

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
РЕВМАТОЛОГИИ ИМЕНИ В. А. НАСОНОВОЙ»

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

кандидат медицинских наук

Волков Александр Витальевич,

доктор медицинских наук

Мартынюк Тамила Витальевна

Москва — 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Определение и современная классификация легочной гипертензии.....	15
1.2. Значение системных заболеваний соединительной ткани в развитии легочной гипертензии.....	18
1.3. Сравнительные исследования наиболее распространенных этиологических форм легочной артериальной гипертензии.....	29
1.4. Национальные регистры легочной артериальной гипертензии: данные выживаемости.....	36
1.5. Признаки системной склеродермии, ассоциированные с легочной артериальной гипертензией: данные когортных исследований.....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1. Дизайн исследования.....	43
2.2. Общая характеристика пациентов.....	44
2.3. Методы исследования.....	50
2.3.1. Инструментальные методы исследования.....	50
2.3.2. Лабораторные методы исследования.....	52
2.3.3. Клинические методы исследования.....	53
2.4. Статистическая обработка данных.....	54

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
3.1. Клинико-демографические особенности легочной артериальной гипертензии при системной склеродермии в сопоставлении с больными идиопатической легочной артериальной гипертензией.....	56
3.1.1. Особенности выявляемой легочной артериальной гипертензии при системной склеродермии по данным обращаемости.....	56
3.1.2. Сравнительная характеристика пациентов с легочной артериальной гипертензией при системной склеродермии и идиопатической легочной артериальной гипертензией.....	57
3.1.3. Выживаемость больных легочной артериальной гипертензией при системной склеродермии и идиопатической легочной артериальной гипертензией, получающих современную специфическую терапию.....	66
3.2. Проявления системной склеродермии, ассоциированные с легочной артериальной гипертензией.....	70
3.2.1. Клинические, инструментальные и лабораторные признаки системной склеродермии, ассоциированные с развитием легочной артериальной гипертензии... ..	70
3.2.2. Системная склеродермия без поражения кожи.....	82
3.3. Возможность использования диагностических критериев системной склеродермии у пациентов с легочной артериальной гипертензией при системной склеродермии.....	91
3.4. Математический анализ и моделирование фенотипов легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией.....	95
3.4.1. Фенотип системной склеродермии, ассоциированный с легочной артериальной гипертензией.....	95
3.4.2. Фенотип легочной артериальной гипертензии, ассоциированный с системной склеродермией.....	102
3.4.3. Клинические переменные, прогнозирующие наличие легочной артериальной гипертензии при системной склеродермии и системной склеродермии при легочной артериальной гипертензии.....	107

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	110
ВЫВОДЫ.....	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД — артериальное давление
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АНА — антинуклеарные антитела
- АСТ — аспартатаминотрансфераза
- АЦА — антицентромерные антитела
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
- ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии
- ДИ — доверительный интервал
- ДЛА — давление в легочной артерии
- ДПП — давление в правом предсердии
- ДСЛ — диффузионная способность легких
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИЗЛ — интерстициальное заболевание легких
- ИЛГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия
- КПОС — катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии
- КТ — компьютерная томография
- ЛАГ — легочная артериальная гипертензия
- ЛАГ-ССД — легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией
- ЛАГ-СтЗСТ — легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани
- ЛГ — легочная гипертензия
- ЛДГ — лактатдегидрогеназа
- ЛСС — легочное сосудистое сопротивление
- МК — мочевая кислота
- МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография

нд — недостоверно

ОГК — органы грудной клетки

ОШ — отношение шансов

ПЖ — правый желудочек

ПмФС — проксимальные межфаланговые суставы

ПП — правое предсердие

СВ — сердечный выброс

СД — сахарный диабет

СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, рассчитанное при эхокардиографии

СЗСТ — смешанное заболевание соединительной ткани

СИ — сердечный индекс

СКВ — системная красная волчанка

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СРБ — С-реактивный белок

СрДЛА — среднее давление в легочной артерии, определенное инвазивно

ССД — системная склеродермия

СтЗСТ — системное заболевание соединительной ткани

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФВД — функция внешнего дыхания

ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой — федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России — федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

ФК — функциональный класс

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЩФ — щелочная фосфатаза

ЭКГ — электрокардиография

ЭхоКГ — эхокардиография

6-МТХ — тест шестиминутной ходьбы

Anti-dsDNA — антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте
(ДНК)

Anti-nucl — антитела к нуклеосомам

Anti-RNP-70 — антитела к рибонуклеопротеину

Anti-Scl-70 — антитела к топоизомеразе-I

NT-proBNP — мозговой натрийуретический пептид

NYHA — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов (New York Heart Association)

TGF- β — трансформирующий фактор роста бета

γ -ГТП — гамма-глутамилтранспептидаза

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — комплексная проблема современной медицины. В основе заболевания лежит поражение сосудов микроциркуляторного русла, приводящее к снижению в них кровотока, повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и, как следствие, правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти [8]. ЛАГ — это группа различных по этиологии состояний, диагностическими признаками которых являются повышение среднего давления в легочной артерии, определенного инвазивно (СрДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. и ЛСС > 3 единиц Вуда при нормальном уровне давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст., в отсутствие поражения левых отделов сердца, интерстициальных или обструктивных заболеваний легких и тромбоемболий [138].

ЛАГ относится к орфанным болезням, при этом превалирует идиопатический вариант, который традиционно причисляют к сердечно-сосудистым заболеваниям. По эпидемиологическим данным, распространенность ЛАГ составляет 15–50 случаев на 1 млн населения, в то время как идиопатической ЛАГ (ИЛГ) — не более 6 человек на 1 млн. Заболеваемость ИЛГ составляет 1–2 новых случая на 1 млн населения в год [138, 52].

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.

ССД — системное аутоиммунное заболевание, прогноз которого определяется поражением внутренних органов, в первую очередь сердца, легких и почек [86]. Распространенность ССД невелика, колеблется, по данным разных авторов, от 138 до

286 случаев на миллион [95, 93, 104]. По данным ряда исследований, при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) и легочной артерии прекапиллярная легочная гипертензия (ЛГ) выявлялась у 12% пациентов с ССД [112], включая больных с легочным фиброзом. Когда анализ проводился только среди пациентов с ЛАГ, прекапиллярная ЛГ диагностировалась в 7,85% случаев [59].

Прогноз ЛАГ-ССД существенно хуже как при естественном течении, так и при применении современных методов лечения [4]. Годичная выживаемость при ЛАГ-ССД составляет 82%, в то время как при ИЛГ соответствует 93% [33], причины различий в выживаемости до сих пор остаются дискуссионными.

Регистр пациентов представляет собой систему, в которую в течение выбранного периода наблюдения вносятся единые данные о пациентах, которые объединены известным признаком (наличие определенного заболевания или состояния, воздействие фактора риска, применение медицинской технологии или лекарственного средства) [17]. Основная задача регистров — получение информации о заболеваемости, распространенности, клинической картине, лабораторных и инструментальных проявлениях, подходах к терапии и исходах изучаемого заболевания.

Особенное значение всероссийские электронные регистры имеют для редко встречающихся (орфанных) заболеваний. Согласно Федеральному закону от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» редкие заболевания — это угрожающие жизни или хронические прогрессирующие состояния, без лечения приводящие к смерти или пожизненной инвалидизации пациентов, распространенность которых не более 10 случаев на 100 тыс. человек. По постановлению Правительства РФ от 26.04.2012 № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» в перечень, состоящий из 24 заболеваний, включена только ИЛГ. Вместе с тем в зарубежных странах к числу редких заболеваний причислены все варианты ЛАГ.

Регистры пациентов с ЛАГ созданы в большинстве развитых стран мира. Наиболее активно процесс образования регистров и внесения в них данных осуществляется в США, Великобритании и Франции [62, 67, 27]. Следует отметить, что до 2012 г. в Российской Федерации существовали лишь наблюдательные программы за больными ЛАГ, которые велись в крупных научно-исследовательских институтах. Первыми этой проблемой стали заниматься в Институте клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, куда с середины 1970-х гг. из всех регионов нашей страны направлялись пациенты с подозрением на ЛАГ. В федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой) с конца 1990-х гг. велось наблюдение за естественным течением заболевания у пациентов с ЛАГ-ССД, закончившегося у всех смертью. Медиана выживаемости за этот период составила 32 мес. Выявление ЛАГ у больного ССД в 6,7 раза увеличивало 5-летний риск наступления летального исхода [6, 4].

В Российской Федерации электронная версия регистрации больных ЛАГ и хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) была внедрена 1 января 2012 г. (www.pul-hyp.medibase.ru). За последние 10 лет благодаря появлению современных ЛАГ-специфических препаратов достигнут значительный прогресс в лечении ЛАГ, которая раньше считалась фатальным заболеванием [6, 4, 14, 9]. Поэтому в российский регистр ЛАГ вносятся данные только тех пациентов, которые непрерывно получают современную ЛАГ-специфическую терапию с момента инициации, а также осуществляется наблюдение в динамике и регистрация всех нежелательных явлений, в том числе смертельного исхода [17].

Как известно, к проявлениям ССД, ассоциированным с ЛАГ, относятся старший возраст, лимитированное поражение кожи и повышение расчетного систолического давления в легочной артерии (СДЛА), рассчитанного при эхокардиографии (ЭхоКГ) [31]. Тем не менее в рутинной клинической практике кардиологов и ревматологов, несмотря на выделение факторов риска, ЛАГ при ССД диагностируется поздно [68].

Подавляющее большинство пациентов с ЛАГ-ССД имеет минимальные кожные изменения, которые также могут и отсутствовать [31]. Не уточнена возможность использования классификационных критериев ССД для диагностики этого субтипа ССД. 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.

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 антицентромерных антител (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 поставленной целью исследования автором изучена имеющаяся литература по теме работы и подготовлен литературный обзор, который был опубликован. Диссертант отвечала за внесение данных в российский регистр ЛГ от ФГБНУ НИИР им В. А. Насоновой, участвовала в разработке тематической карты пациента с ЛАГ с учетом требований регистра. Автор лично 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 — функцию внешнего дыхания (ФВД) с оценкой диффузионной способности легких (ДСЛ) и капилляроскопию. 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 российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

Апробация работы

Результаты диссертационного исследования были доложены 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 терапевтов (Москва, 2015–2016 гг.).

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение и современная классификация легочной гипертензии

Определение. Легочная гипертензия определяется как повышение СрДЛА ≥ 25 мм рт. ст. при КПОС [52]. Согласно современной классификации она включает себя пять основных групп с общими клиническими и патофизиологическими особенностями: группа 1 — легочная артериальная гипертензия; группа 2 — легочная гипертензия, связанная с поражением левых отделов сердца; группа 3 — легочная гипертензия, обусловленная заболеваниями легких; группа 4 — ХТЭЛГ; группа 5 — различные варианты с неясными механизмами [52].

Классификация легочной гипертензии (Ницца, 2013 г.):

1. Легочная артериальная гипертензия:

1.1) идиопатическая;

1.2) семейная:

1.2.1) BMPR2 мутация;

1.2.2) другие мутации;

1.3) индуцированная лекарственными препаратами и токсинами;

1.4) ассоциированная:

1.4.1) с системными заболеваниями соединительной ткани;

1.4.2) ВИЧ-инфекцией;

1.4.3) портальной гипертензией;

1.4.4) врожденными пороками сердца;

1.4.5) шистосомозом.

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

1'.1) идиопатическая;

1'.2) семейная:

- 1'.2.1) EIF2AK4 мутация;
- 1'.2.2) другие мутации;
- 1'.3) индуцированная лекарственными препаратами, токсинами и радиацией;
- 1'.4) ассоциированная:
 - 1'.4.1) с системными заболеваниями соединительной ткани;
 - 1'.4.2) ВИЧ-инфекцией.

1". Персистирующая легочная гипертензия новорожденных.

2. Легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца.

3. Легочная гипертензия вследствие поражения легких и/или гипоксии.

4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и другие обструкции легочной артерии.

5. Легочная гипертензия с неизвестными и/или многофакторными механизмами [52].

Данные клинических наблюдательных регистров бесценны для характеристики пациентов в реальной клинической практике, выбора вариантов терапии, а также прогнозирования исходов заболевания, в том числе с редкими проявлениями, такими как ЛАГ, обуславливающая прогрессивное течение и высокую летальность [24, 26, 46, 67, 69, 71, 73, 97, 110, 116, 118]. Хотя ЛАГ, ассоциированная с СтЗСТ, возникает при целом ряде болезней, пристальное внимание в этой группе сосредоточено на ССД как наиболее частой ее причине, представляющей уникальное состояние как с позиций особенностей ЛАГ, так и самой ССД [6, 23, 72].

В зависимости от уровня ДЗЛА ЛГ подразделяется на прекапиллярный (ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.) или посткапиллярный варианты (ДЗЛА > 15 мм рт. ст.) [52]. Прекапиллярная ЛГ развивается при поражениях сосудистого русла легких, когда патофизиологические процессы приводят к повышению ЛСС. В отличие от этого, посткапиллярная ЛГ развивается из-за пассивной передачи повышенного ДЗЛА без обязательно увеличения ЛСС. В зависимости от механизмов развития клинические группы из классификации ЛГ могут быть отнесены к различным гемодинамическим субтипам (таблица 1).

Таблица 1. Гемодинамическая классификация легочной гипертензии

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

Примечание: СВ — сердечный выброс; ДГД — диастолический градиент давления.

Патогенез. Мишенью патологических изменений при ЛАГ являются дистальные легочные артерии (диаметром менее 500 μm). Характерно развитие гипертрофии меди, пролиферации интимы и фиброза (концентрического, эксцентрического), утолщение адвентиции с образованием периваскулярных воспалительных инфильтратов, комплексное повреждение (плексиформные выпячивания, дилатационные изменения), тромбозы. Легочные вены при классическом варианте ЛАГ не вовлекаются [5, 10, 66, 107].

Многофакторные патофизиологические процессы, приводящие к возникновению описанных выше изменений легочного сосудистого русла, реализуются путем биохимических реакций с вовлечением клеток разных типов. Увеличение ЛСС обусловлено такими механизмами, как вазоконстрикция, ремоделирование легочного сосуда за счет пролиферации стенки с последующей обструкцией просвета, воспаление и тромбоз [5, 10, 66, 107]. Преобладание вазоконстрикции обусловлено нарушением функции или повышенной экспрессией калиевых каналов в гладкомышечных клетках и эндотелиальной дисфункцией,

которая приводит к гипопродукции вазодилататоров и антипролиферативных агентов (NO и простаглицлин) наряду с гиперпродукцией вазоконстрикторов и пролиферативных субстанций (тромбоксан А2 и эндотелин-1) [5, 10, 66, 107]. Снижение плазменного уровня другого вазодилататора и антипролиферативного агента, такого как вазоактивный интестинальный пептид, также выявляется у пациентов с ЛАГ. Эти нарушения приводят к повышению тонуса сосудов, способствуя их ремоделированию с вовлечением разных типов клеток, включая эндотелиальные и гладкомышечные, а также фибробласты. Кроме того, в адвентиции происходит повышенная продукция компонентов экстрацеллюлярного матрикса, включая коллаген, эластин, фибронектин и тенасцин. Воспалительные клетки и тромбоциты (через серотониновый путь) могут также играть значимую роль в патогенезе ЛАГ. В результате прокоагулянтных нарушений тромбы можно обнаружить как в дистальных, так и в проксимальных легочных. Не удалось найти сведений, доказывающих морфологические различия между существующими типами ЛГ, что свидетельствует о едином патогенетическом процессе [66, 107].

1.2. Значение системных заболеваний соединительной ткани в развитии легочной гипертензии

ЛАГ — это хорошо изученное состояние у пациентов с СтЗСТ, такими как ССД (в первую очередь), системная красная волчанка (СКВ), СЗСТ и гораздо реже ревматоидный артрит, дерматомиозит и синдром Шегрена [6, 53]. ЛАГ при СтЗСТ занимает второе место по частоте встречаемости в странах Запада после ИЛГ. ССД, преимущественно ее лимитированный вариант, лидирует среди СтЗСТ в Европе и США. В странах Азии ЛАГ чаще всего развивается при СКВ [74]. Распространенность гемодинамически подтвержденной прекапиллярной ЛГ в больших когортах пациентов с ССД варьирует от 5 до 12%. У таких больных ЛГ может встречаться в ассоциации с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) либо как результат изолированного поражения сосудов легких с вовлечением в

процесс прекапиллярных артериол (ЛАГ) или посткапиллярных венул (веноокклюзионная болезнь легких). Также возможно сочетание ЛАГ с ЛГ, ассоциированной с поражением левых отделов сердца. Поэтому важно определить механизмы, лежащие в основе развития ЛГ у пациента с таким многогранным заболеванием, как ССД, чтобы правильно подобрать терапию.

По данным разных авторов, ЛАГ возникает у 3–13% больных СтЗСТ [4, 53, 60, 112] и является главной причиной их смерти. У таких пациентов отмечаются наиболее тяжелое течение ЛАГ и худшая выживаемость по сравнению с другими подгруппами ЛАГ [4, 35, 78, 37]. Среди больных ЛАГ-СтЗСТ, у которых достигнуто улучшение на фоне применения простациклина, ингибиторов фосфодиэстеразы 5, антагонистов рецепторов эндотелина-1 [10, 66], долгосрочный прогноз хуже, чем у больных ИЛГ [50, 57].

Данные регистров убедительно демонстрируют, что ЛАГ-СтЗСТ — вторая главная причина ЛАГ (~25% всех случаев) после ИЛГ (~46%) [33]. ЛАГ-ССД составляет почти 75% случаев ЛАГ-СтЗСТ, остальные случаи ассоциированы с СКВ (8–19%), СЗСТ (8–9%), ревматоидным артритом (3–5%), дерматомиозитом/полимиозитом (4%), недифференцированным заболеванием соединительной ткани (2%) и синдромом Шегрена (1%) [33].

Исходя из данных статистики, приблизительно у каждого 10-го пациента с ССД в течение жизни может развиться ЛАГ. В то же время в одном проспективном наблюдательном исследовании общий уровень заболеваемости составил 0,61 случаев на 100 пациенто-лет в группе из 384 больных ССД без высокого риска ЛАГ (период наблюдения — $41,03 \pm 5,66$ мес.) [60]. Этот относительно низкий уровень заболеваемости ЛАГ значительно повышается среди пациентов с наличием факторов высокого риска, такими как СДЛА при трансторакальной ЭхоКГ >40 мм рт. ст., снижение ДСЛ <55% и/или соотношение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и ДСЛ >1,6. В этой когорте пациентов с ССД частота развития ЛГ составила 10% в первые 2 года, 13% за 3 года и 25% за 5 лет [60].

