональный класс (ФК) ЛАГ оценивался по шкале Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA), 6-минутный тест ходьбы (6-MTX) согласно рекомендациям Американского торакального общества с оценкой счета одышки по Боргу. Риск неблагоприятного исхода у пациентов с ЛАГ рассчитывался согласно счету риска регистра REVEAL.

Все результаты представлены в виде абсолютных значений со стандартным отклонением ( $M \pm \sigma$ ) при нормальном распределении показателя и медианы с интерквартильным размахом  $M$  (25 и 75 квартили) — при неправильном. Различия признаков в двух группах анализировали с использованием непараметрических методов (критерия Манна — Уитни). Для идентификации значимых предикторов риск наступления события рассчитывался методом одновариантной логистической регрессии. При создании прогно-

стической модели использовался метод многовариантной логистической регрессии. С целью оценки чувствительности и специфичности использовали таблицы сопряженности. Выживаемость оценивалась методом Каплана — Майера. Различия определялись как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Для выявления различий между пациентами с ЛАГ-ССД и ИЛГ были сформированы две группы, характеристика которых представлена в таблице 1. На момент установления диагноза ЛАГ пациенты с ЛАГ-ССД были в среднем на 15 лет старше, чем пациенты с ИЛГ. Наибольшее количество больных (по 17 человек) ЛАГ-ССД находилось в возрастном диапазоне 50–60 лет, ИЛГ — 30–40 лет. Антропометрические показатели, а также гендерное соотношение были схожими. Пациенты обеих групп не различались по ФК, что явилось основным условием сопоставимости двух исследуемых групп. Средние значения ФК в группах с ЛАГ-ССД и ИЛГ также не различались (табл. 1).

**Таблица 1.** Общая характеристика больных ИЛГ и ЛАГ-ССД

Параметры	ИЛГ (n=52)	ЛАГ-ССД (n=51)	p
Возраст, лет	37,9±10,5	51,7±12,0	0,000
Рост, см	165±7	164±8	не достоверно
Вес, кг	72±14	69±14	не достоверно
Пол, м/ж	8/44	6/45	не достоверно
6-МТХ			
дистанция, м	376±101	324±153	0,132
одышка по Боргу	3,3±1,5	4,2±2,3	0,064
ФК на момент диагноза			
I	3 (6%)	3 (6%)	не достоверно
II	19 (36%)	14 (27%)	
III	27 (52%)	26 (51%)	
IV	3 (6%)	8 (16%)	
ФК средний	2,6±0,7	2,7±0,9	не достоверно

Уже на 1-м году наблюдения отмечались летальные случаи в обеих группах (1 в группе ИЛГ и 4 больных ЛАГ-ССД). Анализ кривых выживаемости выявил достоверное ее снижение в группе ЛАГ-ССД на 2-м и 3-м году наблюдения. Расхождение 5-летней выживаемости между группами составило 15%, достоверность была близка к статистически значимой ( $p=0,06$ ) (рис.3). Медиана общей выживаемости за весь период наблюдения для пациентов с ЛАГ-ССД составила 74 (32,7; 112,0) мес., в группе ИЛГ медиана выживаемости не достигается (обусловлено малым количеством летальных случаев), различия были достоверны (лог-ранк тест  $p=0,012$ ; тест Гехана — Вилкоксона  $p=0,038$ ). Нами проведен расчет отношения шансов (ОШ) методом логистической рег-

рессии в группах пациентов с ЛАГ-ССД в сравнении с группой ИЛГ в отношении выживаемости: у пациентов с ЛАГ-ССД шанс летального исхода увеличен в 4,340 раза (95% ДИ 1,109–17,004,  $p = 0,019$ ) в сравнении с больными ИЛГ (чувствительность 94%, специфичность 22%).

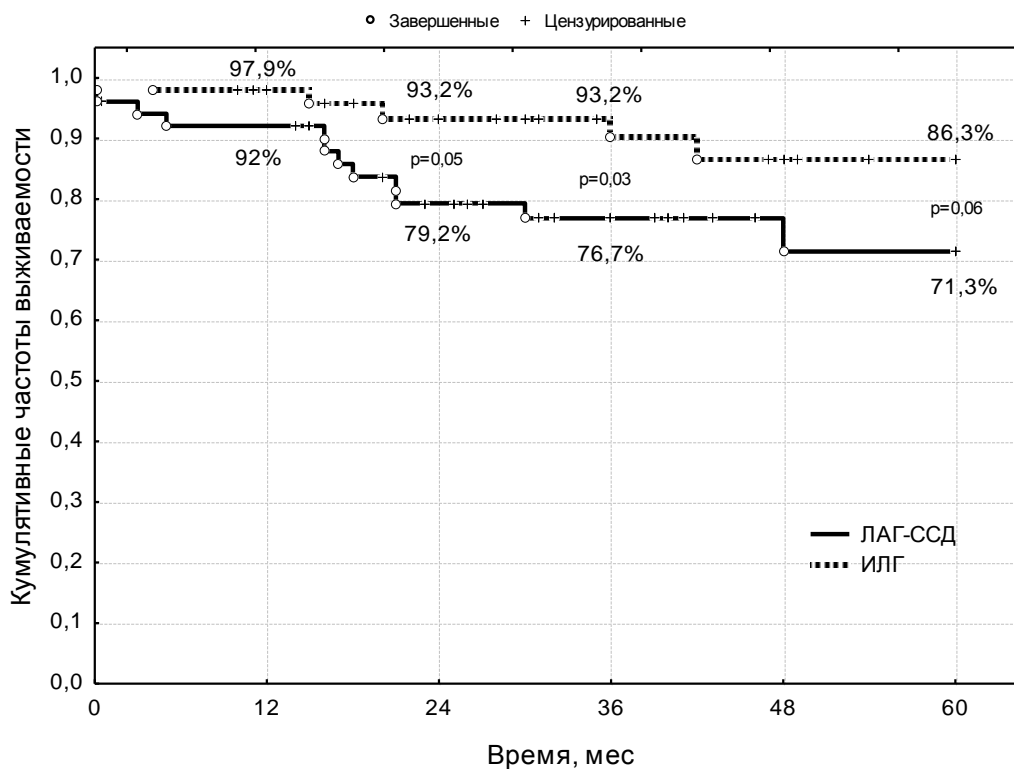


Рисунок 3. Различия в выживаемости пациентов с идиопатической и ССД-ассоциированной ЛАГ

Для выявления различий пациентов с ЛАГ-ССД и с ССД без ЛАГ были сформированы две группы (табл. 2).

Таблица 2. Общая характеристика изучаемых групп больных

Параметры	ССД (n=65)	ЛАГ-ССД (n=51)	<i>p</i>
Возраст, лет	51,2±13,2	51,7±12,0	не достоверно
Рост, см	163±7	164±8	не достоверно
Вес, кг	67±15	69±14	не достоверно
Пол, м/ж	4/61	6/45	не достоверно
6-МТХ			
дистанция, м	449,1±89,0	324,0±153,0	0,000
одышка по Боргу	2,2±1,5	4,2±2,3	0,001
ФК на момент диагноза			
I	—	3 (6%)	не достоверно
II	—	14 (27%)	
III	—	26 (51%)	
IV	—	8 (16%)	
ФК средний (суммарный)	—	2,7±0,9	—

Средний возраст пациентов на момент включения в исследование соответствовал 52 годам и не различался в сравниваемых группах. Также не обнаружено гендерных и антропометрических различий. Несмотря на то, что в группе пациентов с ССД без ЛАГ более чем у половины имелись признаки интерстициального поражения легких (63%), дистанция по тесту 6-МТХ у них была существенно больше, чем у пациентов с ЛАГ, индекс Борга при этом также достоверно различался (табл. 2). Клиническая симптоматика ССД в группе пациентов с ЛАГ была по большей части схожей с данными других регистров.

*Фенотип ССД, ассоциированный с ЛАГ.* Нами обнаружено 32 проявления ССД, ассоциирующиеся с наличием ЛАГ, наиболее значимые из которых представлены в таблице 3. Для выявления особенностей, выраженных количественными показателями, для определения точек разделения был использован ROC-анализ. Значимыми оказались 8 показателей: длительность заболевания, длительность изолированного синдрома Рейно, длительность болезни до поражения кожи, кожный счет, уровень МК, ФЖЕЛ, ДСЛ, ФЖЕЛ/ДСЛ. Проявления/симптомы ССД, ассоциация с которыми не была выявлена, в таблицу 3 не внесены.