Данные по распространенности ЛАГ при других СтЗСТ менее надежны из-за отсутствия результатов, основанных на КПОС. Имеются данные о частоте ЛАГ при

СКВ (0,005–9,3%) при КПОС [53]. Проведено несколько исследований, сравнивающих клинические проявления и исходы заболевания у пациентов с различными вариантами ЛАГ-СтЗСТ. Недавнее наблюдение продемонстрировало, что больные ЛАГ-СКВ имеют схожий с пациентами ЛАГ-ССД гемодинамический профиль, но в то же время лучшую выживаемость в отличие от последних [40]. Однако недостатками исследования стали неполная характеристика выбранных когорт больных, а также небольшая группа пациентов с ЛАГ-СКВ (всего 28 человек). Наблюдение также включало 28 пациентов с ЛАГ-СЗСТ и 12 — с ЛАГ и ревматоидным артритом. Малое количество пациентов в группах не позволило продемонстрировать существенное различие в выживаемости по сравнению с ЛАГ-ССД.

Для группы ЛАГ-ССД характерно быстрое прогрессирование ЛАГ с развитием правожелудочковой сердечной и дыхательной недостаточностей, приводящих к смерти пациентов [6, 4]. Если выживаемость для пациентов с ИЛГ приравнивается к 5–6 годам от момента установления диагноза, то для больных ЛАГ-ССД этот период сокращается до 2–3 лет [38].

Специфическая терапия ЛАГ включает в себя простаноиды (ингаляционный и парентеральный илопрост), а также пероральные формы, такие как ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (силденафил, тадалафил), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат), блокаторы рецепторов к эндотелину-1 (бозентан, амбризентан, мацитентан) [14]. Применение ЛАГ-специфической терапии значительно увеличивает продолжительность жизни пациентов [14, 9, 16].

СтЗСТ относятся к разнородной группе состояний, характеризующихся иммунной дисфункцией, приводящей к поражению органов вследствие воспаления, эндотелиальной дисфункции или фиброза [86]. ССД — это генерализованное заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии [7, 12, 2]. Для облегчения диагностики ССД непрерывно разрабатываются критерии заболевания.

В 2013 г. группой ученых ACR и EULAR приняты усовершенствованные критерии ССД [151] (таблица 2). Использование старых критериев 1980 г. делало фактически невозможной постановку диагноза большинству пациентов. Особенно

это касалось больных ранней, а также висцеральной и лимитированной формами ССД, при которых зачастую кожный синдром минимально выражен или отсутствует, а вовлечение внутренних органов в процесс занимает годы или десятилетия. Новые критерии имели важную практическую значимость, так как позволяли диагностировать заболевание на ранней стадии, оказав влияние на своевременность назначения терапии и прогноз.

В критерии 2013 г. впервые включены телеангиэктазии, предикторная роль которых в развитии ЛАГ доказана [134]. Капилляроскопические изменения и склеродермоспецифические антитела как ранние маркеры ССД в 1980 г. не учитывались. Внесение ЛАГ в критерии 2013 г. подчеркивает ее особую значимость при ССД. Согласно данным критериям [151] диагноз ССД может быть установлен в том случае, если суммарный балл по всем пунктам ≥ 9 .

Таблица 2. Классификационные критерии ССД 2013 г.

Критерии	Характеристика	Баллы
Утолщение кожи пальцев обеих кистей проксимальнее пястно-фаланговых суставов (достаточный критерий для постановки диагноза)	–	9
Утолщение кожи пальцев (учитывается наиболее высокий балл)	Отек пальцев	2
	Склеродактилия (дистальнее пястно-фаланговых, но проксимальнее ПмФС)	4
Дигитальные ишемические нарушения (учитывается наиболее высокий балл)	Язвочки	2
	Рубчики	3
Телеангиэктазии	–	2
Капилляроскопические изменения (склеродермический тип)	–	2
ЛАГ и/или интерстициальное поражение легких (максимальный балл —2)	ЛАГ ИЗЛ	2
Синдром Рейно	–	3
Склеродермоспецифические антитела (максимальный балл —3)	АЦА	3
	Антитела к топоизомеразе-I Антитела к РНК-полимеразе-III	

Примечание: ПмФС — проксимальные межфаланговые суставы.

ССД классифицируется по типу поражения кожи. Выделяют лимитированную форму, когда индуративный процесс затрагивает дистальные отделы конечностей (ниже коленных и локтевых суставов) и/или лицо. При диффузной форме уплотнение кожи имеет распространенный характер. Наиболее

часто при первом варианте течение ССД благоприятное, с медленным вовлечением в процесс внутренних органов, занимающим годы и десятилетия. При диффузной форме течение болезни чаще всего быстро прогрессирующее с ранним органическим поражением. Такая классификация была предложена группой экспертов в составе E. LeRoy, C. Black, R. Fleischmajer и соавторов в 1988 г. [86].

В последнее время большое внимание уделяется так называемой висцеральной форме ССД, или прогрессирующему системному склерозу без склеродермы, при котором в отсутствие вовлечения в процесс кожи имеется синдром Рейно в сочетании с моно- или полиорганным поражением. Термин впервые был предложен G. Rodnan и R. Fennel в 1962 г., а наиболее ранние публикации с описанием этого субтипа ССД принадлежат Н. Abrams с соавторами и датированы 1954 г. Из отечественных ученых висцеральную форму ССД первой описала Н. Г. Гусева в 1965 г. [13]. Тогда же ею был предложен термин «моноорганные склеродермические висцериты», включающий в себя симптомокомплексы с отсутствием кожных проявлений ССД и поражением только одного органа или системы. Благодаря этому определению пациенты, у которых патологический процесс протекал под маской идиопатического, были объединены в группу висцеральной формы ССД [13].

Выдвигается гипотеза, что в группах пациентов с ССД без склеродермы или с ограниченным характером кожного процесса происходят схожие изменения внутренних органов, в частности развитие ЛАГ. Н. Roomboghim и соавторы провели исследование по изучению демографических, клинических, серологических особенностей и выживаемости в когорте из 555 пациентов с ССД без диффузного поражения кожи [117]. Больные были разделены на 2 группы: у 48 (9%) отсутствовало утолщение кожи, 507 (91%) человек имели лимитированную форму заболевания. В 94% случаев в обеих группах выявлялись положительные антинуклеарные антитела (АНА). Наиболее часто встречались АЦА. По результатам исследования частота развития ЛАГ составила 23% у пациентов с ССД без склеродермы и 13% — с лимитированным поражением кожи ($p=0,103$); изолированное снижение ДСЛ выявлено в 77 и 64% случаев соответственно

(недостовверно). ЛАГ оставалась ведущей причиной смерти в обеих группах пациентов, но чаще встречалась у больных ССД без склеродермы в отличие от пациентов с лимитированной формой (52 против 24%, $p=0,009$). Эти результаты были сопоставимы с наблюдением, что изолированное снижение ДСЛ $<70\%$ чаще отмечалось у пациентов без вовлечения в процесс кожи.

В настоящее время обсуждаются особые иммуногенетические механизмы, обуславливающие развитие ЛАГ при ССД. Выдвигается гипотеза, что гены, экспрессируемые на поверхности периферических мононуклеарных клеток крови пациентов с ИЛГ, могут присутствовать и у больных ЛАГ-ССД. Причем от присутствия того или иного гена может зависеть тяжесть течения ЛАГ у конкретного больного.

D. N. Grigoryev и соавторы предприняли попытку выделить профили исследуемых генов у 9 пациентов с ИЛГ, 10 — с ЛАГ-ССД и 5 здоровых добровольцев [58]. Тяжесть состояния пациентов с ЛАГ оценивалась с помощью функционального статуса и гемодинамических параметров. Потенциальные гены были выделены методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Они существенным образом коррелировали с размером правого предсердия (ПП) и сердечным индексом (СИ) — известными предикторами выживаемости при ЛАГ. Данное исследование стало первой попыткой выделения генов, экспрессируемых на поверхности периферических мононуклеарных клеток, у пациентов с ЛАГ-ССД с акцентированием внимания на их роли в определении тяжести течения ЛАГ [58]. Выделено 116 и 365 ЛАГ-ассоциированных генов у пациентов с ИЛГ и ЛАГ-ССД соответственно. Кластерный анализ профилей экспрессии генов при ИЛГ и ЛАГ-ССД выявил их сходство в обеих группах, куда вошли известные ЛАГ- и ангиогенезассоциированные гены, такие как IL-8, VEGF и EREG. Повышенная экспрессия была сопоставима в двух группах, но оказалась более выраженной у пациентов с ЛАГ-ССД. Полученные данные свидетельствуют о том, что патологические процессы, обусловленные ССД, не ингибируют ЛАГ-ассоциированную транскрипцию, а, наоборот, провоцируют ее, что, возможно, объясняет механизм развития ЛАГ при ССД.

Также определены потенциальные фармакологические эффекты ЛАГ-специфической терапии на транскрипционные изменения и доказана их незначительность. Тем самым было подтверждено, что обнаруженные изменения в экспрессии генов обусловлены ЛАГ, а не произошли вследствие лечения [58].

Исследователями изучалась вариабельность экспрессии генов, отвечающих за развитие ЛАГ, исходя из тяжести течения процесса. Межгрупповой и внутригрупповой анализ среди пациентов с ЛАГ-ССД продемонстрировал стратификацию профилей генов, основанную на функциональных и гемодинамических характеристиках тяжести ЛАГ. Это позволило выявить значимые изменения в транскрипции генов, вовлеченных в патогенетические процессы течения ЛАГ, которые могут использоваться в качестве биомаркеров тяжести заболевания. Таким образом, гены, выявленные путем стратификации по СИ и размерам ПП, оказались наиболее значимыми в оценке тяжести течения ЛАГ. Генетический онтологический анализ обозначил несколько биологических процессов, потенциально обуславливающих тяжесть ЛАГ, которые ранее определялись в сосудах при изучении патогенеза ЛАГ (например, ангиогенез и воспаление) и были связаны с такими генами, как IL8, VEGF, IL6 и MMP9. Также авторам удалось выявить несколько генов, которые ранее не ассоциировались с ЛАГ, — EREG, CXCL2 и MMP25, представляющие собой потенциальные биомаркеры и/или терапевтические мишени для будущих исследований.

Несколько генов, идентифицированных в исследовании, были также обозначены ранее Т. Bull и соавторами [28], к которым относятся ADM, IL7R, ZFP36, GLUL, JUND и BCL6. Внутригрупповой анализ, проведенный D. N. Grigoryev и соавторами [58], выявил роль адреномедуллина и герпесвируса как посредников генов у пациентов с ИЛГ и ассоциированной ЛАГ в качестве определяющих тяжесть процесса.

Проанализировав данные литературы, можно резюмировать, что до настоящего времени генетический маркер возникновения ЛАГ у пациентов с СтЗСТ не найден. До сих пор остается неясным, почему среди всех СтЗСТ лидирующим по числу случаев развития ЛАГ является ССД.

В качестве фактора риска развития ЛАГ используется также тип АНА. Наиболее часто выявляются АЦА, антитела к U3-субъединице рибонуклеопротеина и антитела к рибонуклеопротеинам Th/To. Выделение профиля антител у пациентов с ССД важно, однако возможность использования антител в качестве скринингового теста для диагностики ЛАГ пока изучается [1].

Особая роль в качестве потенциального маркера развития ЛАГ при ССД отводится АЦА. Эти антитела впервые были описаны в 1980 г. [146], когда Нер-2 клетки стали использоваться в качестве субстрата для определения АНА. Выделить АЦА ранее не представлялось возможным, так как ядра клеток печени крысы отличаются медленной скоростью деления. Традиционным методом определения АЦА является непрямая реакция иммунофлюоресценции на культуре Нер-2 клеток, образуя дискретный крапчатый тип свечения. АЦА представляют собой антитела, реагирующие с шестью различными центромерными нуклеопротеинами (от CENP-A до CENP-F) [89]. Во всех тестируемых сыворотках АЦА реагируют с CENP-B. Нормальный титр АЦА в сыворотке крови при использовании метода НИФ не должен превышать 1:160.

Частота обнаружения АЦА у пациентов с ССД составляет около 20-30%, но варьирует в зависимости от этнической принадлежности. Специфичность АЦА при определении методом непрямой реакции иммунофлюоресценции у больных ССД достаточно высока. АЦА редко определяются у здоровых людей [30, 129], пациентов с другими СтЗСТ [30, 36, 89, 146] или у здоровых родственников больных ССД [145]. Частота выявления АЦА варьирует в зависимости от этнической принадлежности: самая высокая наблюдается у кавказцев и составляет примерно треть всех случаев ССД, тогда как среди латиноамериканцев, афроамериканцев и тайцев она наиболее низкая [100, 121]. Вероятно, выработку АЦА обуславливают HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*04 и HLA-DQB1*05 антигены [100, 121]. Обнаружение АЦА у пациентов с синдромом Рейно может свидетельствовать о дальнейшем развитии у них ССД [98, 160, 76, 154, 120]. Долгое время считалось, что наличие АЦА стойко ассоциируется с таким вариантом ССД, как CREST-синдром, включающим кальциноз, синдром Рейно, гипотонию пищевода, склеродактилию и телеангиэктазии [146]. Позитивность

по АЦА серологически отличает CREST-синдром от других субтипов ССД [76, 154, 120, 140], иных СтЗСТ [30, 76, 129, 152] и первичного синдрома Рейно [76, 77].

Присутствие в сыворотке крови АЦА, в отличие от других склеродермоспецифических антител, в большинстве случаев определяет благоприятный прогноз. К тому же позитивность по АЦА ассоциируется с некоторыми кожными и кардиопульмональными проявлениями. АЦА наиболее часто встречаются при лимитированном вовлечении кожи [20, 141], а также коррелируют с кальцинозом [49] и дигитальными ишемическими нарушениями у пациентов с ССД [155].

Поражение легких встречается более чем у 70% пациентов с ССД, по частоте вовлечения внутренних органов уступая только пищеводу. Позитивность по АЦА ассоциируется с более низкой частотой рентгенологических признаков ИЗЛ и менее тяжелым течением процесса [128, 149, 141, 155]. В некоторых исследованиях показано, что АЦА ассоциируются с более низкой частотой рестриктивного поражения легких [140, 83]. АЦА-позитивные пациенты чаще имеют сниженный уровень ДСЛ при отсутствии рентгенологических изменений в легких и нормальной ФЖЕЛ, что обусловлено ЛГ без связи с гипоксией вследствие ИЗЛ, и это наиболее распространенное поражение у больных ССД с присутствием в сыворотке крови АЦА.

Результаты двух крупных исследований, в которых в течение 10 лет после постановки диагноза наблюдали 1321 пациента, показали, что смертность среди АЦА-позитивных больных ССД ниже, чем в группе с позитивными антителами к топоизомеразе-1 или антинуклеоллярными антителами [20, 92].

Еще одним потенциальным маркером развития ЛАГ при ССД считаются телеангиэктазии. Они являются распространенными манифестными проявлениями микрососудистых изменений при ССД. Телеангиэктазии — это сосудистые повреждения, состоящие из дилатированных венул без признаков неоваскуляризации и воспаления [134, 153, 156]. Телеангиэктазии располагаются преимущественно на пальцах, кистях, лице и слизистых оболочках, но могут обнаруживаться на туловище и конечностях. Вопреки распространенному мнению, что они присущи варианту ССД

с лимитированным характером поражения кожи, с увеличением длительности заболевания количество их возрастает у пациентов и с диффузной формой [153]. Биомеханизмы, приводящие к появлению телеангиэктазий при ССД, до конца не выяснены. Они могут быть результатом ошибочного реперфузирования ишемизированных тканей, что является следствием потери нормального кровообращения в пораженных участках. Телеангиэктазии могут быть маркерами текущей сосудистой недостаточности и несостоявшегося восстановления стенки сосуда, что, предположительно, встречается в нескольких органах при ССД [156]. Биологические механизмы формирования телеангиэктазий изучались на модели наследственной геморрагической телеангиэктазии, или синдрома Ослера — Вебера — Рандю. Это сосудистое расстройство с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся появлением телеангиэктазий и мальформацией артериовенозного сплетения внутренних органов [135]. Количество и распределение телеангиэктазий схожи при ССД и синдроме Ослера — Вебера — Рандю [109]. При наследственной геморрагической телеангиэктазии доказана роль мутаций в участках рецепторного комплекса TGF- β , который вовлечен в патологический процесс рассматриваемого синдрома. Эндоглин — TGF- β -связывающий белок — преимущественно представлен на эндотелиальных клетках. В нескольких исследованиях изучалась роль эндоглина при ССД. Телеангиэктазии чаще встречались у пациентов, страдающих ССД с повышением уровня растворимого эндоглина в сыворотке, а давление в легочных артериях позитивно коррелировало с уровнем растворимого эндоглина sENG [51]. Повышенные уровни циркулирующего в сыворотке sENG зарегистрированы у пациентов с ССД с кожными язвами и низкой ДСЛ [159]. В другом исследовании выявлена повышенная экспрессия эндоглина на дермальных эндотелиальных клетках, но без увеличения его сывороточного уровня. Эти исследования поддерживают теорию о том, что телеангиэктазии являются выражением ошибки в системном сосудистом процессе [159].

Представляют интерес данные исследования, в котором доказана зависимость между количеством телеангиэктазий и риском развития у пациента ЛАГ [134]. В исследование было включено 147 больных ССД, средний возраст

которых равнялся 54,3 годам, из них 86,4% женщин. Средняя продолжительность болезни составила 9,4 года. Лимитированная форма ССД наблюдалась у 59,2% пациентов, диффузная — у 40,8%. Подсчет телеангиэктазий осуществлялся на 11 участках тела. Выбрана следующая шкала оценки для каждого участка: 0 — телеангиэктазии полностью отсутствуют, 1 — менее 10 штук, 2 — 10 и более. Линейный регрессионный анализ проведен с целью определения ассоциации между систолическим ДПЖ и балльной шкалой телеангиэктазий с поправкой на возраст, расовую принадлежность, курение, субтип ССД, продолжительность заболевания, тип аутоантител. По результатам исследования средний балл телеангиэктазий составил 6 (SD 4,5, диапазон 0–20). Систолическое ДПЖ и балльная оценка по шкале телеангиэктазий позитивно коррелировали ($r=0,271$, $p=0,001$). Среднее значение систолического ДПЖ увеличивалось на 10,9 мм рт. ст. для каждого 10-балльного повышения по шкале телеангиэктазий (95% ДИ 3,6–18,3 мм рт. ст., $p=0,004$). Скорректированная относительная вероятность развития ЛАГ по систолическому ДПЖ составила 12,4 для пациентов с 10-балльным увеличением счета телеангиэктазий (95% ДИ 1,78–85,9, $p=0,01$) с учетом пола, расовой принадлежности, курения, субтипа ССД, продолжительности заболевания, типа аутоантител. Таким образом, удалось доказать существование строгой ассоциации между увеличением числа телеангиэктазий и повышением систолического ДПЖ с подтвержденной по КПОС ЛАГ. Кожные телеангиэктазии могут быть манифестацией склеродермической васкулопатии, что служит клиническим биомаркером легочного сосудистого процесса.