Обнаружено, что анамнестические данные вносят большой вклад в формирование клинического фенотипа ЛАГ-ССД. Длительность заболевания и длительность изолированного синдрома Рейно до первых не-Рейно признаков ССД имеют прямую ассоциацию с ЛАГ-ССД, увеличивая вероятность наличия этого фенотипа. Их влияние доказывается при бинарном анализе, когда группы делились с учетом точек разделения, полученных при ROC-анализе. С увеличением длительности заболевания увеличивалось ОШ наличия ЛАГ-ССД фенотипа. При длительности более 10 лет этот показатель составил 2,267, более 12 лет — 2,648. Длительность изолированного синдрома Рейно более 6 мес. увеличивала вероятность наличия ЛАГ-ССД фенотипа с ОШ=2,226.

По нашим данным, кожный синдром, ассоциированный с ЛАГ, имеет лимитированный, стертый характер или даже вовсе отсутствует. Такие показатели, как длительность заболевания до поражения кожи более 14 мес., поражение кожи в начале заболевания, клиническая форма (по коже) в начале заболевания, обнаружили разнонаправленную связь с изучаемым фенотипом. Для ЛАГ-ССД наиболее характерно минимальное кожное поражение, не ассоциирующееся с индурацией, — отек и атрофия. Индура-

тивные и распространенные изменения — склеродактилия и проксимальная склеродермия — более часто ассоциируются с ССД без ЛАГ.

**Таблица 3.** Проявления ССД, ассоциирующиеся с наличием ЛАГ

Признак	ОШ	ДИ	<i>p</i>	Чувствительность, %	Специфичность, %
Длительность заболевания более 12 лет	2,648	1,235-5,679	0,0103	63	61
Длительность изолированного синдрома Рейно более 6 мес.	2,226	1,042-4,753	0,034	57	63
Длительность заболевания до поражения кожи больше 14 мес.	3,839	1,740-8,474	0,0005	62	71
Поражение кожи в начале заболевания	0,138	0,051-0,372	0,0000	92	33
Клиническая форма в начале заболевания (висцеральная → лимитированная → диффузная)	0,442	0,235-0,829	0,0056	92	22
Телеангиэктазии	13,714	3,809-41,383	0,0000	72	63
Отек пальцев	3,393	1,354-8,505	0,0066	86	35
Склеродактилия	0,155	0,065-0,366	0,0000	83	57
Проксимальная склеродермия	0,079	0,017-0,366	0,0000	34	96
Атрофия кожи пальцев	5,217	1,564-17,398	0,0031	94	25
Кожный счет	0,843	0,771-0,923	0,0000	66	75
Кожный счет больше 5	0,209	0,088-0,491	0,0001	54	80
Сгибательные контрактуры пальцев кистей	0,208	0,091-0,472	0,0000	78	57
Нарушение эвакуации содержимого из желудка	10,333	2,786-38,322	0,0000	95	33
Общая слабость	7,803	3,031-20,088	0,0000	55	86
Клиническая форма (по коже) (без кожи → лимитированное → диффузное)	0,166	0,063-0,435	0,0000	97	22
Вариант течения (хроническое → подострое → острое)	0,224	0,099-0,508	0,0000	52	84
МК	1,008	1,005-1,012	0,0000	85	61
МК больше 340 мкмоль/л	7,714	3,261-18,248	0,0000	76	71
АЦА	15,213	5,382-42,998	0,0000	90	63
Антитела к топоизомеразе-1 (anti-Scl-70)	0,046	0,009-0,212	0,0000	49	96
Снижение ДСЛ	1,043	1,016-1,069	0,0005	72	47
ДЛС ниже 55%	3,372	1,527-7,449	0,0018	61	69
Увеличение ФЖЕЛ/ДСЛ	7,760	2,896-20,791	0,0000	84	53
Увеличение ФЖЕЛ/ДСЛ более 1,8	4,359	1,946-9,766	0,0001	72	63

Обнаружение у пациента отека кожи пальцев увеличивает шанс выявления у него ЛАГ в 3,393 раза, а наличие атрофии кожи пальцев — в 5,217 раза. Наличие у пациента проксимальной склеродермии снижает шанс обнаружения у него ЛАГ практически на 92% (табл. 3). Увеличение кожного счета снижает вероятность наличия ЛАГ только на 15%, однако при включении в статистику точки разделения 4,5 (округлена до 5), шанс снижается до 80%.

В анализ были включены показатели, характеризующие выраженность синдрома Рейно. Изучалось наличие дигитальных ишемических нарушений на момент осмотра: от минимальной их выраженности (рубчики) до тяжелых стадий (некроз, гангрена). Также анализировались активность и наличие их в анамнезе. Не выявлено никаких ассоциаций периферических сосудистых нарушений с ЛАГ при ССД (табл. 3). Также не было обнаружено ассоциаций с другими классическими признаками ССД, такими как остеолит, кальциноз, гиперпигментация кожи, «кисет» вокруг рта, артриты, гипотония пищевода, синдром мальабсорбции (табл. 3).

Единственный феномен, включенный в так называемый CREST-синдром, — телеангиэктазии — имеет высокую степень прогнозирования наличия ЛАГ, увеличивая вероятность ее диагностирования в 13,714 раза. Также высокой ассоциативной связью обладает такой признак, как нарушение эвакуации содержимого из желудка, увеличивающий шанс обнаружения ЛАГ в 10,333 раза. При анализе клинической формы и варианта течения установлено, что диффузная клиническая форма и острое быстро прогрессирующее течение снижают вероятность обнаружения ЛАГ на 84 и 77% соответственно. Обнаружено, что некоторые лабораторные показатели также могут быть ассоциированы с наличием ЛАГ у пациентов с ССД. МК, а особенно ее уровень, превышающий нормальный (более 340 мкмоль/л), ассоциируются с наличием ЛАГ. АЦА в большей степени ассоциированы с ЛАГ, в то время как антитела к топоизомеразе-1 снижают вероятность ее обнаружения. С ЛАГ ассоциируются некоторые показатели функциональных легочных тестов. Снижение ДСЛ менее 55%, а также увеличение ФЖЕЛ/ДСЛ повышают шанс наличия ЛАГ в 3,372 и 7,76 раза. Не было обнаружено никаких взаимосвязей капилляроскопических изменений с наличием или отсутствием ЛАГ у пациентов с ССД. В наш анализ не включались признаки ЛАГ независимо от ее генеза — эхокардиографические изменения, уровень биомаркеров (NT-proBNP), а также показатели центральной гемодинамики.

*Фенотип ЛАГ, ассоциированный с ССД.* Нами было обнаружено 29 проявлений ЛАГ, статистически подтвердивших свое значение при ЛАГ-ССД (см. табл. 4). Для выявления особенностей, выраженных количественными показателями, и определения точек разделения был использован ROC-анализ. Значимыми оказались 12 показателей: возраст на момент включения в исследование, ДСЛ, ФЖЕЛ/ДСЛ, уровень гемоглобина и МК, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), систолическое давление в правом желудочке (ДПЖ), диастолическое ДПЖ, среднее ДПЖ, сред-

нее давление в легочной артерии (СрДЛА), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), параметры характеристических кривых которых представлены в таблице 4.

**Таблица 4.** Проявления ЛАГ, ассоциирующиеся с наличием ЛАГ-ССД

Признак	ОШ	ДИ	<i>p</i>	Чувствительность, %	Специфичность, %
Возраст	1,111	1,063-1,161	0,0000	73	75
Возраст старше 45 лет	9,744	3,912-24,267	0,0000	77	75
Гидроперикард	2,299	1,029-5,137	0,0377	65	55
Синкопе	0,295	0,096-0,905	0,0226	27	90
Гепатомегалия	2,289	1,028-5,098	0,0380	63	57
Инфекции	19,297	2,368-157,229	0,0000	98	27
Артериальная гипертензия	6,580	2,210-19,583	0,0001	60	41
Артериальная гипотензия	0,288	0,127-0,655	0,0010	67	63
Гемоглобин	0,969	0,947-0,991	0,0019	67	51
Гемоглобин <146 г/л	2,933	1,304-6,600	0,0073	62	65
Гемоглобин >146 г/л	0,341	0,152-0,767	0,0073	65	62
МК	1,005	1,002-1,009	0,0004	43	76
МК>387 мкмоль/л	3,833	1,524-9,640	0,0029	66	67
СОЭ	1,044	1,009-1,079	0,0026	80	51
СОЭ >6,5 мм/ч	2,619	1,141-6,013	0,0196	61	63
СРБ >2 мг/л	12,861	3,957-41,806	0,0000	81	75
ДСЛ <60%	13,821	4,276-44,678	0,0000	72	84
ФЖЕЛ/ДСЛ >1,7	13,0	3,939-42,899	0,0000	80	76
Систолическое ДПЖ	0,977	0,958-0,997	0,0146	48	73
Среднее ДПЖ	1,173	1,097-1,256	0,0000	80	76
Среднее ДПЖ>15,5 мм рт.ст.	8,864	3,396-23,137	0,0000	73	76
Диастолическое ДПЖ	1,141	1,057-1,232	0,0000	61	80
ДПЖ>4,5 мм рт.ст.	4,625	1,917-11,158	0,0003	64	73
СрДЛА	0,953	0,922-0,985	0,0017	52	59
СрДЛА>55 мм рт.ст.	0,409	0,178-0,938	0,0301	48	73
ЛСС	0,998	0,997-0,999	0,0019	47	80
ЛСС >12 Ед. Вуда	0,370	0,161-0,850	0,0160	57	67