ДСЛ по окиси углерода служит важным предиктором развития ЛАГ при ССД, а также выживаемости пациентов с ЛАГ. Снижение ДСЛ у больных с лимитированной формой ССД определялось за 10 и более лет до возникновения у них ЛАГ, что послужило поводом для выделения этого маркера как значимого предиктора развития ЛАГ. V. Steen и соавторы [142] доказали, что пациенты с ССД, у которых в последующем развилась ЛАГ, имели более низкие значения ДСЛ за 5 лет до диагноза, чем те, у кого ЛАГ не была диагностирована (52 против 81% от должного соответственно). В последних исследованиях значимая роль отводится

отношению ДСЛ к объему внутриальвеолярных газов, которое при снижении менее 70% рассматривается в качестве предиктора дальнейшего возникновения у пациента ЛАГ. Интересным представляется тот факт, что при ИЛГ менее выражено снижение ДСЛ в сравнении с ЛАГ-ССД [50].

1.3. Сравнительные исследования наиболее распространенных этиологических форм легочной артериальной гипертензии

ИЛГ (ранее именуемая «первичная ЛАГ») — наиболее изученный субтип ЛАГ как с точки зрения клинических особенностей, так и в отношении изучения влияния лекарственных препаратов. Частота встречаемости ИЛГ составляет 5,9 случаев (из 15, приходящихся на всю группу ЛАГ) на 1 млн населения [67, 116, 97].

В последнее время возрос интерес к ЛАГ, ассоциированной с СтЗСТ, чаще всего с ССД [6]. По сравнению с ИЛГ среди пациентов с ЛАГ-СтЗСТ преобладают лица женского пола (соотношение женщин и мужчин составляет 4:1), пожилого возраста (средний возраст на момент постановки диагноза ЛАГ — более 60 лет), часто имеющие коморбидные состояния (ИЗЛ, поражение левых отделов сердца), худшую выживаемость. Нескорректированный риск смерти больных ЛАГ-ССД по сравнению с ИЛГ составляет 2,9 [50]. Пациенты с ЛАГ-ССД отличаются плохим ответом на терапию и имеют худшую долгосрочную выживаемость, чем пациенты с ИЛГ. Причина этих различий до конца не ясна. По сравнению с больными ИЛГ пациенты с ЛАГ-ССД имеют более старший возраст и позднюю манифестацию ЛАГ [50].

ССД является аутоиммунным заболеванием, обуславливающим возможное вовлечение в патологический процесс левого и правого желудочков напрямую путем воспаления и фиброзирования и опосредованно через системную и легочную гипертензию. М. Fisher и соавторы провели ретроспективное когортное исследование с целью проверки гипотезы о том, что вовлечение левого желудочка в процесс может объяснять более высокую смертность среди пациентов с ЛАГ-ССД по сравнению с больными ИЛГ [50]. Предполагается, что пациенты с ЛАГ-ССД имеют больше

эхокардиографических доказательств вовлечения левого желудочка (дилатация левого предсердия, гипертрофия миокарда левого желудочка, диастолическая дисфункция), чем больные с ИЛГ, и эти различия могут быть предикторами более высокой смертности в группе ЛАГ-ССД. В исследование были включены 41 пациент с ИЛГ и 50 с ЛАГ-ССД. Исходя из полученных данных, пациенты с ЛАГ-ССД имели более низкое СрДЛА в сравнении с группой ИЛГ (46,6 мм рт. ст. против 54,4 соответственно; $p=0,002$), несмотря на схожие показатели кардиальной дисфункции (СИ 2,2 против 2,1 л/мин/м²; $p=0,19$). Эхокардиографически выявлена схожая выраженность правожелудочковой дисфункции в обеих группах, а преобладание нарушения сократительной способности левого желудочка наблюдалось у пациентов с ЛАГ-ССД. Одно- и трехлетняя выживаемость составили 87,8 и 48,9% соответственно у пациентов с ЛАГ-ССД и 95,1 и 83,6% — у больных ИЛГ. У пациентов с ЛАГ-ССД риск смерти был в 3,06 раза больше, чем при ИЛГ (исходя из контроля за перикардиальным выпотом), но не выявлено значимых различий в увеличении риска смерти в группе ЛАГ-ССД по результатам наблюдения за состоянием левых отделов сердца.

Представляют интерес данные американского регистра REVEAL (the Registry to Evaluate Early and Long-term PAF Disease Management) — многоцентрового наблюдательного исследования, объединяющего 52 центра в США и изучающего современные демографические показатели и терапевтические достижения в большой когорте пациентов с ЛАГ, подтвержденной при КПОС [96]. Из 1892 пациентов, включенных в регистр, у 1251 диагностирована ИЛГ и у 641 — ЛАГ-СтЗСТ. В сравнении с группой ИЛГ пациенты с ЛАГ-СтЗСТ имели лучшие гемодинамические параметры и менее выраженные изменения правого желудочка по ЭхоКГ, но чаще выявляемый перикардиальный выпот, проходили меньшую дистанцию по тесту шестиминутной ходьбы (6-МТХ) ($300,5 \pm 118$ и $329 \pm 134,7$ м соответственно), а также у них наблюдались более высокие уровни NT-proBNP ($432 \pm 789,1$ и $245,6 \pm 427,2$ пг/мл) и более низкие значения ДСЛ ($44,9\% \pm 18\%$ и $63,6\% \pm 22,1\%$). Однолетняя выживаемость и необходимость в госпитализации были ниже в группе ЛАГ-СтЗСТ (86 и 96%; 67 и 73% соответственно). В сравнении с пациентами с ЛАГ-ССД ($n=399$)

больные с другими СтЗСТ — СКВ ($n=110$), СЗСТ ($n=52$), ревматоидный артрит ($n=28$) — имели схожие гемодинамические параметры. Однако у пациентов с ЛАГ-ССД отмечены более высокие уровни NT-proBNP ($552,2\pm 977,8$ пг/мл), ниже ДСЛ ($41,2\%\pm 16,3\%$) и худшая однолетняя выживаемость (82 и 94% при ЛАГ-СКВ, 88% при ЛАГ-СтЗСТ, 96% при ЛАГ, ассоциированной с ревматоидным артритом). Таким образом, пациенты с ЛАГ-ССД представляют собой уникальную когорту с наиболее высокими уровнями NT-proBNP, самой низкой ДСЛ и худшей выживаемостью среди остальных подгрупп ЛАГ-СтЗСТ [96].

В связи с тем, что ЛАГ-ССД без применения специфической терапии быстро приводит к смерти, существует необходимость ранней диагностики заболевания и своевременного подбора лечения. Для этой цели разработаны методы, позволяющие выявить ЛАГ на начальной стадии, когда клиническая симптоматика отсутствует или выражена крайне скудно.

Допплеровская ЭхоКГ стала важным и полезным методом диагностики ЛАГ. R. Hesselstrand и соавторы в своем исследовании оценили результаты ЭхоКГ [62]. По ЭхоКГ СДЛА рассчитывалось как сумма градиента давления на трикуспидальном клапане и ДПП. ЛАГ диагностировалась при СДЛА ≥ 30 мм рт. ст. Этот скрининговый метод служит не только для выделения групп пациентов с повышенным или нормальным СДЛА, но и помогает выявить незначительно выраженную или пограничную ЛАГ. Раннее назначение ЛАГ-специфической терапии в этих группах больных оказывает благоприятный эффект и существенно улучшает выживаемость. У многих пациентов выявлялась пограничная ЛАГ, но это вовсе не означало, что в дальнейшем у них обязательно произойдет манифестация истинной ЛАГ. По результатам исследования, увеличение градиента давления на трикуспидальном клапане указывает на возможность развития у пациентов ЛАГ. Более старший возраст и наличие интерстициального поражения легких увеличивают риск повышения градиента давления на трикуспидальном клапане. Среди пациентов с ИЗЛ и без него прогрессирование градиента давления на трикуспидальном клапане схожее. Уровень NT-proBNP увеличивается по мере повышения градиента давления на трикуспидальном клапане [62].

М. Humbert и соавторы провели наблюдение за двумя когортами пациентов с 2002 по 2003 гг. [68]. В 1-ю группу ($n=16$) вошли пациенты с ССД, которым диагноз ЛАГ был установлен по результатам КПОС на момент включения их во французский регистр ЛАГ. В тот период больные уже имели клиническую симптоматику ЛАГ: одышку, слабость, боль в грудной клетке, отеки нижних конечностей, синкопальные/пресинкопальные состояния. Следующая когорта ($n=16$) состояла из больных, которым диагностировали ЛАГ при проведении скрининговых программ в рамках Itinér AIR-Sclérodemie program в университетских госпиталях Франции. Отбирались пациенты с ССД независимо от симптомов, но без тяжелых легочных функциональных нарушений, которым проводилась ЭхоКГ опытным кардиологом. Пациенты, у которых по ЭхоКГ скорость транстрикуспидальной регургитации составила 2,5–3 м/с или >3 м/с и имелась необъяснимая одышка, направлялись на КПОС. Больные с верифицированной таким методом ЛАГ составили 2-ю группу наблюдения.

Оценивались течение ЛАГ и 8-летняя выживаемость в этих группах. Пациенты из 2-й группы имели более низкие значения СрДЛА и ЛСС, выше СИ, хроническую сердечную недостаточность (ХСН) I или II класса по NYHA, меньшую зависимость от диуретической терапии и варфарина, чем в 1-й когорте. Однако различий в эффективности ЛАГ-специфического лечения в этих группах выявлено не было. Одно-, трех-, пяти- и восьмилетняя выживаемость составила 75, 31, 25 и 17% соответственно в 1-й группе и 100, 81, 73, 64% — во 2-й ($p=0,0037$). Таким образом, программы по раннему обнаружению ЛАГ способствуют своевременному выявлению начальных форм ЛАГ и назначению специфической терапии, что существенным образом увеличивает продолжительность жизни пациентов.

Наиболее значимым биомаркером, определяющим тяжесть течения ЛАГ, является NT-proBNP. Это пептидный гормон, высвобождающийся из кардиомиоцитов обоих желудочков сердца в ответ на перегрузку давлением или объемом крови. Повышение растяжимости стенки желудочка ведет к активации транскрипции гена BNP, в результате которой высвобождается BNP [87, 114]. Повышенные уровни NT-proBNP наблюдаются при систолической или

диастолической дисфункции левого желудочка или остром коронарном синдроме, в связи с чем NT-proBNP используется в качестве скринингового теста для диагностики ХСН и является значимым предиктором тяжести течения заболевания и смертности [87, 113, 114, 157].

Проведено несколько исследований с оценкой уровня BNP при заболеваниях, затрагивающих правые отделы сердца. В испытаниях на небольших группах пациентов было показано повышение BNP при различных формах ЛГ: ИЛГ [87], ассоциированной с интерстициальным поражением легких, при врожденных системно-легочных шунтах, при хронических обструктивных заболеваниях легких, хронических тромбоэмболических состояниях, ЛАГ-ССД [113, 157].

N. Nagaya и соавторы [114] изучили взаимосвязь между уровнями BNP (базовым и через 3 мес.) и выживаемостью 60 пациентов с ИЛГ. Однако их выводы требовали подтверждения, так как более стабильный аналог BNP — NT-proBNP — не повышался в прогностических исследованиях в достаточно большой группе пациентов с ЛАГ. Было предложено использовать NT-proBNP в качестве инструмента для скринингового обследования больных ССД, у которых заподозрено наличие ЛАГ. В исследование включено 49 пациентов с ССД, у 23 из которых имелась ЛАГ, верифицированная путем проведения КПОС, а у 26 человек диагноз ЛАГ исключен. Среднее значение NT-proBNP для пациентов с ССД-ЛАГ и без ЛАГ составило 3365 и 347 пг/мл соответственно. Анализ показал, что пороговое значение 395 пг/мл имеет чувствительность 69% и специфичность 100% для пациентов с ЛАГ-ССД. Целью данного крупного исследования являлась проспективная оценка специфичности уровня NT-proBNP, равного 395 пг/мл, и определение прогностического значения изучаемого маркера в большой однородной когорте больных ЛАГ-ССД.

Интересным представляется исследование британских ученых, изучающих роль NT-proBNP при ЛАГ-ССД [157], в которое включено 109 пациентов с ССД. У 68 из них диагноз ЛАГ подтвержден при КПОС, средний возраст составил 60 (10) лет. У 41 человека по ЭхоКГ выявлен нормальный градиент давления на трикуспидальном клапане (25 мм рт. ст.). Средний градиент давления на

трикуспидальном клапане в этой группе составил 20 (7) мм рт. ст. У 11 из 41 пациента имелась необъяснимая одышка. После проведения КПОС удалось исключить ЛАГ, систолическую и диастолическую дисфункцию левого желудочка, ишемическую болезнь сердца (ИБС).

Уровни NT-proBNP у пациентов с ЛАГ-ССД были значительно выше, чем в группе без ЛАГ [1474 (2642) пг/мл и 139 (151) пг/мл, $p=0,0002$]. У пациентов с ЛАГ-ССД NT-proBNP прямо пропорционально и значимо коррелирует с СрДЛА ($r=0,62$; $p<0,0001$), средним ДПЖ ($r=0,81$, $p<0,0001$) и ЛСС ($r=0,53$; $p<0,0001$). NT-proBNP обратно пропорционально и значимо коррелирует с СИ ($r=20,5$; $p<0,0001$).

У пациентов с ЛАГ-ССД средний уровень NT-proBNP у 53 (78%) пациентов с III и IV классами одышки по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) был значительно выше, чем у 13 (19%) пациентов со II классом [1677 (2835) пг /мл и 325 (388) пг/мл соответственно; $p=0,02$].

Выявлена обратная связь между уровнем NT-proBNP и дистанцией 6-МТХ. Среднее значение NT-proBNP у пациентов с дистанцией 6-МТХ менее 350 м составило 1478 (2691) пг/мл в сравнении с 326 (989) пг/мл в тех случаях, когда пройденное расстояние составило более 350 м ($p=0,0001$). Каждые 100 м находили свое отражение в значимом снижении уровня NT-proBNP.

Все пациенты с ЛАГ-ССД подвергались КПОС. За ними осуществлялось наблюдение в течение 1 года. Зарегистрировано 16 смертных случаев за весь указанный период. Выживаемость в течение 6 и 12 мес. составила 90 и 84% соответственно. Уровни NT-proBNP измеряли у 52 пациентов с ЛАГ-ССД с 3-месячным интервалом в течение 1-летнего периода наблюдения. У пациентов измеряли следующие параметры: базовый уровень NT-proBNP, изменения значений NT-proBNP, начальные кардиопульмональные гемодинамические характеристики, субтип системной склеродермии (диффузная или лимитированная форма), возраст, пол, этническая принадлежность, функциональный класс ЛАГ, дистанция 6-МТХ. Базовый уровень NT-proBNP и изменения NT-proBNP значимо влияли на выживаемость в однофакторном и многофакторном анализах. Каждое

десятикратное увеличение NT-proBNP относительно базового уровня увеличивало риск смерти в пять раз.

Наряду с NT-proBNP еще одним наиболее значимым биомаркером является сывороточная мочевая кислота (МК), являющаяся конечным продуктом пуринового обмена, которая расценивается отдельными авторами как маркер тяжести и возможный предиктор выживаемости пациентов с ЛАГ [75].

В проводимых ранее исследованиях показано, что гиперурикемия характерна для различных гипоксических состояний, таких как ХСН [19], врожденный порок сердца, обструктивные заболевания легких. Тканевая ишемия, как предполагают, приводит к истощению запасов аденозинтрифосфата и активации пути деградации пуриновых нуклеотидов до МК, в результате чего в сердце, легких, печени и скелетной мускулатуре происходит гиперпродукция уратов [115]. Другой причиной гиперурикемии у пациентов с ЛАГ, по-видимому, является снижение перфузии почек и тем самым экскреции МК. Вывод сделан на основании результатов нескольких исследований по изучению взаимосвязи между уровнем урикемии, сердечным выбросом и почечным кровотоком [115, 123]. МК приводит к снижению продукции NO в эндотелиальных клетках легочного сосудистого русла, блокируя обусловленную ацетилхолином вазодилатацию [161, 79]. Повышение уровня МК в сыворотке крови является независимым предиктором смертности при ХСН [42]. Взаимосвязь между выраженностью гиперурикемии и тяжестью ХСН не доказана и в настоящее время обсуждается.

С.-Y. Zhang и соавторы оценили уровень МК у пациентов с ИЛГ ($n=86$) и в группе здорового контроля ($n=40$), который оказался достоверно выше в 1-й когорте (405 ± 130 мкмоль/л против 344 ± 96 соответственно; $p<0,05$) [162]. Из 86 больных с ИЛГ у 52 (60,4%) выявлена гиперурикемия. В группе ИЛГ по сравнению со здоровым контролем систолического ДЛА и СрДЛА по данным ЭхоКГ было выше, сократительная способность миокарда левого и правого желудочков ниже ($p<0,05$). Средний уровень МК у пациентов с ХСН II, III и IV классов по NYHA составил 348 ± 70 , 416 ± 126 , 610 ± 147 мкмоль/л соответственно (II против III, $p<0,05$; III против IV, $p<0,001$). В настоящем исследовании показана обратная зависимость

между уровнем МК и СИ, также высказывается предположение о влиянии гипоперфузии почек на снижение экскреции МК. Кроме того, снижение кровотока в легких у пациентов с низким СИ приводит к тканевой гипоксии и тем самым к гиперурикемии [162].

В исследовании, включавшем 29 пациентов с ЛАГ [25], уровни МК позитивно коррелировали с классом ХСН по NYHA и негативно — с дистанцией 6-МТХ. У умерших пациентов по сравнению с выжившими к моменту окончания наблюдения зарегистрирована более выраженная гиперурикемия. N. Nagaya с соавторами на примере когорты пациентов с ИЛГ, состоящей из 90 человек, доказал, что более высокие уровни МК обеспечивают значимо низкую выживаемость [115].

T. Dimitroulas и соавторы на примере группы пациентов с ССД, состоящей из 66 человек, продемонстрировали взаимосвязь между ССД-ЛАГ с ХСН и гиперурикемией [45]. У пациентов с ЛАГ уровни МК оказались выше по сравнению с группой без ЛАГ ($5,1 \pm 2,1$ мг/дл против $4,2 \pm 0,9$ мг/дл, $p=0,04$). У больных с ЛАГ-ССД выявлена обратная зависимость между значением гиперурикемии и дистанцией 6-МТХ ($r = -0,51$, $p=0,01$).

1.4. Национальные регистры легочной артериальной гипертензии: данные выживаемости

Поскольку ЛАГ, ассоциированная с ССД, относится к группе I наряду с ИЛГ, эта форма ЛГ включена в большинство регистров ЛГ. В таблицах 3–3б представлена характеристика 9 наиболее значимых национальных регистров ЛГ, куда включались пациенты с ЛАГ-ССД. Один регистр полностью посвящен пациентам с ЛАГ-СтЗСТ [74], в 8 других имеется возможность сопоставления ЛАГ-ССД с больными ИЛГ [67, 69, 71, 73, 110, 24, 118, 26, 116, 46, 97].

Таблица 3. Клинико-демографические и инструментальные данные регистров ЛАГ, включающие пациентов с ССД

Параметры	США [26]	Франция [69, 67]	Швеция [110, 118]
Дизайн, годы	Проспективное, 7 лет	Проспективное, 5 лет	Проспективное, 18 лет
Кол-во центров	55	17	13
Этиология ЛАГ	1) ИЛГ 1251 2) ЛАГ-ССД 399 3) ЛАГ-СтЗСТ 641	1) ИЛГ 264 (39%) 2) ЛАГ-СтЗСТ 103 (15,3%)	1) ИЛГ 308 (60%) 2) ЛАГ-СтЗСТ 94 (18%)
Средний возраст	1) 50,1±17,5 2) 61,8±11,1 3) 7,1±13,7	50±15 (18–85)	57±16
Мужчины/ женщины	1) 264/987 2) 46/353 3) 63/578	234/440	208/309
ФК	1) I 30 (3,3%); II 207 (22,7%); III 549 (60,1%); IV 127 (13,9%) 2) I 7 (2,4%); II 65 (22,7%); III 171 (59,8%); IV 43 (15%) 3) I 11 (2,4%); II 111 (24,1%); III 286 (62%); IV 53 (11,5%)	III-IV 506 (75%) I-II 134 (24,5%) III 359 (65,5%) IV 55 (10%)	(n=450) I 5 (1%) II 109 (24%) III 259 (57%) IV 77 (17%)
6-МТХ	1) 329,4±134,7 2) 288,0±115,1 3) 300,5±118	Общий 329±109 ФК I-II 415±86 ФК III 319±92 ФК IV 192±96	362±137 (n=423)
ДПП	1) 9,6±5,6 2) 9,1±5,9 3) 8,8±5,6	1) ИЛГ (n=259) 9±5 2) СтЗСТ (n=97) 8±6	9±4 (n=425)
ДЛА	1) 52,6±13,8 2) 44,6±11,8 3) 45,0±11,2	1) 56±14 2) 45±14	48±15 (n=517)
СВ/СИ	СВ 1) 4,2±1,2/2,3±0,9 2) 4,4±1,5/2,5±0,7 3) 4,4±1,4/2,5±0,7	СИ 1) 2,3±0,7 2) 2,5±0,7	СИ 2,5±0,8 (n=439)
ЛСС	1) 12,5±7,6 2) 9,6±5,3 3) 9,8±5,3	1) 22,8±10 2) 16,5±8,8	753±445 (n=440)
ДЗЛА	1) 9,2±3,5 2) 9,1±3,5 3) 8,9±3,5	1) 8±3 2) 8±3	12±7 (n=466)
NT-proBNP	1) 245,6±427,2 2) 552,2±977,8 3) 432,8±789,1	–	–
Выживаемость	1-,3-,5-летняя, % 1) 88,4±1,9; 73,7±2,0; 64,3±2,1 2) – 3) 79,5±2,6; 57,1±2,6; 43,7±2,4	1-,3-,5-летняя, количество человек 1) 314;271;239 2) 86;71;62	

Таблица 3а. Клинико-демографические и инструментальные данные регистров ЛАГ, включающие пациентов с ССД

Параметры	Корея [74]	Португалия [24]	Шотландия [116]
Дизайн, годы	Проспективное, 2 года	Проспективное, 3 года	Ретроспективное, 16 лет
Кол-во центров	6	6	3
Этиология ЛАГ	1) ЛАГ-ССД 91 (28,3%) 2) ЛАГ-СКВ 115 (35,8%) 3) ЛАГ-СЗСТ 19 (5,9%)	1) ИЛГ17 (37%) 2) ЛАГ-СтЗСТ 12 (26,1%)	1) ИЛГ 175 (46,8%) 2) ЛАГ-СтЗСТ 111 (29,7%)
Средний возраст	1) 59,1±11,3 2) 40,6±12,0 3) 46,8±9,5	1) 37,5±12,9 2) 56,8±12,4	1) 47±12 (муж.), 49±11 (жен.) 2) 51±10 (муж.), 52±11 (жен.)
Мужчины/ женщины	1) 14/77 2) 7/108 3) 2/17	1) 5/12 2) 3/9	1) 66/109 2) 19/92
ФК	1) I 34 (37,2%); II 26 (29,1%); III 25 (27,9%); IV 5 (5,8%) 2) I 34 (29,7%); II 40 (34,7%); III 35 (30,7%); IV 6 (5,0%) 3) I 9 (44,4%); II 7 (38,9%); III 3 (16,7%); IV 0 (0%)	I/II 1) 5 (31,3%) 2) 3 (27,3%)	–
6-МТХ	–	1) 405±121 2) 275±127	–
ДПП	–	1) 11±6 2) 6±6	–
ДЛА	1) 38,6±24 2) 42,3±16,1 3) 51±0,0	–	–
СВ/СИ	–	1) 53±15 2) 39±11	–
ЛСС	–	СВ 1) 4,2±1,5 2) 4,9±1,8	–
ДЗЛА	–	1) 11,7±5,6 2) 8,7±7,0	–
NT-proBNP	1) 2203,1±6286,3 2) 4364,7±8291,6 3) 41±55,5	1) 10,7±3,3 2) 7,6±3,2	–

Таблица 3б. Клинико-демографические и инструментальные данные регистров ЛАГ, включающие пациентов с ССД

Параметры	Испания [46]	Великобритания [90, 71]	Чехия [73]
Дизайн, годы	Ретроспективное, 9 лет, проспективное, 2 года	Проспективное, среднее время наблюдения 2,9±2,1 лет. Ретроспективное, 10 лет, среднее время наблюдения 2,9 года	Ретроспективное, 8 лет
Кол-во центров	6	9	4
Этиология ЛАГ	1) ИЛГ 314 (30%) 2) ЛАГ-СтЗСТ 157(15%)	1) ИЛГ 175 (29,2%) 2) ЛАГ-ССД 156 (26%) 3) ЛАГ-СтЗСТ 32 (5,3%)	1) ИЛГ 116 (60,7%) 2) ЛАГ-СтЗСТ 21 (11%)
Средний возраст	1) 46±18 2) 54±15	1) 55±16 2) 66±9 3) 56±18	51,9±16,9
Мужчины/ женщины	1) 85/229 2) 16/141	1) 58/117 2) 20/136 3) 6/26	нет данных
ФК	1) I-II 91 (29%); III 185 (59%); IV 35 (11%) 2) I-II 33 (21%); III 100 (64%); IV 24 (15%)	III/IV 1) 117/35 2) 105/22 3) 24/6	III или IV — 71,2%
6-MTX	1) 382±117 2) 309±115	1) 183±173 2) 153±123 3) 162±135	нет данных
ДПП	1) 8±5 2) 9±6	1) 11±6 2) 9±5 3) 7±6	нет данных
ДЛА	—	—	нет данных
СВ/СИ	1) 55±15 2) 47±13	1) 53±13 2) 43±13 3) 45±11	нет данных
ЛСС	СИ 1) 2,4±0,7 2) 2,6±0,9	СИ 1) 2,3±0,8 2) 2,8±0,8 3) 3,0±0,9	нет данных
ДЗЛА	1) 12±6 2) 11±6	1) 960±465 2) 678±408 3) 649±323	нет данных
NT-proBNP	—	1) 10±3 2) 9±4 3) 9±3	нет данных
Выживаемость	1-,2-,3- и 5-летняя, количество человек 1) 304; 236; 179; 108 2) 149; 98; 67; 37	1-,2-,3- и 5-летняя, количество человек 1) 143; 102; 67; 30 2) 123; 83; 51; 14 3) 148; 100; 64; 20	1-,2- и 5-летняя, % 1) 85; 70; 62 2) 100; 100; 96

Как видно из таблиц 3–3б, доля пациентов с ЛАГ-ССД колеблется от 11 до 29%, они старше, чем пациенты с ИЛГ, а гендерное соотношение приближается к таковому при ИЛГ. Дистанция 6-МТХ у пациентов с ЛАГ-ССД была меньшей, чем у больных с ИЛГ, при этом различий по ФК среди данных групп не наблюдалось. Отмечаются отличия и по гемодинамическим показателям. В группе ИЛГ отмечаются бóльшие величины СрДЛА, чем при ЛАГ-ССД, при схожих показателях СВ или СИ, что, соответственно, обуславливает большее ЛСС в группе ИЛГ. ДЗЛА в исследуемых группах не различалось. Также была обнаружена тенденция к более высокому уровню биомаркеров при ЛАГ-ССД. Результаты всех представленных регистров обращают внимание на существенное различие в выживаемости с явным ее снижением у пациентов с ЛАГ-ССД.

Создание национальных регистров ЛГ в развитых странах мира обусловлено значимостью этого орфанного заболевания и служит для решения связанных с ним фармакоэкономических, социальных и этических проблем.

1.5. Признаки системной склеродермии, ассоциированные с легочной артериальной гипертензией: данные когортных исследований

В медицинской литературе явно недостаточно освещен вопрос проявлений ССД, связанных с развитием ЛАГ. В таблице 4 представлены основные характеристики восьми исследований, задачей которых являлось определение признаков ССД, характерных для субтипа, ассоциированного с ЛАГ.

Таблица 4. Факторы, ассоциирующиеся с ЛАГ у пациентов с ССД

Источник	Фактор риска	Отношение шансов (ОШ) (95% ДИ)	<i>n</i>
Morrisroe K., 2016 [108]	АЦА	1,63 (1,1–2,5), <i>p</i> =0,03	132 (из них 51 с ИЗЛ)
	Стриктура пищевода	2,00 (1,2–3,3), <i>p</i> =0,01	
	Кальциноз	1,88 (1,2–2,9), <i>p</i> =0,01	
	Дигитальные язвы	1,56 (1,0–2,4), <i>p</i> =0,03	
	ИЗЛ	2,34 (1,5–3,7), <i>p</i> <0,001	
	Синдром Шегрена	1,62 (1,1–2,5), <i>p</i> =0,03	

Источник	Фактор риска	Отношение шансов (ОШ) (95% ДИ)	n
Iudichi M., 2012 [72]	ДСЛ \leq 55% + ФЖЕЛ $>$ 70% СДЛА (ЭхоКГ) $>$ 40 мм рт. ст.	4,45 (2,24–8,83), $p < 0,001$ 18,3 (9,01–36,06), $p < 0,001$	29
Hesselstrand R., 2011 [63]	Лимитированная ССД Телеангиэктазии Дигитальные рубчики Предшествующая терапия илопростом	8,8 (1,2–66), $p = 0,011$ 4,4 (1,6–12), $p = 0,003$ 2,4 (0,99–5,6), $p = 0,078$ 8,3 (2,9–24), $p < 0,001$	30
Avouac J., 2010 [23]	Лимитированная ССД Длительность заболевания АЦА ДСЛ/ВА $<$ 70%	2,3 (1,4–49), $p = 0,008$ 1,04 (1,0–1,1), $p = 0,02$ 2,8 (1,3–5,7), $p = 0,007$ 9,6 (3,4–27,4), $p = 0,0001$	42
Coral-Alvorado P., 2008 [41]	Анемия Микростомия Гипопигментация ИЗЛ Дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс	5,4 (1,98–14,93), $p = 0,001$ 3,3 (1,70–6,28), $p = 0,0001$ 2,15 (1,11–4,16), $p = 0,02$ 7,37 (3,67–14,81), $p < 0,0001$ 2,7 (1,41–4,77), $p = 0,001$	61 (из них 24 с ИЗЛ)
Schachna L., 2003 [130]	Каждые 10 лет от начала болезни Возраст \geq 60 лет	1,52 (1,31–1,76), p неизвестно; 2,3 (1,32–3,99), p неизвестно	274 (диагноз устанавли- вался по ЭхоКГ)
Scorza R., 2002 [132]	Постменопауза Лимитированная ССД HLAB35	5,15 (2,26–11,72), $p = 0,000$ 2,83 (1,51–5,28), $p = 0,001$ 2,8, $p = 0,002$	63
MacGregor A., 2001 [90]	Возраст \geq 50 лет Мужской пол Лимитированная ССД	2,34 (0,54–10,20), p неизвестно; 2,02 (0,65–6,20), p неизвестно; 2,37 (0,68–8,20), p неизвестно	95 — изолирован- ная (диагноз устанавли- вался по ЭхоКГ)

Примечание: ДСЛ/ВА отношение ДСЛ к объему внутриальвеолярных газов.

Ранние исследования, посвященные проблеме выделения признаков ССД, ассоциированных с ЛАГ, основывались на диагностике ЛАГ методом ЭхоКГ [132, 90]. Более поздние базировались на небольших выборках пациентов (от 30 до 132), их особенностью являлось включение в исследование пациентов с ИЗЛ (в обоих по 39% больных). Следует отметить, что выявленные факторы, ассоциированные с ЛАГ при ССД, различались. Связь с лимитированной ССД установлена в четырех

исследованиях, более старший возраст (>50 лет, >60 лет и в постменопаузе) — в трех, АЦА, поражение пищевода, длительность заболевания и снижение ДСЛ — только в двух работах.

В двух исследованиях с включением пациентов с легочным фиброзом фактором, ассоциированным с ЛАГ, являлось собственно наличие ИЗЛ. В ранних работах обнаруживались и иммуногенетические особенности, не получившие подтверждения в более поздних [132]. Имеются и курьезные находки. Так, в работе R. Hesselstrand развитие ЛАГ было ассоциировано с предшествующим приемом илопроста [63].

Таким образом, значимость данного исследования определяется необходимостью проведения сравнительной характеристики пациентов с ИЛГ и ЛАГ, ассоциированной с СтЗСТ, на примере российского регистра ЛГ. Выявление сходства и различий между изучаемыми группами будет способствовать усовершенствованию диагностики, особенно на ранних стадиях заболевания, когда успешность лечения наиболее очевидна. Раннее и своевременное назначение ЛАГ-специфической терапии существенно увеличивает продолжительность и качество жизни пациентов. Данная работа может стать важным пособием для ревматологов и кардиологов в их ежедневной практической деятельности, направленной на улучшение качества оказания медицинской помощи пациентам с СтЗСТ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Настоящая 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. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

В исследование включено 180 человек: 51 пациент с ЛАГ-ССД, 52 — с ИЛГ, последовательно введенных в российский регистр ЛГ с октября 2012 г. по декабрь 2015 г., в качестве контрольной группы включено 64 пациента с ССД без ЛГ, 7 пациентов с ЛАГ-СЗСТ и 6 пациентов с ЛАГ-СКВ, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой.

Всероссийская электронная версия для регистрации больных с ЛАГ и ХТЭЛГ (www.pul-hyp.medibase.ru) внедрена с 1 января 2012 г. Регистрация больных с ЛАГ и ХТЭЛГ осуществляется в 9 экспертных центрах Российской Федерации. Мониторинг за качеством заполнения карт организован в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. По состоянию на декабрь 2015 г. в регистр включено 539 пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, из которых 382 пациента с достоверным диагнозом ЛАГ (рисунок 1). Для анализа отбирались последовательно включенные в регистр пациенты с ЛАГ-ССД, наблюдаемые в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, и больные с ИЛГ, проходящие лечение в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Данные, вносимые в регистр, полностью соответствуют объему обследований, выполняемых в обоих центрах.

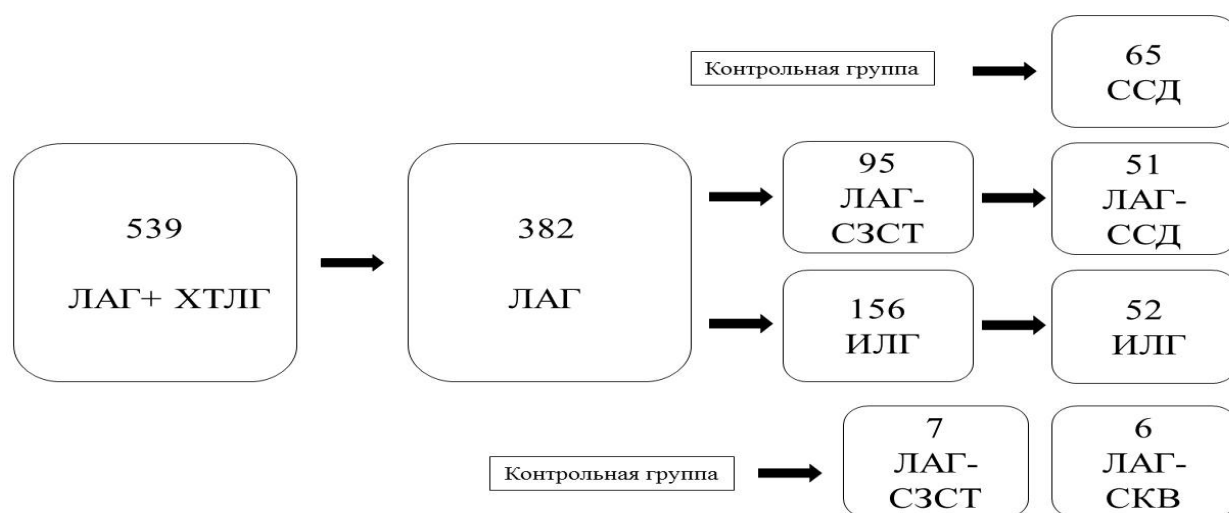


Рисунок 1. Дизайн исследования

2.2. Общая характеристика пациентов

Для верификации диагноза ЛАГ все пациенты проходили обследование по программе, соответствующей Российским рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии 2013 г., с обязательным проведением КПОС [15]. Учитывались анамнестические данные: симптомы дебюта болезни, продолжительность заболевания от первых симптомов, время установления диагноза ЛАГ, а также появление признаков сердечной недостаточности. Обследование пациентов выполнялось по единому стандарту: опрос и осмотр больного с тщательным выявлением симптомов дыхательной и сердечной недостаточности, обнаружением сопутствующих заболеваний, оценка роста и массы тела, уровня физического развития, перкуссия, пальпация и аускультация. Анализ лабораторных показателей включал клинический, биохимический, иммунологический анализы крови, определение биомаркеров ЛАГ (NT-proBNP и сывороточная МК), для исключения ассоциированных с ЛГ заболеваний оценивались функция щитовидной железы, коагулограмма, проводился серологический тест на ВИЧ-инфекцию.

Всем больным регистрировалась электрокардиография (ЭКГ), проводилась трансторакальная ЭхоКГ с оценкой функции левого желудочка и состояния клапанов,

функциональные легочные тесты, включая определение ФЖЕЛ, общей емкости легких, ДСЛ согласно общепринятым протоколам [15, 52]. Для исключения ИЗЛ всем больным ССД проводилась мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК). Дуплексное сканирование вен нижних конечностей проводилось для исключения возможного источника тромбоемболий.

ФК ЛАГ определялся по шкале NYHA [52]. 6-МТХ проводился согласно рекомендациям Американского торакального общества с оценкой счета одышки по Боргу. Риск неблагоприятного исхода у пациентов с ЛАГ рассчитывался согласно счету риска регистра REVEAL [27].

Верификация диагноза ЛАГ осуществлялась при КПОС. Диагноз ЛАГ устанавливался при наличии следующих критериев:

- СрДЛА ≥ 25 мм рт. ст.
- ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.
- ЛСС > 3 единиц Вуда.