Обнаружено, что возраст начала заболевания является одной из основных особенностей клинического фенотипа ЛАГ-ССД. С возрастом увеличивается вероятность наличия ССД у пациента с ЛАГ. Его влияние обнаружено при бинарном анализе, когда группы делились с учетом точки разделения, полученной при ROC-анализе. У пациента старше 45 лет увеличивается возможность наличия ССД в 9,744 раза.

Клиническая картина ЛАГ при обоих обсуждаемых заболеваниях в целом схожа. При одинаковой частоте и выраженности одышки, отеков, асцита, гидроторакса наличие гидроперикарда у больного ЛАГ в 2,299 раза увеличивает вероятность обнаружения

у него ССД, а наличие обмороков в клинической картине на 70% снижает такую возможность.

Существенные особенности выявляются и при сравнении частоты коморбидных состояний. Инфекции чаще всего выявлялись при ЛАГ-ССД, их обнаружение в 19,297 раза увеличивало вероятность наличия ССД у пациента с ЛАГ. Артериальная гипертензия также является визитной карточкой пациентов с ССД, в 6,58 раза увеличивая шанс обнаружения этого заболевания. Склонность к гипотензии чаще обнаруживалась у пациентов с ИЛГ (табл. 4).

Повышение уровня гемоглобина на 3% уменьшало вероятность обнаружения ССД, однако его уровень более 146 г/л уже на 65% снижал шанс наличия ССД. МК, помимо дифференциально-диагностического признака при ССД, также подтвердила свое значение и при ЛАГ. Ее повышение стойко ассоциируется с наличием ССД, а повышение более 387 мкмоль/л в 3,833 раза увеличивает этот шанс. Маркеры воспаления (СРБ и СОЭ) также в большей степени связаны с ССД.

Снижение ДСЛ является отличительной чертой ЛАГ при ССД. Ее снижение коррелирует с наличием ССД, в том числе значение менее 60% — в 13,821 раза. При этом меняется и отношение ФЖЕЛ к ДСЛ, при увеличении которого более 1,7 шанс диагностики ССД возрастает в 13 раз.

Увеличение показателей систолического ДПЖ в большей степени ассоциируется с наличием ИЛГ, однако убедительных доказательств этой гипотезы при бинарном исследовании не получено (табл. 4). Существенные различия получены при анализе среднего ДПЖ и диастолического ДПЖ, особенно при бинарном анализе. Повышение среднего ДПЖ  $>15,5$  мм рт.ст., а диастолического ДПЖ  $>4,5$  мм рт. ст. повышают шанс диагностики ССД в 8,864 и 4,625 раза соответственно. Еще одной гемодинамической особенностью пациентов ЛАГ-ССД является диагностический признак ЛАГ — СрДЛА. При ROC-анализе нами обнаружено, что повышение его более 55 мм рт.ст. почти на 60% снижает вероятность наличия ССД. Однонаправленная тенденция отмечена и с ЛСС. При ЛАГ-ССД практически никогда этот показатель не бывает выше 20 единиц Вуда. При статистическом анализе изучаемых групп выявлена точка разделения для ЛСС 12 единиц Вуда, превышение которой снижает шанс диагностирования ССД у пациента с ЛАГ на 63%.

*Клинические переменные, прогнозирующие наличие ЛАГ при ССД и ССД при ЛАГ.* Создана прогностическая модель ЛАГ-специфического фенотипа ССД, в которую во-



шло 6 клинических переменных (табл. 5). Наличие телеангиэктазий обуславливало 15,5-кратное, симптомов нарушения эвакуации содержимого из желудка — 13,7-кратное, наличие АЦА — 7,8-кратное, длительность болезни более 12 лет—5,6-кратное, повышение МК — 8-кратное увеличение шанса выявления ЛАГ. В то же время включение в модель повышения уровня антител к топоизомеразе-1 снижало эту вероятность на 98%. Данная модель продемонстрировала 89% чувствительность и 87% специфичность (табл. 5). Другие характеристики модели представлены в таблице 5. Обнаружение у пациента с ССД всех пяти признаков и отсутствие одного увеличивает вероятность диагностирования ЛАГ в 7 раз (ОШ 6,845 (3,228; 14,515)).

**Таблица 5.** Прогностическая модель ЛАГ-ассоциированного фенотипа при ССД

Параметр	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
Телеангиэктазии	15,448	2,455-97,214	0,003
Нарушение эвакуации содержимого из желудка	13,789	1,436-132,385	0,021
АЦА	7,773	1,542-39,179	0,011
Длительность более 12 лет	5,625	1,149-27,549	0,031
МК более 340мкмоль/л	8,081	1,684-38,775	0,008
Anti-Scl-70	0,017	0,001-0,374	0,008
Характеристика модели			
Чувствительность	89%		
Специфичность	87%		
Точность	88%		
Прогностичность положительного результата	87%		
Прогностичность отрицательного результата	89%		

Для ЛАГ мы создали модель с 3 клиническими переменными для выявления пациентов с возможной ССД (табл. 6). Возраст старше 45 лет на момент включения в исследование обуславливал 26,3-кратное, снижение ДСЛ меньше 60% — 9,5-кратное, повышение уровня МК более 387 мкмоль/л — 12,4-кратное увеличение шанса выявления ССД в группе пациентов с ЛАГ. Данная модель продемонстрировала 87% чувствительность и 90% специфичность (табл. 6).

**Таблица 6.** Прогностическая модель ССД-ассоциированного фенотипа при ЛАГ

Параметр	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
Возраст старше 45 лет	20,798	3,405-127,047	0,0008
ДСЛ <60%	26,474	4,385-159,833	0,0003
МК >387мкмоль/л	7,466	1,478-37,715	0,013
Характеристика модели			
Чувствительность	92%		
Специфичность	84%		
Точность	87%		
Прогностичность положительного результата	92%		
Прогностичность отрицательного результата	80%		

Обнаружение всех трех признаков у пациента с ЛАГ увеличивает вероятность диагностирования ССД почти в 17 раз (ОШ 16,694 (4,239; 65,734)).

*Возможность использования диагностических критериев ССД у пациентов с ЛАГ-ССД.* Своевременное установление диагноза ССД имеет большое значение для раннего назначения терапии больному ЛАГ, что существенным образом улучшает прогноз заболевания. Диагноз ССД у больных с развитием ЛАГ ставится значительно позднее, чем при классическом варианте ССД (через 111 (62; 231) мес. в сравнении с 38 (16; 75) мес., различия достоверны,  $p = 0,00001$ ). Нами проанализированы диагностические возможности старых (1980 г.) и новых (2013 г.) классификационных критериев ССД в группах пациентов с разной этиологией ЛАГ.

При анализе встречаемости диагностические критерии 1980 г. не были выявлены ни у одного пациента с ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-СКВ и ИЛГ. Наиболее часто диагностические признаки ССД, включенные в критерии 2013 г., выявлялись у пациентов с СЗСТ. Так, синдром Рейно имелся у всех пациентов, у половины присутствовал отек пальцев. Реже выявлялись утолщение кожи дистальнее проксимальных межфаланговых суставов, телеангиэктазии, дигитальные язвочки и рубчики. У 2 больных ЛАГ-СКВ выявлялся синдром Рейно, других признаков ССД обнаружено не было. Также необходимо отметить, что у пациентов этих групп не выявлялись склеродермоспецифические антитела и склеродермические признаки при капилляроскопии.

При оценке чувствительности критериев 1980 г. достоверный диагноз ССД из 51 пациентов с ЛАГ-ССД выявлен в 22 случаях. В группах ИЛГ, ЛАГ-СКВ и ЛАГ-СЗСТ больных с достоверным диагнозом ССД по этим критериям выявлено не было. Таким образом, чувствительность критериев составила 44%. В группах ИЛГ, ЛАГ-СКВ и ЛАГ-СЗСТ обнаружен только один больной с достоверным диагнозом ССД по этим критериям.

Полученные данные свидетельствуют о преимуществе классификационных критериев 2013 г., позволяющих диагностировать ССД даже при отсутствии типичных для этого заболевания кожных изменений. Внесение в диагностические критерии ЛАГ свидетельствует о важности этого симптома в диагностике ССД.