Критериями исключения являлись:

- наличие признаков (в том числе минимальных) ИЗЛ по данным МСКТ ОГК;
- снижение ФЖЕЛ и объема форсированного выдоха за первую секунду, определяемого при спирометрии, менее 80% от должного;
- признаки поражения левых отделов сердца (миокарда и клапанов) по данным ЭхоКГ;
- наличие тромбофилии, указания на перенесенные тромбоемболии легочной артерии, а также признаки ХТЭЛГ по данным контрастных методов исследования;
- наличие состояний, ассоциированных с ЛАГ: врожденный порок сердца, ВИЧ, портальная гипертензия.

После установления диагноза ЛАГ (проведения КПОС) пациентам назначалась ЛАГ-специфическая терапия. Стартовая ЛАГ-специфическая терапия представлена в таблице 5. При ЛАГ-ССД в качестве первого препарата использовался бозентан, 4 пациентам была назначена стартовая комбинированная терапия бозентаном и силденафилом. Пациентам с ИЛГ первым препаратом чаще всего назначался силденафил.

В дальнейшем при развитии клинического ухудшения, подтвержденного катетеризацией, 21 больному ИЛГ и 25 больным с ЛАГ-ССД проводилась последовательная эскалация до трех ЛАГ-специфических препаратов разных фармакологических групп (таблица 5).

Таблица 5. ЛАГ-специфическая терапия исследуемых больных

Препарат	ИЛГ (n=48)	ЛАГ-ССД (n=51)
Стартовая ЛАГ-специфическая терапия		
БКК	7 (15%)	–
Силденафил	27 (56%)	18 (35%)
Бозентан	13 (27%)	24 (47%)
Амбризентан	1 (2%)	3 (6%)
Селексипаг	–	1 (2%)
Мацитентан	–	1 (2%)
Стартовая комбинация силденафил и бозентан	–	4 (8%)
Комбинированная ЛАГ-специфическая терапия		
Последовательная комбинированная терапия	21 (44%)	25 (47%)

Для оценки выживаемости пациенты наблюдались проспективно, летальный исход регистрировался в соответствии с медицинской документацией. В связи с нерегулярным или несоответствующим необходимой дозе обеспечением препаратами 4 больных с ИЛГ обработаны данные только в 48 случаях. В анализ были включены все пациенты с ЛАГ-ССД, поскольку в случае перерыва в выдаче препарата лечение осуществлялось в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

В исследование включались больные с достоверным диагнозом ССД в соответствии с диагностическими критериями 2013 г. (таблица 2) [151], также использовались критерии 1980 г. [86] для оценки их чувствительности и специфичности у больных ЛАГ-ССД.

Группа из 64 больных ССД без ЛАГ, служившая для выявления особенностей ССД у больных с ЛАГ, являлась репрезентативной выборкой. Для доказательства репрезентативности выборки мы провели анализ выборок больных ССД из отечественных и зарубежных исследований (таблица 6).

Таблица 6. Репрезентативность выборки больных ССД без ЛАГ

Параметры	Собственное исследование (ССД), n=65	НИИР [3, 7, 11], n=300	Немецкий регистр [70], n=1483	Австралийский регистр [108], n=1447	Испанский регистр [137], n=879	Итальянский регистр [72], n=867	Колумбийский регистр [41], n=288	Регистр Франции и Италии [23], n=1101
Средний возраст, лет	51,2±13,2	45,96±13,4	55,7±13,7	56,6±12,8	50,6±15,1	59 (12-89)	54,1±13,2	61±12
Пол, м/ж	5/60	58/242	297/1186	193/1254	130/749	94/773	22/266	109/992
Клиническая форма:								
диффузная	11 (17%)	112 (37,4%)	485 (32,7%)	353 (24,4%)	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
лимитированная	47 (73%)	166 (55,3%)	675 (45,5%)	959 (66,3)	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
перекрестная	4 (6%)	18 (5,96%)	162 (10,9%)	70 (4,8%)	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
висцеральная	2 (3%)	2 (0,66%)	131 (8,8%)	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
Кожа:								
диффузная	20 (31%)	нет данных	нет данных	нет данных	243 (27,6%)	191 (22%)	66 (22,9%)	323 (30%)
лимитированная	43 (66%)	нет данных	нет данных	нет данных	567 (64,5%)	676 (78%)	222 (77,1%)	778 (70%)
висцеральная	2 (3%)	нет данных	нет данных	нет данных	69 (7,8%)	—	—	—
Кожный счет	9,4±7,5; 6 (4; 15)	нет данных	9,2±9,2	10,9±9,5	нет данных	4 (0-39)	нет данных	нет данных
Синдром Рейно	64 (98,4%)	266 (92%)	1400 (94,4%)	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
Дигитальные язвы/рубчики	32 (49,2%)	117 (40%)	362 (24,4%)	592 (40,9%)	379 (43%)	нет данных	нет данных	433 (40%)
Телеангиэктазии	35 (53,8%)	193 (67%)	нет данных	1119 (77,3%)	531 (60,4%)	нет данных	нет данных	нет данных
Легкие								
ФЖЕЛ	88,1±21,0 ¹	69 (27%) ³	нет данных	нет данных	нет данных	97 (22%) ⁵	нет данных	191 (17%) ⁷
ДСЛ	57,2±15,2 ¹	144 (51%) ²	368 (24,8%) ⁴	нет данных	нет данных	71 (21%) ⁶	нет данных	485 (44%) ⁸
ИЗЛ по КТ	38 (59%)	185 (61%)	512 (34,5%)	353 (24,4%)	421 (47,9%)	нет данных	21 (7,3%)	390 (35%)
Гипотония пищевода	61 (93,8%)	229 (79%)	890 (60%)	127 (8,8%)	506 (57,6%)	512 (59%)	92 (31,9%)	нет данных
Anti-Sc1-70	29 (49%)	145 (48%)	409 (27,6%)	189 (14,1%)	нет данных	274 (31,6%)	268 (93%)	285 (26%)
АЦА	6 (10%)	44 (14,6%)	540 (36,4%)	584 (43,6%)	нет данных	358 (41,2%)	72 (25%)	479 (43%)
Anti-nucl	4	0 (0%)	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных

Примечания: ¹ средние значения ФЖЕЛ и ДСЛ в группе; количество пациентов: ² с ДСЛ <80%; ³ с ФЖЕЛ >80%; ⁴ с ДСЛ <75%; ⁵ с ФЖЕЛ >70%; ⁶ с ДСЛ <55%; ⁷ с ФЖЕЛ <70%; ⁸ с ДСЛ <70%.

При сборе анамнеза обращено внимание на симптомы начала заболевания. При наличии длительного изолированного синдрома Рейно рассчитывалась его длительность. Уточнялось время до появления первых висцеральных проявлений ССД, до развития дигитальных ишемических нарушений, а также их выраженность в анамнезе. Определялась клиническая форма дебюта болезни, а также ее патоморфоз.

Физикальное обследование проводилось по общепринятой схеме с тщательным исследованием признаков, специфичных для ССД (таблица 7). Клиническая форма ССД определялась в соответствии с современной классификацией [86]. Объем поражения кожи характеризовался в соответствии с рекомендациями E. LeRoy [86] и включал выявление трех субтипов ССД: висцерального (с полным отсутствием кожных изменений), лимитированного (кожные изменения ограничиваются дистальными отделами конечностей — до локтя и колена, а также лицом) и диффузного, когда преобладают индуративные изменения проксимальных отделов конечностей и туловища. Помимо клинической формы рассчитывался кожный счет [37], а также другие проявления поражения кожи — нарушение пигментации, телеангиэктазии.

Таблица 7. Анализируемые параметры признаков ССД

Группа	Параметры
Данные анамнеза	Длительность ССД от синдрома Рейно и от первого не-Рейно симптома, длительность изолированного синдрома Рейно, в течение какого времени от начала ССД появились признаки поражения висцеральных органов, первые симптомы заболевания, время возникновения дигитальных ишемических нарушений и их выраженность, поражение кожи в дебюте ССД и как менялась форма в процессе наблюдения, отмечалось ли ухудшение сосудистого синдрома, кожных изменений и признаков поражения сердечно-сосудистой системы за последний месяц
Клиническая картина	Форма ССД в зависимости от поражения кожи и сочетания с другими системными ревматическими заболеваниями, клиническая картина ССД, включающая анализ таких симптомов, как синдром Рейно, отек пальцев, склеродактилия и атрофия кожи, суммарный кожный счет, дигитальные ишемические нарушения, ампутации и акроостеолиз, подкожные кальцинаты, нарушение пигментации кожи, телеангиэктазии, уменьшение ротовой апертуры, сгибательные контрактуры пальцев кистей, проксимальная мышечная слабость и атрофия, признаки гипотонии пищевода, нарушения эвакуации содержимого из желудка и вовлечения в процесс тонкого и толстого кишечника, наличие крепитирующих хрипов в легких, сердечных шумов и аритмии при аускультации, потеря массы тела, лихорадка, общая слабость
Лабораторные данные	Клинический, биохимический, иммунологический анализы крови, уровень NT-proBNP в крови, коагулограмма, общий анализ мочи
Инструментальные данные	Спирография, капилляроскопия

Оценивались наличие синдрома Рейно, а также степень выраженности дигитальных ишемических нарушений, которая характеризовалась от минимальных (рубчики) до выраженных (гангрена). Поражение суставно-мышечной системы включало наличие артритов, сгибательных контрактур вследствие поражения сухожилий, а также проксимальной мышечной слабости. Отмечалось наличие подкожных кальцинатов, укорочение дистальных фаланг пальцев кистей. При помощи лабораторных и инструментальных методов исследований диагностировалось поражение висцеральных органов, ассоциированное с ССД: ИЗЛ (МСКТ легких), поражение сердца (ЭхоКГ), билиарный цирроз (ультразвуковое исследование (УЗИ), биохимические и иммунологические тесты), гипотония пищевода (эзофагогастродуоденоскопия, МСКТ ОГК). Синдром Шегрена выявлялся в соответствии с диагностическими критериями. Индексы активности и тяжести ССД оценивались согласно предложенным рекомендациям. Для определения активности ССД использовался индекс активности G. Valentini 2001 г. [150]: низкая степень активности заболевания — ≤ 3 баллов, высокая степень активности — более 3 баллов. Тяжесть заболевания оценивалась по шкале T. Medsger 1999 г., использовался суммарный индекс [101].

В контрольную группу пациентов с ССД без ЛАГ и других вариантов ЛГ были включены пациенты с достоверным диагнозом ССД, наблюдающиеся в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, обследованные в соответствии с используемым алгоритмом, за исключением КПОС. Отобранная группа больных по клинико-инструментальным характеристикам соответствовала аналогичным в крупных исследованиях, таким образом, данную выборку больных ССД можно считать репрезентативной. Основные анализируемые параметры репрезентативности представлены в таблице 6.

В контрольных группах с другими СтЗСТ (предназначенных для оценки чувствительности и специфичности критериев ССД 2013 г.) все пациенты соответствовали диагнозу СКВ и СЗСТ в соответствии с существующими критериями [139].

В исследование включались пациенты, внесенные в регистр с наименьшим количеством пропущенных данных, т. е. обследуемых и наблюдаемых в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

2.3. Методы исследования

Медицинская техника и приборы, использованные в настоящей работе, сертифицированы и разрешены для использования на территории Российской Федерации.

2.3.1. Инструментальные методы исследования

ЭКГ (лаборатория функциональной диагностики с кабинетом УЗИ ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, заведующий лабораторией канд. мед. наук А. В. Волков). Для регистрации ЭКГ использовали трехканальный электрокардиограф Schiller 1040. ЭКГ-заключение формулировалось по имеющимся отраслевым стандартам.

ЭхоКГ (лаборатория функциональной диагностики с кабинетом УЗИ ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, заведующий лабораторией канд. мед. наук А. В. Волков) проводилась на аппаратах УЗИ GE Vivid 7, Esaote MyLab Twice по стандартному протоколу, использовались следующие методики: двухмерная ЭхоКГ, М-режим, доплерэхокардиография (режим импульсного и постоянноволнового доплера), режим цветного доплеровского картирования кровотока. Запись синхронизировалась с ЭКГ и архивировалась на карте памяти аппарата УЗИ и/или внешних носителях для последующего просмотра и анализа.

МСКТ (отделение рентгенологии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, заведующая отделением Л. А. Божьева). Для оценки состояния паренхимы легких выполнялась МСКТ ОГК. При подозрении на нарушение перфузии легочных сосудов

некоторым пациентам выполнялась ангиопульмонография. Исследование выполнялось в рамках дифференциально-диагностического поиска ЛГ.

КПОС и легочной артерии (отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, заведующая отделением канд. мед. наук Е. В. Николаева). Исследование проводилось плавающим катетером типа Свана — Ганца 7F, югулярным доступом под контролем ультразвука. Выполнялись измерения ДПП, систолического ДПЖ, диастолического ДПЖ и среднего ДПЖ, систолического ДЛА, диастолического ДЛА и СрДЛА, ДЗЛА. СВ, измеренный методом термодилуции, рассчитывался как среднее трех–пяти измерений в покое.

На основании прямых измерений рассчитывались следующие показатели: СИ, ЛСС, транспульмональный градиент, общее легочное сосудистое сопротивление, ударный индекс.

Спирография с оценкой диффузионной способности легких (лаборатория функциональной диагностики с кабинетом УЗИ ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, заведующий лабораторией канд. мед. наук А. В. Волков) проводилась на аппаратах MasterScreen Pneumo и MasterScreen Diffusion компании Viasys (Jaeger). Оценивались статические и динамические легочные объемы, а также форсированные вентиляционные потоки. При выполнении теста с форсированными вдохом и выдохом осуществлялось не менее трех попыток с последующим выбором максимальных значений. Для определения ДСЛ путем выполнения одиночного вдоха применялась методика Джонса — Мида. Оценка ДСЛ выражалась в процентах от должной. Диапазон нормальных значений легочных объемов варьировал от 80 до 120%.

Видеокапилляроскопия ногтевого ложа (лаборатория функциональной диагностики с кабинетом УЗИ ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, заведующий лабораторией канд. мед. наук А. В. Волков) выполнялась с применением стереомикроскопа Olympus SZX16. Использовалось 20-кратное увеличение. Исследование проводилось на 2–4-х пальцах кистей с обеих сторон. Для визуализации капилляров на область ногтевого ложа пипеткой наносилось иммерсионное (вазелиновое) масло. Полученное с помощью видеокамеры

изображение края ногтевого ложа отображалось на мониторе компьютера. Проводилась количественная и качественная оценка капилляров дистального ряда на участке края ногтевого ложа длиной 3 мм. Выявлялись следующие типы изменений капилляроскопической картины: вторичный синдром Рейно, склеродермический тип (ранний, переходный или поздний, активный или неактивный), неспецифические изменения (по классификации М. Cutolo [21]).

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Исследование уровня NT-proBNP (лаборатория иммунологии ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, заведующая лабораторией докт. биол. Наук Е. Н. Александрова). Для исследования уровня биомаркеров у пациентов с ЛГ образцы венозной крови центрифугировали, плазму замораживали и хранили при температуре ниже -70° С. Плазменные значения NT-proBNP определяли на анализаторе Elecsys 2010, «Roche» с помощью стандартных наборов proBNP II Roche. Согласно счету риска регистра REVEAL [27] за диагностически значимое принято повышение уровня NT-proBNP более 180 пг/мл.

Иммунологические исследования (лаборатория иммунологии ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, заведующая лабораторией докт. биол. наук Е. Н. Александрова) включали определение антинуклеарного фактора на культуре клеток Нер-2 методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием коммерческого набора реактивов Immco (США; верхняя граница нормы $<1/160$); суммарных АНА с использованием иммуноферментной тест-системы количественного определения IgG к основным антиядерным антигенам SS-A 60, SS-A 52, SS-B, RNP-70, Sm, RNP/Sm, Scl-70, CentromereB и Jo-1 (в норме $<1,2$), а также выявление АЦА (верхняя граница нормы 10 Ед/мл), anti-Scl-70 (верхняя граница нормы 25 Ед/мл), anti-U1-RNP (верхняя граница нормы 25 Ед/мл), антитела к Sm (Smith) антигену (верхняя граница нормы 25 Ед/мл), anti-RNP-70 (верхняя граница нормы 25 Ед/мл), антитела к антигену SS-A/Ro (верхняя граница нормы 25 Ед/мл), антитела к антигену SS-B/La (верхняя граница нормы 25 Ед/мл),

anti-nucl (верхняя граница нормы 20,0 Ед/мл), anti-dsDNA (верхняя граница нормы 20 Ед/мл) с помощью коммерческих иммуноферментных наборов Orgentec (Orgentec Diagnostika GmbH, ФРГ).

Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и ревматоидный фактор IgM измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария; верхняя граница нормы 17,0 Ед/мл), а также методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы 5,0 Ед/мл).

2.3.3. Клинические методы исследования

Кожный счет. Для оценки склеродермических изменений кожи использовался модифицированный кожный счет G. Rodnan [37]. Путем формирования кожной складки определялась выраженность уплотнения. Изменения оценивались в 17 анатомических зонах: в области лица, груди, живота, с обеих сторон на пальцах кистей, кистях, предплечьях, плечах, бедрах, голених и стопах.

Применялась балльная шкала оценки уплотнения кожи:

- 0 — изменения отсутствуют;
- 1 — небольшая индурация кожи (в складку собирается легко);
- 2 — уплотнение кожи носит умеренный характер (собирается в складку с трудом);
- 3 — значительная индурация кожи (собрать кожу в складку не удастся).

Сумма баллов по всем зонам представляет собой общий кожный счет. Минимальный равняется 0, а максимально возможный — 51 баллу.

6-МТХ. Тест проводился в одно и то же время, после 20-минутного отдыха и обсуждения с пациентом алгоритма теста. Тест выполнялся в коридоре длиной

50 мс отметками через 1 м. Оценивалось расстояние, пройденное пациентом за 6 мин. При появлении одышки, слабости, головокружения, сердцебиения и т. п. пациенту разрешалось снизить скорость ходьбы или остановиться и отдохнуть. Пациент заполнял опросник для оценки интенсивности одышки во время прохождения теста (шкала оценки одышки Борга) [22].

Шкала оценки одышки по Боргу:

- 1 — отсутствует или практически не заметна без акцентуации внимания;
- 2 — очень слабая;
- 3 — невыраженная;
- 4 — умеренная;
- 5 — скорее тяжелая, чем умеренная;
- 6 — тяжелая;
- 7 — очень тяжелая;
- 8 — крайне тяжелая;
- 9 — практически непереносимая.

2.4. Статистическая обработка данных

Все результаты представлены в виде абсолютных значений со стандартным отклонением при нормальном распределении показателя ($M \pm \sigma$) 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 прогностической модели использовался метод многовариантной логистической регрессии. Анализировался набор параметров, представленных в таблицах 7 и 8.