## ВЫВОДЫ

1. Вероятность выявления ССД достоверно возрастает при ДСЛ <50% (ОШ 13,8), ФЖЕЛ/ДСЛ >1,7 (ОШ 13,0), СРБ >2 мг/л (ОШ 12,9), возрасте старше 45 лет (ОШ 9,7). К факторам, снижающим вероятность ассоциации с ССД, относят наличие синкопе (ОШ 0,29), гемоглобин >146 г/л (ОШ 0,34), ЛСС >12 единиц Вуда (ОШ 0,37).

2. У пациентов с ЛАГ-ССД 1-, 2-, 3- и 5-летняя выживаемость при лечении ЛАГ-специфическими препаратами 1-го поколения составляет 92, 79,2, 76,7 и 71,3% соответственно, что достоверно хуже, чем при ИЛГ — 97,9, 93,2, 93,2, 86,3%, соответственно (лог-ранк тест:  $p=0,012$ , тест Гехана — Вилкоксона:  $p=0,038$ ).

3. К признакам, ассоциированным с ЛАГ, относятся АЦА (ОШ 15,2), телеангиэктазии (ОШ 13,7), нарушение эвакуации из желудка (ОШ 10,3), увеличение ФЖЕЛ/ДСЛ (ОШ 7,8), МК >340 мкмоль/л (ОШ 7,7). К симптомам, снижающим вероятность ЛАГ, относятся Scl-70 (ОШ 0,05), проксимальная склеродермия (ОШ 0,08) и раннее возникновение кожного синдрома (ОШ 3,8).

4. Характерная индурация или плотный отек отсутствуют у 22% пациентов с ЛАГ-ССД, что обуславливает позднюю диагностику ССД у пациентов с ЛАГ (через 48,5 (27,0; 88,0) мес., в отличие от 37,5 (12,5; 76,0) мес. при лимитированной и 15,5 (5; 34) мес. — при диффузной ССД,  $p<0,0079$ ) и приводит к инициации терапии у больных в 3,1 ФК в сравнении с 2,6 ФК у больных с лимитированной и 2,7 — с диффузной формой.

5. Высокая чувствительность классификационных критериев ССД 2013 г. в когорте пациентов с ЛАГ различного генеза позволяет использовать их в качестве диагностических критериев при подозрении на наличие ССД у пациентов с ЛАГ.

6. Создание математической модели, включающей телеангиэктазии (ОШ 15,4), симптомы нарушения эвакуации из желудка (ОШ 13,8), МК >340 мкмоль/л (ОШ 8,1), положительные АЦА (ОШ 7,8), длительность больше 12 лет (ОШ 5,6), отсутствие антител к топоизомеразе-1 (ОШ 0,017) позволяет сформулировать диагностические признаки ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД с 89% чувствительностью и 87% специфичностью. Наличие этих признаков увеличивает шанс обнаружения ЛАГ в 6,8 раза.

7. Создание математической модели, включающей такие признаки, как возраст старше 45 лет (ОШ 20,8), ДСЛ <60% (ОШ 26,5), МК >387 мкмоль/л (ОШ 7,5), позволяет сформулировать диагностические признаки ССД-ассоциированного фенотипа ЛАГ с

92% чувствительностью и 84% специфичностью. Наличие этих признаков увеличивает шанс обнаружения ССД в 16,6 раза.

8. Результаты российского регистра ЛГ убедительно свидетельствуют о злокачественном течении ЛАГ-ССД. Наличие ССД у пациента с ЛАГ в 4,3 раза (95% ДИ 1,109–17,004,  $p=0,019$ ) увеличивает развитие летального исхода в течение 3 лет от момента начала терапии в сравнении с больными ИЛГ (чувствительность 94%, специфичность 62%).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с ЛАГ старше 45 лет рекомендуется исследовать ДСЛ и уровень МК. При снижении уровня ДСЛ <60% и повышении значения МК более 387 мкмоль/л необходимо исключать наличие ССД вне зависимости от наличия или отсутствия склеродермических кожных проявлений.

2. Классификационные критерии ССД 2013 г. являются диагностической программой для установления этого диагноза у пациентов с ЛАГ, особенно при отсутствии типичных склеродермических кожных изменений.

3. Больные ССД с телеангиэктазиями, симптомами нарушения эвакуации из желудка, МК выше 340 мкмоль/л, положительными АЦА, длительностью заболевания больше 12 лет и отсутствием антител к топоизомеразе-1 (Sc1-70) должны рассматриваться как потенциальные претенденты на проведение ЭхоКГ и КПОС и легочной артерии для исключения ЛАГ.