Таблица 8. Анализируемые параметры для признаков ЛАГ

Данные анамнеза	Первый симптом ЛАГ (одышка, кашель, периферические отеки, синкопальные состояния, головокружение, кровохарканье, боль в грудной клетке, потеря массы тела, общая слабость) и время его возникновения от дебюта ССД; моно-, полисимптомное начало ЛАГ; время появления одышки от первых симптомов ССД; диагноз или состояние, при котором заподозрена ЛАГ; дата установления диагноза ЛАГ, ФК и наличие признаков ХСН на момент постановки диагноза; время от первых симптомов ЛАГ до верификации диагноза (в месяцах); состояние дигитальных ишемических нарушений в период появления первых клинических признаков ЛАГ без специфической терапии (ухудшение, улучшение, без изменений)
Клиническая картина ЛАГ	Одышка и ее класс по NYHA, отеки, анасарка, асцит, гидроторакс, гидроперикард, синкопальные состояния, кровохарканье, боль в грудной клетке, головокружение, ощущение учащенного сердцебиения, прекардиальная пульсация, набухание и пульсация шейных вен, гепатомегалия, акцент 2-го тона на легочной артерии и шумы при аускультации, застойная нефропатия, потеря массы тела, общая слабость и кашель на момент постановки диагноза ЛАГ. Определение ФК ЛАГ [52], стадии ХСН по классификации Стражеско — Василенко и NYHA, степени дыхательной недостаточности по классификации ВОЗ, длительность от первых симптомов и с момента постановки диагноза ЛАГ (в месяцах). Оценка счета риска [27] и прогноза ЛАГ [99]
Коморбидные состояния	Локализованные и генерализованные вирусные и бактериальные инфекции, венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения, анемия, системная артериальная гипертензия/гипотензия, онкологические заболевания, патология печени и щитовидной железы, СД, ИБС, хроническая обструктивная болезнь легких(ХОБЛ)
Лабораторные данные	Клинический, биохимический, иммунологический анализ крови, определение уровня NT-проBNP в крови, коагулограмма и D-димер, общий анализ мочи
Инструментальные исследования	ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ, МСКТ ОГК, ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей, определение ДСЛ, 6-МТХ

С целью оценки чувствительности и специфичности использовали таблицы сопряженности. Выживаемость оценивалась методом Каплана — Майера.

Различия определялись как статистически значимые при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинико-демографические особенности легочной артериальной гипертензии при системной склеродермии в сопоставлении с больными идиопатической легочной артериальной гипертензией

3.1.1. Особенности выявляемой легочной артериальной гипертензии при системной склеродермии по данным обращаемости

В процессе скрининга, подбора и включения больных в исследование нами было замечено, что большинство пациентов, у которых был в дальнейшем подтвержден диагноз ЛАГ-ССД, направлены в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой из других медицинских учреждений. Нами проанализирована обращаемость пациентов с ССД для дифференциальной диагностики и верификации диагноза ЛАГ. Оказалось, что из всех больных ССД с верифицированной ЛАГ только 14% наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой до развития у них ЛАГ. 76% пациентов было направлено кардиологами или терапевтами напрямую в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой на консультацию к специалисту по ЛАГ в связи с подозрением на наличие СтЗСТ (33%) или диагноз СтЗСТ был установлен в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России у госпитализированных пациентов (29%).



Рисунок 2. Распределение больных ЛАГ-ССД по источнику направления

Четверть пациентов была направлена в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой из регионов после предварительной консультации медицинских документов в рамках оказания специализированной медицинской помощи.

3.1.2. Сравнительная характеристика пациентов с легочной артериальной гипертензией при системной склеродермии и идиопатической легочной артериальной гипертензией

С целью выявления различий пациентов с ЛАГ-ССД и ИЛГ были сформированы две группы, общая характеристика которых представлена в таблице 9.

Таблица 9. Общая характеристика больных ИЛГ и ЛАГ-ССД

Параметры	ИЛГ (n=52)	ЛАГ-ССД (n=51)	p
Возраст на момент обследования, лет	37,9±10,5	51,7±12,0	0
Рост, см	165±7	164±8	нд
Вес, кг	72±14	69±14	нд
Мужчины/женщины	8/44	6/45	нд
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%)	нд
II	19 (36%)	14 (27%)	
III	27 (52%)	26 (51%)	
IV	3 (6%)	8 (16%)	
ФК средний (суммарный)	2,6±0,7	2,7±0,9	нд
ХСН			нд
I	12 (23%)	5 (10%)	
II	27 (52%)	22 (43%)	
III	11 (21%)	21 (41%)	
IV	2 (4%)	3 (6%)	
Дыхательная недостаточность			нд
1	0	6 (12%)	
2	51 (98%)	38 (74%)	
3	1 (2%)	7 (14%)	

Как видно из таблицы 9, на момент установления диагноза ЛАГ пациенты с ЛАГ-ССД были в среднем на 15 лет старше, чем пациенты с ИЛГ (различия достоверны, $p = 0,000$). Большинство больных ЛАГ-ССД (по 17 человек) находилось в возрастном диапазоне 50–60 лет (рисунок 3), ИЛГ — 30–40 лет

(рисунок4). 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 (таблица 9).

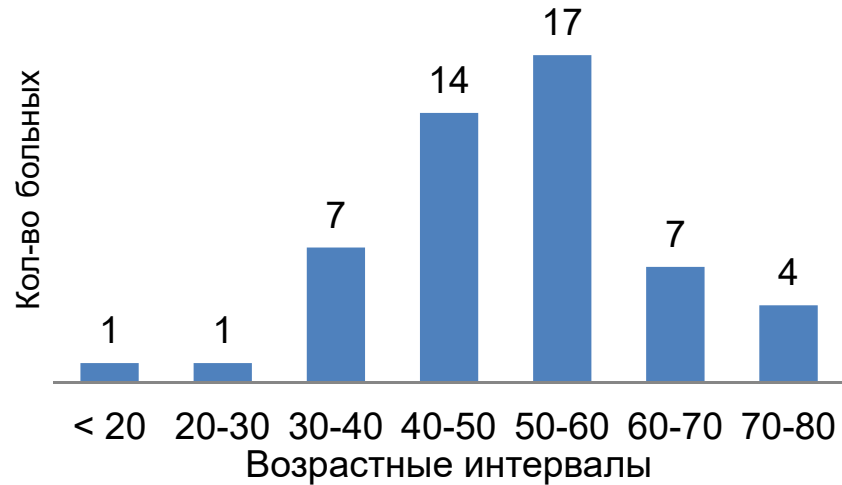


Рисунок 3. Распределение больных ЛАГ-ССД по возрасту

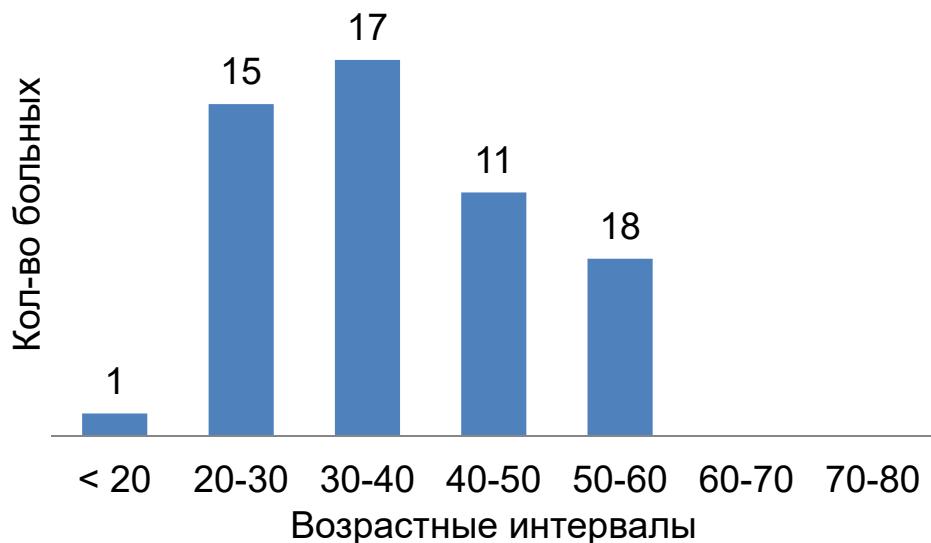


Рисунок 4. Распределение больных ИЛГ по возрасту

Дистанция 6-МТХ в группе пациентов с ИЛГ была несколько больше, чем у больных ЛАГ-ССД, однако различия не достигли достоверных значений (376 ± 101 м в сравнении с 324 ± 153 м). Индекс Борга был выше в группе больных ЛАГ-ССД, различия приближались к достоверным. При этом степень выраженности ХСН и дыхательной недостаточности в исследуемых группах не различались (таблица 9).

Нами были проанализированы симптомы дебюта заболевания (рисунки 5 и 6). Среди первых симптомов ЛАГ наиболее частой являлась одышка: в подавляющем большинстве (94%) при ЛАГ-ССД и в 73% случаев при ИЛГ. Обмороки в дебюте заболевания встречались только у пациентов с ИЛГ (13%). Реже выявлялись кровохарканье, боль в грудной клетке, общая слабость, кашель, головокружение. У одной пациентки при рутинном обследовании ЛАГ-ССД была заподозрена, а затем и подтверждена при отсутствии клинических симптомов.

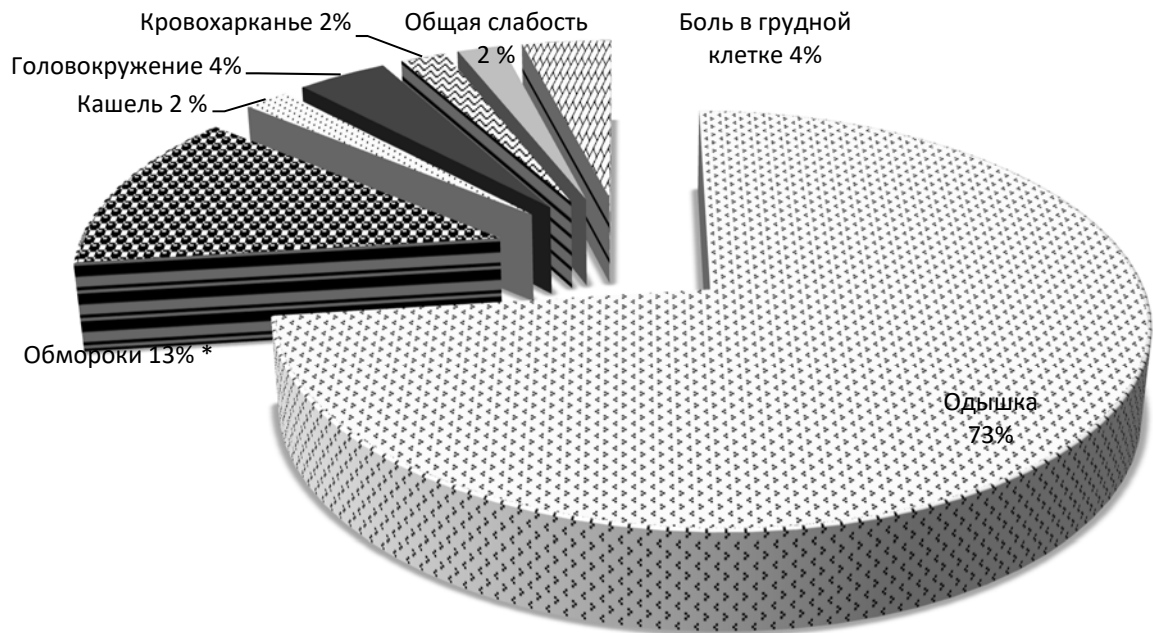


Рисунок 5. Первый симптом ЛАГ у больных ИЛГ

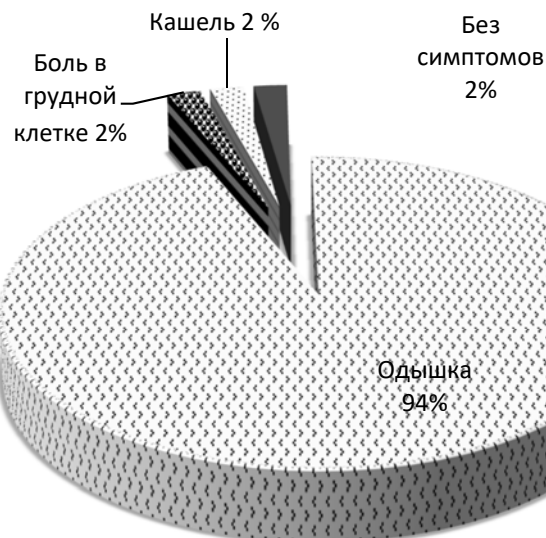


Рисунок 6. Первый симптом ЛАГ у больных ССД

Диагноз ЛАГ в обеих группах устанавливался поздно: при ЛАГ-ССД медиана составила 24 мес., при ИЛГ — через 30,5 мес. от момента появления первых симптомов. Признаки ХСН на момент установления диагноза выявлялись у 2/3 больных с одинаковой частотой как при ЛАГ-ССД, так и при ИЛГ (таблица 10).

Таблица 10. Анамнестические данные больных ИЛГ и ЛАГ-ССД

Параметры	ИЛГ (n=52)	ЛАГ-ССД (n=51)	p
Начало ЛАГ			
моносимптомное	32 (62%)	29 (57%)	–
полисимптомное	20 (38%)	21 (41%)	
ФК			
I	3 (6%)	3 (6%)	нд
II	19 (36%)	14 (27%)	
III	27 (52%)	26 (51%)	
IV	3 (6%)	8 (16%)	
Время установления диагноза от момента первых симптомов, мес.	30,5 (13,3; 76,3)	24 (13; 53)	нд
Признаки ХСН на момент установления диагноза			
есть	34 (65%)	37 (73%)	нд
нет	18 (35%)	14 (27%)	

Средняя длительность наблюдения больных ЛАГ-ССД была на 1 год меньше, чем пациентов с ИЛГ, однако различия не были достоверными. Счет риска ЛАГ по формуле регистра REVEAL [27] у пациентов с ЛАГ-ССД был достоверно выше, чем при ИЛГ, в то время как прогноз по рекомендациям ESC/ERS у пациентов достоверно не различался. В «зеленой» зоне находились примерно равные части пациентов (25%), в то время как в «красной» пациентов с ЛАГ-ССД было относительно больше — 40% в сравнении с 25% при ИЛГ (таблица 11). Выраженность одышки по классификации ВОЗ не различалась, у 4 больных ЛАГ-ССД отмечалась минимальная ее выраженность.

Таблица 11. Клинические проявления ЛАГ в исследуемых группах

Параметры	ИЛГ (n=52)	ЛАГ-ССД (n=51)	p
Длительность с момента первых симптомов ЛАГ, мес.	31,8 (13,3; 76,0)	19 (11; 45,5)	0,09
Счет риска	7,5±1,9	10,4±3,2	0,0001
Прогноз:			
зеленый	13 (25%)	13 (25%)	нд
серый	26 (50%)	18 (35%)	
красный	13 (25%)	20 (40%)	

Параметры	ИЛГ (n=52)	ЛАГ-ССД (n=51)	p
Степень одышки по классификации ВОЗ:			
I	–	4 (8%)	нд
II	22 (42%)	17 (33%)	
III	30 (58%)	25 (49%)	
IV	–	4 (8%)	
Одышка по классификации ВОЗ	2,6±0,5	2,6±0,7	нд
Клинические проявления			
Одышка	52 (100%)	50 (98%)	нд
Отеки	23 (44%)	22 (43%)	нд
Анасарка	1 (2%)	6 (12%)	нд
Асцит	5 (10%)	5 (10%)	нд
Гидроторакс	5 (10%)	9 (18%)	нд
Гидроперикард	18 (35%)	28 (55%)	0,038
Обмороки	14 (27%)	5 (10%)	нд
Кровохарканье	2 (4%)	1 (2%)	нд
Боль в грудной клетке	22 (42%)	27 (53%)	нд
Головокружение	20 (38%)	15 (29%)	нд
Сердцебиение	33 (63%)	36 (71%)	нд
Прекардиальная пульсация	24 (46%)	22 (43%)	нд
Пульсация яремных вен	35 (67%)	34 (67%)	нд
Гепатомегалия	19 (37%)	29 (57%)	нд
Акцент 2-го тона на ЛА	50 (96%)	49 (96%)	нд
Шумы	35 (67%)	33 (65%)	нд
«Застойная почка»	15 (29%)	18 (35%)	нд
Потеря массы тела	1 (2%)	7 (14%)	0,062
Общая слабость	37 (71%)	41 (80%)	нд
Кашель	12 (23%)	18 (35%)	нд

Анализ клинических проявлений не выявил существенных различий. Проявления развернутой стадии заболевания, как и признаки ХСН (одышка, отеки, боль в грудной клетке, сердцебиение, гепатомегалия, прекардиальная пульсация, пульсация яремных вен и др.), выявлялись приблизительно с одинаковой частотой. Чаще у пациентов с ЛАГ-ССД обнаруживалось снижение массы тела по сравнению с исходным до заболевания. При трансторакальной ЭхоКГ и/или МСКТ ОГК у 55% пациентов с ЛАГ-ССД выявлялся выпот в полости перикарда в сравнении с 35% при ИЛГ ($p < 0,05$) (таблица 11).

Сравнение данных лабораторных исследований привело к обнаружению ряда существенных различий между пациентами исследуемых групп (таблица 12).

Таблица 12. Лабораторные показатели

Показатель	ЛАГ-ССД		ИЛГ		<i>p</i>
	<i>n</i>	результат	<i>n</i>	результат	
Гемоглобин, г/л	51	139±18	52	149±19	0,006
Эритроциты, 10 ¹² /л	51	4,9±0,6	52	5,1±0,7	нд
Гематокрит, %	51	41,6±5,3	51	43,6±5,9	0,069
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	51	8,4±3,9	52	7,6±2,1	нд
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	51	256±90	52	228±63	нд
СОЭ, мм/ч	51	19±18	46	9±19	0,0001
Холестерин, ммоль/л	48	5,0±1,4	50	4,8±1,0	нд
АСТ, Ед/л	51	27,5±15,5	52	31±19	нд
АЛТ, Ед/л	51	27,7±20,5	52	27±17	нд
Общий билирубин, мкмоль/л	51	16,1±8,5	50	31±24	0,0001
Прямой билирубин, мкмоль/л	40	6,4±5,6	4	18,5±5,9	0,001
γ-ГТП, Ед/л	48	108,8±133,6	30	67±60	0,101
ЩФ, Ед/л	48	124,9±69,9	42	200±100	0,0001
Общий белок, г/л	49	70,2±6,9	52	71±7,0	нд
Альбумин, г/л	39	39,6±4,2	7	44±5	0,030
КФК, Ед/л	34	68,9±44,4	11	83±64	нд
ЛДГ, Ед/л	44	313,3±129,7	40	517±143	0,0001
Креатинин, мкмоль/л	51	93,3±40,2	52	90±21	нд
СКФ, мл/мин	51	74,6±31,6	52	76±22	нд
Мочевина, ммоль/л	51	7,6±4,0	48	6,1±2,4	0,200
Калий, ммоль/л	46	4,5±0,5	52	4,8±0,6	0,034
Натрий, ммоль/л	46	141,4±3,8	50	143±3	0,235
МК, мкмоль/л	51	489,2±179,5	35	366±126	0,007
D-димер, нг/мл	15	296±290	41	491±904	нд
Фибриноген, г/л	22	3,5±1,0	23	3,1±0,5	нд
СРБ, мг/л	51	2,9 (0,8;7,1)	27	0,9 (0,2;1,9)	0,0001
NT-proBNP, пг/дл	36	1564 (318; 4522)	27	1712 (975;3093)	нд

Примечания: АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, КФК — креатинфосфокиназа, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, γ-ГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ЩФ — щелочная фосфатаза, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Уровень гемоглобина при ЛАГ-ССД был достоверно ниже (139±18 г/л), чем у пациентов с ИЛГ (149±19 г/л), в то время как количество эритроцитов практически не различалось. Выявлены различия в показателях функции печени между пациентами исследуемых групп. Уровень билирубина был достоверно выше у пациентов с ИЛГ за счет прямой фракции. ЩФ и ЛДГ были выше в группе больных ИЛГ, в то время как γ-ГТП — у пациентов с ЛАГ-ССД. Белковосинтетическая функция печени (уровень альбумина) оказалась несколько

ниже в группе больных ЛАГ-ССД. Обращает внимание более высокий уровень МК у пациентов с ЛАГ-ССД, в то время как концентрация NT-proBNP имела тенденцию к более низким значениям (таблица 12). СОЭ у большинства обследованных пациентов находилась в пределах нормы, однако у больных ЛАГ-ССД средние значения были достоверно выше. Уровень СРБ у пациентов с ЛАГ-ССД достоверно выше, чем в группе ИЛГ (2,9 (0,8;7,1) и 0,9 (0,2;1,9) мг/л соответственно, $p<0,001$) (таблица 12).

При исследовании центральной гемодинамики обнаружен ряд различий и особенностей в исследуемых группах больных. Как видно из таблицы 13, частота сердечных сокращений (ЧСС) в обеих группах не превышала нормальных значений и не различалась. ДПП было несколько ниже у больных ИЛГ, однако различия недостоверны.

Таблица 13. Данные инструментальных обследований

Параметры	ИЛГ	ЛАГ-ССД	<i>p</i>
КПОС:			
ЧСС, в мин	79±11 ¹	80±9 ²	недостоверно
ДПП, мм рт. ст.	6,5±4,9 ¹	7,6±5,3 ²	недостоверно
Систолическое ДПЖ, мм рт. ст.	85,9±25,6 ¹	74,5±19,6 ²	0,076
диастолическое ДПЖ, мм рт. ст.	0,95±7,6 ¹	6,8±6,4 ²	0,0001
среднее ДПЖ, мм рт. ст.	11,7±6,0 ¹	28,1±12,7 ²	0,0001
систолическое ДЛА, мм рт. ст.	91,0±24,6 ¹	75,6±19,1 ²	0,004
диастолическое ДЛА, мм рт. ст.	37,0±12,0 ¹	33,5±9,7 ²	недостоверно
СрДЛА, мм рт. ст.	57,5±15,3 ¹	48,9±11,8 ²	0,026
ДЗЛА, мм рт. ст.	6,1±2,8 ¹	8,7±3,7 ²	0,0001
СВ, л/мин	4,3±1,5 ¹	4,5±1,5 ²	нд
СИ, л/мин/м ²	2,5±0,8 ¹	2,6±0,9 ²	нд
ударный объем, мл	54,2±24,1 ¹	56,4±21,4 ²	нд
ЛСС, ед. Вуда	13,2±5,2 ¹	10,9±5,9 ²	0,0001
ФВД			
ФЖЕЛ, %	97,7±10,7 ³	96,7±16,6 ⁴	нд
ДСЛ, %	69,9±11,9 ³	46,3±15,0 ⁴	0,0001
ФЖЕЛ/ДСЛ	1,5±0,3 ³	2,4±0,9 ⁴	0,0001

Примечание:¹ n=52, ² n=51, ³ n=25, ⁴ n=51

Систолическое ДПЖ у пациентов с ЛАГ-ССД было достоверно ниже (74,5±19,6 мм рт. ст.), чем у пациентов с ИЛГ (85,9±25,6 мм рт. ст.), в то время как диастолическое и среднее было достоверно выше у пациентов с ЛАГ-ССД (6,8±6,4 и 28,1±12,7 мм рт. ст. соответственно в сравнении с 0,95±7,6 и 11,7±6,0 мм рт. ст. у больных ИЛГ). Также различались уровни СрДЛА. У пациентов с ЛАГ-ССД этот

показатель был достоверно ниже, чем при ИЛГ ($48,9 \pm 11,8$ в сравнении с $57,5 \pm 15,3$ мм рт. ст.). При схожих показателях СВ значения ЛСС были достоверно выше в группе пациентов с ИЛГ, в среднем превышая на 3 единицы Вуда.

У пациентов с ЛАГ-ССД имелись более низкие показатели ДСЛ ($46,3 \pm 15,0\%$ в сравнении с $69,9 \pm 11,9\%$), при этом соотношение ФЖЕЛ/ДСЛ оказалось существенно больше 1,5. Значения ФЖЕЛ при этом оставались нормальными в обеих группах и практически не различались.

Среди сопутствующих заболеваний в исследуемых группах превалировала патология щитовидной железы и артериальная гипертензия. СД (у 5 пациентов) и ИБС (у 3) встречались только в группе ЛАГ-ССД (таблица 14). Обращает внимание склонность к системной гипотензии, чаще встречающаяся у пациентов с ИЛГ. Инфекционные осложнения развивались у четверти пациентов с ЛАГ-ССД, различия с группой ИЛГ были статистически достоверны.

Таблица 14. Коморбидность на момент включения в исследование

Патология	ИЛГ (n=52)	ЛАГ-ССД (n=51)	p
Инфекции	1 (3%)	14 (27%)	0,0002
Тромбоз	0 (0%)	2 (4%)	нд
Анемия	4 (8%)	6 (12%)	нд
Депрессия	3 (6%)	7 (14%)	нд
Артериальная гипертензия	5 (10%)	21 (41%)	0,0002
Онкология	0 (0%)	2 (4%)	нд
Патология щитовидной железы	13 (25%)	14 (27%)	нд
Артериальная гипотензия	35 (67%)	19 (37%)	0,0023
Поражение печени	3 (6%)	4 (8%)	нд
СД	0 (0%)	5 (10%)	нд
ИБС	0 (0%)	3 (6%)	нд
ХОБЛ	2 (4%)	3 (6%)	нд

Клинический пример № 1. С целью демонстрации различий в течении ЛАГ у пациентов с ассоциированной и идиопатической формой заболевания приведем сравнительный анализ двух клинических наблюдений. Пациенты не различались по возрасту, полу, функциональному классу ЛАГ на момент постановки диагноза.

Представленные ниже клинические наблюдения наглядно иллюстрируют полученные нами данные. Для удобства сравнения анамнез, клинические проявления, данные лабораторных и инструментальных исследований, терапия и исход представлены в виде таблицы 15.

Таблица 15. Сравнение двух клинических вариантов ЛАГ

Параметры	Пациентка Б.	Пациентка С.
Год рождения	1975	1973
Диагноз	ЛАГ-ССД	ИЛГ
Дата дебюта ЛАГ	март 2012 г.	июнь 2000 г.
Дата установления диагноза ЛАГ	6 июня 2012 г.	10 марта 2010 г.
Анализ крови на момент постановки диагноза ЛАГ:		
Нв, г/л	124	147
МК, мкмоль/л	922	571
креатинин, мкмоль/л	113	124
мочевина, ммоль/л	18,3	6,4
АЛТ, Ед/л	79	18
АСТ, Ед/л	36	25
билирубин общий/прямой, ммоль/л	16,9/9,0	40,9/–
ЭхоКГ на момент установления диагноза ЛАГ:		
ПП, мм	48x62	–
ПЖ, мм	44	50
легочная артерия, мм	31	34
СДЛА, мм рт. ст.	159	90-95
нижняя полая вена, мм	24	30
трикуспидальная регургитация	3	3-4
перикардальный выпот	умеренный	минимальный
КПОС на момент установления диагноза ЛАГ:		
среднее ДПП, мм рт.ст.	17	7
ДПЖ сист./диаст. (ср), мм рт. ст.	117/8 (50)	91/4 (14)
ДЛА сист./диаст. (ср), мм рт. ст.	120/58 (78)	81/31 (57)
ДЗЛА, мм рт.ст.	16	5
СВ, л/мин	2,2	–
СИ, л/мин/м ²	1,2	–
ЛСС, дин/с/см ⁻⁵	2255	–
6-МТХ на момент установления диагноза ЛАГ:		
дистанция, м	5	261
одышка по Боргу	8	4
ФК на момент установления диагноза ЛАГ	IV	IV
ЛАГ-специфическая терапия	бозентан 250 мг/сут, силденафил 60 мг/сут, ингаляционный илопрост	бозентан 250 мг/сут
Исход	Смерть через 4 года от момента постановки диагноза	II ФК

Несмотря на одинаковые возраст и ФК ЛАГ, у пациентки с ССД отмечалась более низкая дистанция 6-МТХ, менее выраженные признаки дилатации правого желудочка при ЭхоКГ, более низкий уровень гемоглобина, билирубина. Сывороточная

концентрация МК, выпот в полости перикарда, уровень трансаминаз и индекс Борга были выше. У пациентки с ЛАГ-ССД отмечались более высокие значения ДПП (известный предиктор выживаемости), СрДЛА, ДЗЛА, чем у больной ИЛГ. Также следует отметить крайне низкий СИ и очень высокое ЛСС у пациентки с ассоциированной ЛАГ. Несмотря на использование трехкомпонентной ЛАГ-специфической терапии через 4 года от момента постановки диагноза больная ЛАГ-ССД скончалась от явлений сердечно-сосудистой недостаточности. В то время как пациентка с ИЛГ, находящаяся на монокомпонентной ЛАГ-специфической терапии, достигла II ФК, стартовав с IV ФК ЛАГ.

Обращает на себя внимание тот факт, что после назначения ЛАГ-специфической терапии она была длительное время результативной и эффективной в случае ИЛГ. Пациентке с ЛАГ-ССД потребовалась последовательная комбинированная терапия, но, несмотря на это, она погибла. Худший ответ на ЛАГ-специфическую терапию характерен для ССД, что явилось поводом для анализа выживаемости нашей когорты больных.

3.1.3. Выживаемость больных легочной артериальной гипертензией при системной склеродермии и идиопатической легочной артериальной гипертензией, получающих современную специфическую терапию

В статистическую обработку был включен 51 пациент с ЛАГ-ССД и 48 пациентов с ИЛГ, которые получали ЛАГ-специфическую терапию согласно современным рекомендациям и без перерыва в приеме препаратов. Уже на первом году наблюдения отмечались летальные случаи в обеих группах (1 пациент в группе ИЛГ и 4 — в группе больных ЛАГ-ССД).

Анализ кривых выживаемости выявил достоверное ее снижение в группе ЛАГ-ССД на 2-м и 3-м году наблюдения: 93,2% в сравнении с 79,2% ($p=0,05$) и 93,3 и 76,7% ($p=0,03$) соответственно. Расхождение 5-летней выживаемости между группами составило 15%, достоверность была близка к статистически значимой ($p=0,06$) (рис.7).

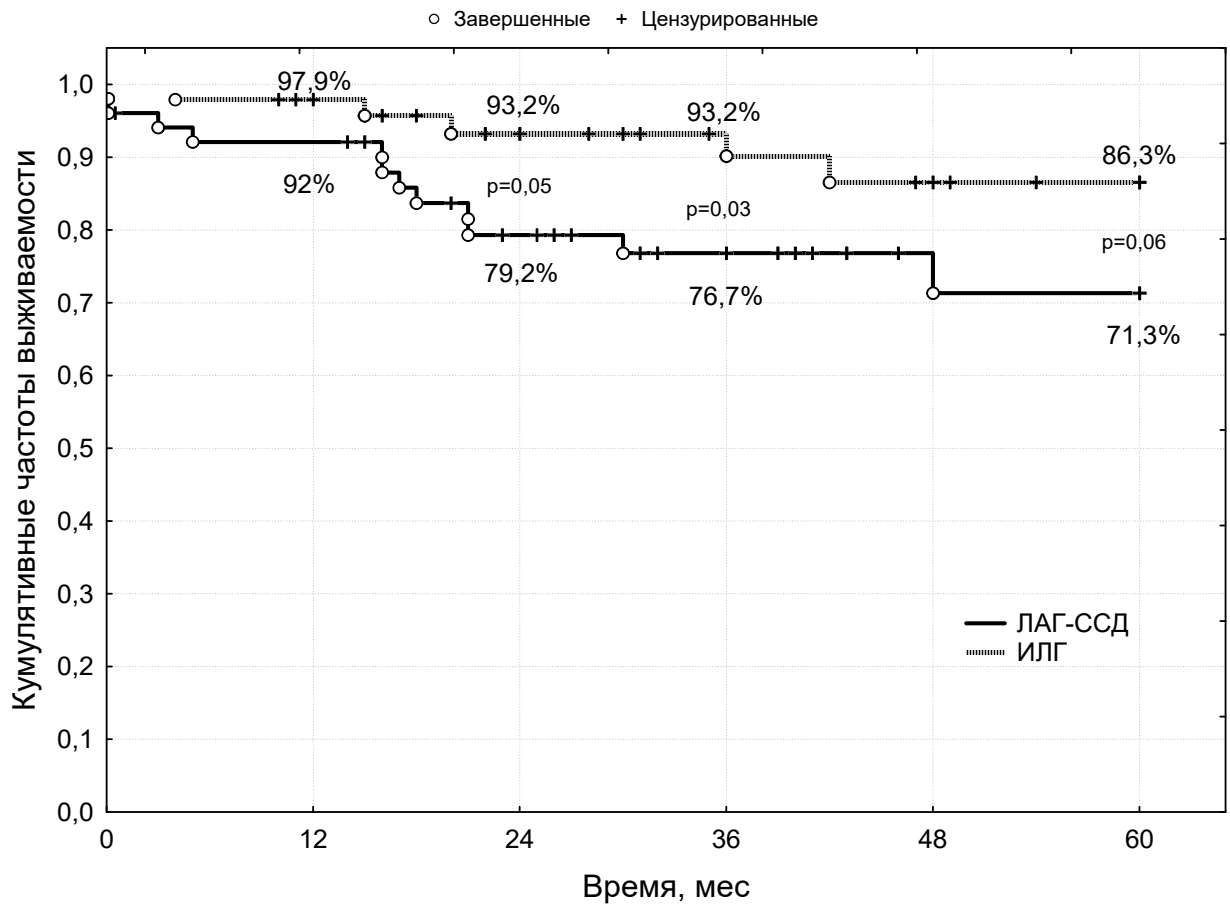


Рисунок 7. Различия в выживаемости пациентов с идиопатической и ССД-ассоциированной ЛАГ

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 случаев), различия были достоверны (LogRank тест $p=0,012$; тест Гехана — Вилкоксона $p=0,038$). Нами проведен расчет ОШ методом логистической регрессии в группах пациентов с ЛАГ-ССД в сравнении с ИЛГ в отношении выживаемости. Статистически значимые показатели получены для 3-летней 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%).

Злокачественное течение ЛАГ при ССД и летальный исход при позднем назначении ЛАГ-специфической терапии демонстрирует одно из наших наблюдений.

Клинический пример № 2. Пациентка Б. 64 лет доставлена в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в крайне тяжелом состоянии, с жалобами на одышку при

минимальной физической нагрузке и в покое, чувство тяжести в грудной клетке, распространенные отеки, выраженную общую слабость, невозможность самообслуживания.

Из анамнеза известно, что с 1995 г. (с 44 лет) у пациентки синдром Рейно. С января 2011 г. наблюдаются признаки гипотонии пищевода. С июня 2014 г. обратила внимание на одышку при умеренной физической нагрузке с тенденцией к прогрессированию. Наблюдалась у кардиолога, диагноз — ИБС. ЭхоКГ не проводилась. Значительное нарастание одышки с января 2015 г. В марте 2015 г. с явлениями выраженного застоя по большому кругу кровообращения госпитализирована в кардиологическое отделение по месту жительства, где впервые по ЭхоКГ выявлены признаки ЛГ (СДЛА — 65 мм рт. ст.). Исключена тромбоэмболия легочной артерии. Назначена ЛАГ-специфическая (силденафил 50 мг/сут), диуретическая и антикоагулянтная терапия. Однако состояние пациентки продолжало ухудшаться. В июле 2015 г. впервые госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России с картиной декомпенсированной правожелудочковой сердечной недостаточности. В анализах крови: гиперурикемия — 769, повышение уровня креатинина — 111, мочевины — 10,2, общего билирубина — 33,7. В стационаре отмечался эпизод двухдневной анурии с нарастанием гиперазотемии. Диурез восстановлен проведением инотропной терапии допамином. В связи с выявленным на рентгенограмме венозным полнокровием легких заподозрена веноокклюзионная болезнь, что послужило причиной для отмены силденафила. КПОС не проводилась.

Пожилой возраст, позитивность по АЦА и АНА позволили предположить наличие у пациентки СтЗСТ. В конце августа 2015 г. госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Состояние при поступлении крайне тяжелое, критическое. В сознании. При осмотре: распространенные массивные отеки подкожной жировой клетчатки практически всей поверхности тела, увеличение живота в объеме за счет асцита, акроцианоз, бледность с желтушным оттенком кожных покровов, иктеричность склер, синдром Рейно, телеангиэктазии на лице, отека пальцев кистей и склеродактилии нет; дыхание жесткое, рассеянные

крепитирующие хрипы, частота дыхательных движений — 26–28 в мин; тоны сердца приглушены, ритмичные, акцент 2-го тона на легочной артерии, систолический шум в III–V межреберьях по левому краю грудины, артериальное давление (АД) — 95/60 мм рт. ст., ЧСС — 92 уд./мин; печень +5 см; темп и объем диуреза резко снижены.

В анализах: АЛТ 60, АСТ 67, γ -ГТП 103, ЩФ 131, билирубин общий/прямой 36/30, креатинин 177, мочевины 18 (обусловлены выраженными застойными явлениями в печени и почках вследствие декомпенсированной ХСН), МК 1000, hsCRP 67. ЭхоКГ: дилатация правых отделов сердца (ПП 45×65 мм, Sпп 26,32 мм², ПЖ 47 мм), TAPSE 1,18 см, нижняя полая вена 24 мм, СДЛА 52–57 мм рт. ст. Компьютерная томография (КТ): выраженная ЛГ, полнокровие легких, двусторонний гидроторакс, гидроперикард, асцит. Для уточнения генеза ЛГ проведена КПОС: среднее ДПП 20, ДЛА 70/34 (45), ДЗЛА 11, СИ 1,3, ЛСС 833. Верифицирована ЛАГ. Учитывая наличие синдрома Рейно, телеангиэктазий, ЛАГ, АЦА и склеродермического типа капилляроскопических изменений, по критериям ACR-EULAR 2013 г. диагноз ССД достоверен (10 баллов). По жизненным показаниям в качестве ЛАГ-специфической терапии назначен бозентан 125 мг/сут и силденафил 60 мг/сут. В связи с развитием 12-часовой анурии и отсутствием ответа на стимуляцию субмаксимальными суточными дозами петлевых диуретиков и допамином переведена в нефрореанимацию, где удалось осуществить один сеанс гемодиализа с ультрафильтрацией. Несмотря на проводимые мероприятия, пациентка скончалась.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует катастрофическую скорость прогрессирования ЛАГ, диктует необходимость своевременной постановки диагноза и назначения адекватной ЛАГ-специфической терапии на ранней стадии заболевания, доказывает низкую эффективность лечения в финале при ЛАГ-ССД.