**По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:**

### **Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России**

1. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертонией, ассоциированной с системной склеродермией / А.В. Волков, Т.В. Мартынюк, **Н. Н. Юдкина**, Н.М. Данилов, С.И. Глухова, Н.Г. Гусева, И.Е. Чазова, В.А. Насонова // Терапевтический архив. — 2012. — Т. 84. — №5. — С. 24–28.

2. Бозентан: существенное увеличение продолжительности жизни пациентов с легочной артериальной гипертонией, ассоциированной с системными ревматическими

заболеваниями / А.В. Волков, **Н.Н. Юдкина**, Е.В. Николаева, И.А. Курмуков, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. — 2014. — Т. 86. — № 5. — С. 32–39.

3. Влияние терапии силденафилом на выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (результаты проспективного наблюдения) / А.В. Волков, Е. В. Николаева, **Н.Н. Юдкина**, И.А. Курмуков, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. — 2015. — Т. 87. — № 11. — С. 62—67.

4. Легочная артериальная гипертензия и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинико-демографических особенностей и выживаемости по данным Российского национального регистра / **Н.Н. Юдкина**, Э.Г. Валеева, И.Н. Таран, Е.В. Николаева, В.М. Парамонов, И.А. Курмуков, З.С. Валиева, О.А. Архипова, Т.В. Мартынюк, А.В. Волков, Е.Л. Насонов, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. — 2016. — Т. 13. — № 2. — С. 65–72.

5. Особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией: обзор литературы / **Н.Н. Юдкина**, А.В. Волков // Евразийский кардиологический журнал. — 2015. — № 4. — С. 32–39.

6. Клинический субтип системной склеродермии, ассоциированный с легочной артериальной гипертензией / **Н.Н. Юдкина**, Е.В. Николаева, Т.В. Мартынюк, А.В. Волков // Кардиологический вестник. — 2017. — № 4. — С. 66–75.

#### Другие публикации

7. Валидация критериев диагностики системной склеродермии 2013 года у пациентов с ассоциированной легочной артериальной гипертензией / **Н.Н. Юдкина**, А.В. Волков // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге: материалы конференции. — СПб., 2014 г. — С. 142-142.

8. Влияние гемодинамических параметров на прогноз пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией / Е.В. Николаева, И.А. Курмуков, **Н.Н. Юдкина**, С.И. Глухова, А.В. Волков // III Всероссийский конгресс по легочной гипертензии: сборник тезисов. — М., 2015 г. — С. 6-7.

9. Сравнительный анализ демографических и клинических характеристик пациентов с идиопатической и ассоциированной с системной склеродермией легочной артериальной гипертензией по данным Российского национального регистра / **Н.Н. Юдкина**, О.А. Архипова, Е.В. Николаева, И.А. Курмуков, Т.В. Мартынюк, А.В. Волков, И.Е.

Чазова // III Всероссийский конгресс по легочной гипертензии: сборник тезисов. — М., 2015. — С. 36-37.

10. Сравнительная характеристика пациентов с системной склеродермией в зависимости от наличия у них легочной артериальной гипертензии / **Н.Н. Юдкина**, И.А. Курмуков, Е.В. Николаева, А.В. Волков // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге: сборник тезисов. — СПб., 2016 г. — С. 247-248.

11. Клинические особенности системной склеродермии, ассоциированные с легочной артериальной гипертензией / **Н.Н. Юдкина**, Е.В. Николаева, А.В. Волков // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге: сборник тезисов. — СПб., 2017 г. — С. 268-269.

12. Особенности поражения кожи у больных системной склеродермией, ассоциированной с легочной артериальной гипертензией / Е.В. Николаева, **Н.Н. Юдкина**, А.В. Волков. // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге: сборник тезисов. — СПб., 2017 г. — С. 182-183.

13. Возможно ли выделение клинического субтипа системной склеродермии, ассоциированного с легочной артериальной гипертензией? / **Н.Н. Юдкина**, Т.В. Мартынюк, Е.В. Николаева, И.А. Курмуков, А.В. Волков // V Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия»: сборник тезисов. — М., 2017 г. — С. 7.

**ЮДКИНА**  
**Наталья Николаевна**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ  
ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С СИСТЕМНОЙ  
СКЛЕРОДЕРМИЕЙ, ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ .2018.

Формат х/. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.

Типография.

индекс, г. Москва, ул., д. .