Таким образом, несмотря на патогенетическую близость двух вариантов ЛАГ, существуют определенные демографические, клинические, гемодинамические и лабораторные различия, позволяющие выделить ЛАГ-ССД в уникальный фенотип ЛАГ с присущими ему особенностями, наиболее опасной из которых является низкая выживаемость при лечении ЛАГ-специфическими препаратами первого поколения.

3.2. Проявления системной склеродермии, ассоциированные с легочной артериальной гипертензией

3.2.1. Клинические, инструментальные и лабораторные признаки системной склеродермии, ассоциированные с развитием легочной артериальной гипертензии

С целью выявления различий пациентов с ЛАГ-ССД и с ССД без ЛАГ были сформированы две группы, общая характеристика которых представлена в таблице 16.

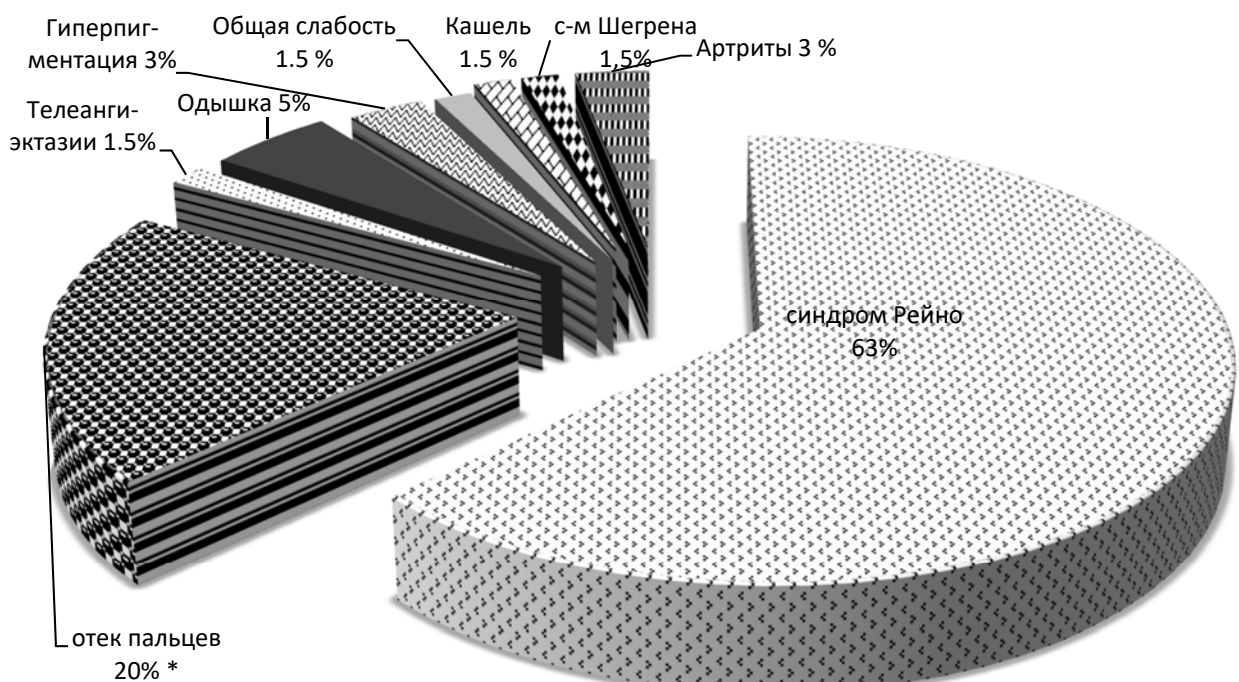
Таблица 16. Общая характеристика изучаемых групп больных

Параметры	ССД (<i>n</i> =65)	ЛАГ-ССД (<i>n</i> =51)	<i>p</i>
Возраст на момент обследования, лет	51,2±13,2	51,7±12,0	нд
Рост, см	163±7	164±8	нд
Вес, кг	67±15	69±14	нд
Пол: мужской/женский	4/61	6/45	нд
6-МТХ: дистанция, м	449,1±89,0	324,0±153,0	0,0001
одышка по Боргу	2,2±1,5	4,2±2,3	0,001
ФК на момент диагноза:			нд
I	–	3 (6%)	
II	–	14 (27%)	
III	–	26 (51%)	
IV	–	8 (16%)	
ФК средний (суммарный)	–	2,7±0,9	–
ХСН			–
I	–	5 (10%)	
II	–	22 (43%)	
III	–	21 (41%)	
IV	–	3 (6%)	

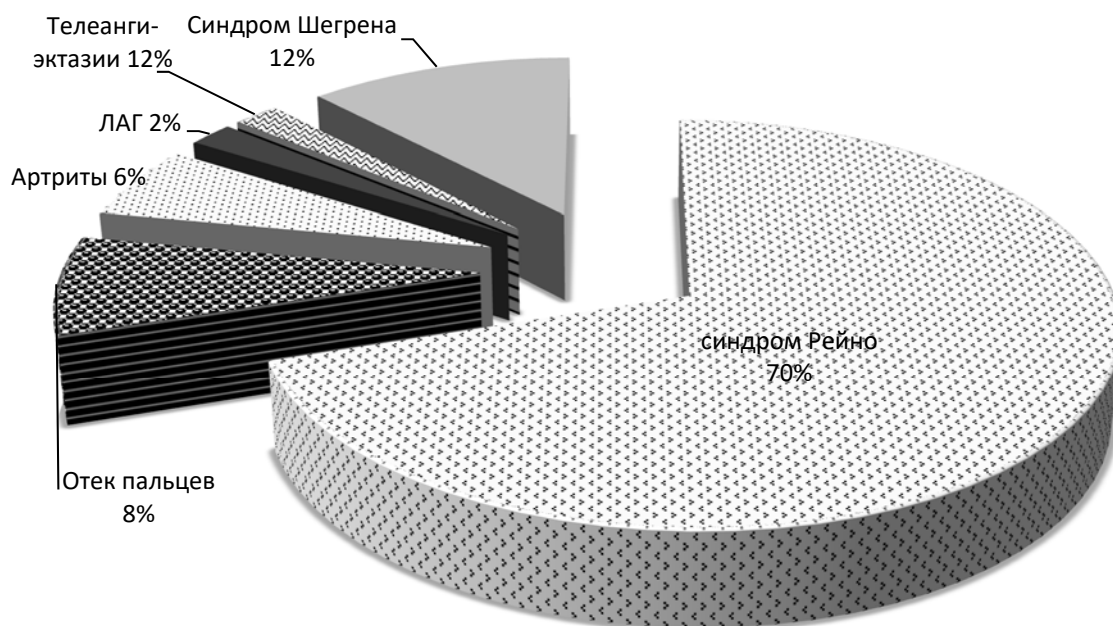
Средний возраст пациентов на момент включения в исследование соответствовал 52 годам и не различался в сравниваемых группах. Также не обнаружено гендерных и антропометрических различий. Несмотря на то что в группе пациентов с ССД без ЛАГ более чем у половины имелись КТ-признаки интерстициального поражения легких (63%), дистанция в 6-МТХ у них была существенно больше, чем у пациентов с ЛАГ, индекс Борга при этом также достоверно различался (таблица 16). Большинство пациентов с ЛАГ имели II и III

ФК, однако в исследование были включены больные как с ранними (I ФК), так и с поздними (IV ФК) стадиями ЛАГ (таблица 16).

У пациентов изучаемых групп обнаружены некоторые различия в клинической картине дебюта заболевания, которые представлены в виде наглядных диаграмм на рисунках 8 и 9. При сборе анамнеза нами учитывались все симптомы, обусловленные ССД или другими СтЗСТ при наличии перекрестной формы ССД или сочетания с синдромом Шегрена. У пациентов с ССД без ЛАГ синдром Рейно в дебюте заболевания имелся у 63% пациентов, в группе ЛАГ-ССД частота была несколько большей (у 70% пациентов). Достоверно чаще в группе ССД без ЛАГ в дебюте заболевания имелось поражение кожи (отек пальцев) — у 20% в сравнении с 8% у пациентов с ЛАГ-ССД ($p=0,01$). Клинические признаки синдрома Шегрена в дебюте заболевания выявлялись у 4 пациентов с ЛАГ-ССД (12%) (признаки ССД появились позже), при этом в группе ССД без ЛАГ такая особенность отмечена у 1 больного ($p=0,05$). У 1 пациента при неоднократном сборе анамнеза не удалось выявить симптомов системного заболевания, предшествующих развитию ЛАГ, которая, по всей видимости, была первым симптомом заболевания, признаки достоверной ССД присоединились позже.



а

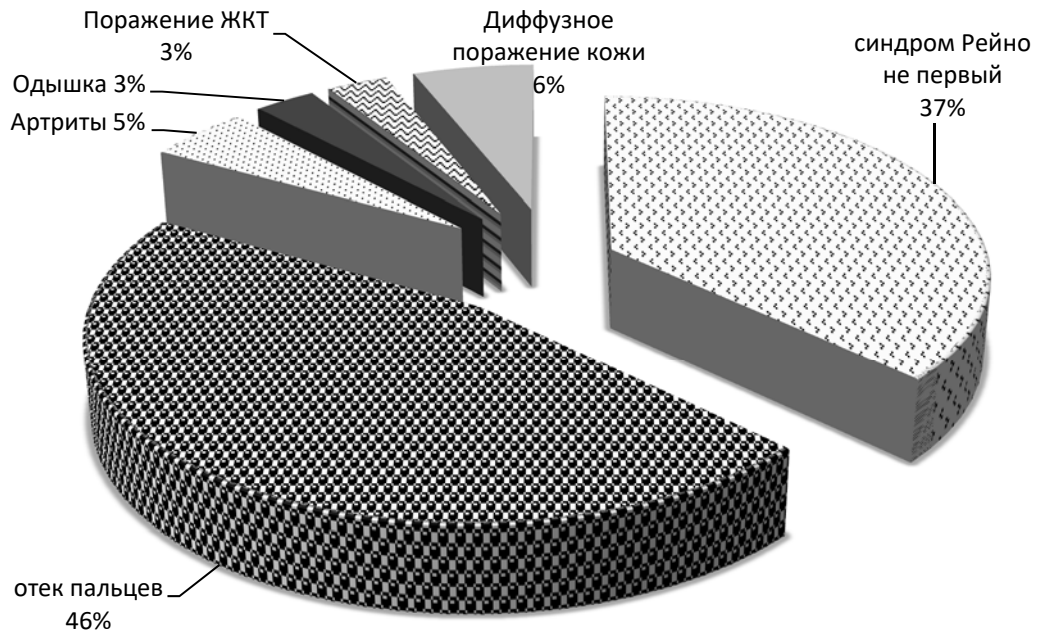


б

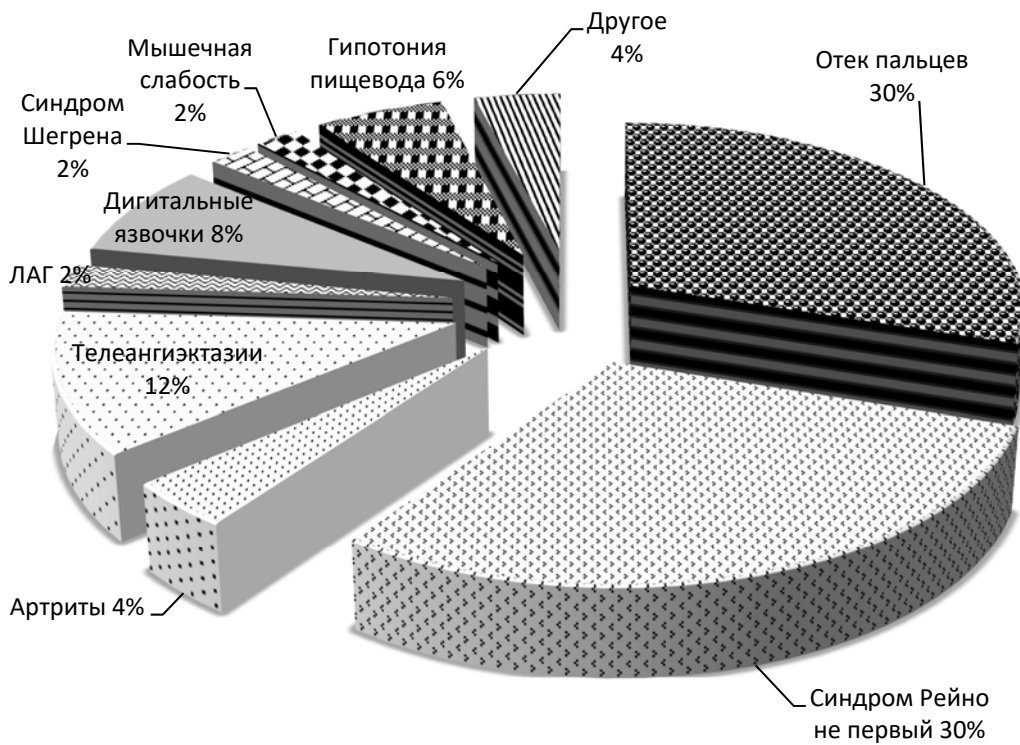
Рисунок 8. Первый симптом ССД в зависимости от наличия ЛАГ:
 а — у пациентов без ЛАГ; б — у пациентов с ЛАГ

Первый не-Рейно признак ССД в настоящее время трактуется как момент начала заболевания. Как уже описывалось выше, не-Рейно симптом ССД был в дебюте заболевания в группе ССД без ЛАГ у 37% пациентов, а в группе ЛАГ-ССД только у 30% пациентов. У больных с наличием синдрома Рейно до начала ССД первым не-Рейно симптомом наиболее часто был отек пальцев кистей, причем в группе ССД без ЛАГ его превалирование было достоверным (46% в сравнении с 30%, $p=0,01$). Остальные признаки — дигитальные язвочки, артриты, телеангиэктазии, гипотония пищевода, синдром Шегрена, диффузное поражение кожи, одышка, мышечная слабость — выявлялись с меньшей, но примерно одинаковой частотой. ЛАГ как первый не-Рейно симптом выявлялась у 1 пациента. Необходимо отметить, что телеангиэктазии как первый не-Рейно симптом выявлялись лишь в группе ЛАГ-ССД у 12% пациентов (рисунок 9 а и б).

Синдром Шегрена как проявление ССД верифицировался лишь при наличии паротитов, задокументированных в выписных эпикризах.



а



б

Рисунок 9. Первый после синдрома Рейно симптом ССД в зависимости от наличия ЛАГ:

а — у пациентов без ЛАГ; б — у пациентов с ЛАГ

Длительность ССД от начала синдрома Рейно в группе пациентов с ЛАГ была в среднем на 3 года больше (различия достоверны), при этом продолжительность от первого не-Рейно симптома достоверно не различалась. Достоверные различия также отмечены по длительности изолированного синдрома Рейно до развития симптомов ССД, у больных ССД без ЛАГ медиана составила 1 мес., в то время как при ЛАГ-ССД — 1 год. Полученные данные обусловили более пристальное внимание к этому феномену, являющемуся особенностью начала заболевания при ЛАГ-ССД (таблица 17).

Таблица 17. Данные анамнеза в исследуемых группах

Параметры	ССД ($n=65$)	ЛАГ-ССД ($n=51$)	p
Длительность синдрома Рейно, мес.	139±106	188±119	0,015
Длительность изолированного синдрома Рейно, мес.	1 (0; 18)	12 (0; 82)	0,025
Длительность с первого не-Рейно симптома, мес.	116±86	126±85	нд
Время от момента установления диагноза, мес.	38 (16;75)	109 (62;231)	0,00001
Поражение висцеральных органов от начала ССД, мес.	33,5 (9;66)	108 (36;206)	0,0003

Нужно отметить, что в связи с наличием периода изолированного синдрома Рейно до развития других признаков ССД, а также скудностью симптоматики диагноз ССД ставился больным ЛАГ-ССД значительно позже, чем при классической ССД. Это подтверждают данные о висцеральных проявлениях ССД, которые при классическом варианте развиваются менее чем через 3 года от начала заболевания, в то время как ЛАГ, по сути, является единственным висцеральным проявлением ЛАГ-ССД, в ряде случаев сопровождаемым гипотонией пищевода.

Типичное для ССД поражение кожи возникало у пациентов с ЛАГ в среднем на 40 мес. позже (различия достоверны), чем у пациентов без ЛАГ. Аналогичная тенденция обнаруживается в плане типичных для ССД висцеральных проявлений, свидетельствуя о позднем развитии ЛАГ, а также о многогранности поражения у пациентов с ЛАГ-ССД (таблица 18).

Таблица 18. Данные анамнеза: кожный синдром

Параметры	ССД (<i>n</i> =65)	ЛАГ-ССД (<i>n</i> =51)	<i>p</i>
Поражение кожи от начала ССД, мес.	4,5 (0;31,5)	48 (5;119)	0,0002
Поражение кожи в дебюте ССД:			
без поражения	5 (8%)	17 (33%)	0,002
лимитированное	46 (70%)	34 (67%)	нд
диффузное	14 (22%)	0 (0%)	0,0001
Менялась ли форма ССД в анамнезе:			
да	18 (28%)	12 (24%)	нд
нет	47 (72%)	39 (76%)	
Ухудшение кожного синдрома за последний месяц:			
нет	64 (98%)	49 (96%)	нд
да	1 (2%)	2 (4%)	

В дебюте заболевания у 33% пациентов с ЛАГ-ССД отсутствовали кожные изменения, в то время как в контрольной группе больных ССД без ЛАГ в дебюте достоверно чаще (22%) отмечалось диффузное поражение кожи (таблица 18). Патоморфоз кожных изменений выявлялся у 28% больных ССД и у 24% — ЛАГ-ССД, различия не достоверны. Ухудшение кожного синдрома за месяц до включения в исследование было отмечено лишь у 2 и 4% больных соответственно (таблица 18).

Таблица 19. Данные анамнеза: сосудистые нарушения

Параметры	ССД (<i>n</i> =65)	ЛАГ-ССД (<i>n</i> =51)	<i>p</i>
Время с момента возникновения дигитальных язв, мес.	44 (23;72)	56 (16;84)	нд
Дигитальные язвы в анамнезе	32 (49%)	25 (50%)	нд
Выраженность дигитальных ишемических нарушений в анамнезе:			
ишемия	5 (8%)	2 (4%)	нд
ампутация	1 (2%)	1 (2%)	
гангрена	2 (3%)	0 (0%)	
Ухудшение сосудистого синдрома за последний месяц:			
нет	64 (98%)	48 (94%)	нд
да	1 (2%)	3 (6%)	

Как видно из таблицы 19, помимо синдрома Рейно, с одинаковой частотой в анамнезе отмечалось развитие дигитальных язв (49 и 50%), также было одинаковым время до их появления от первого симптома ССД (44 и 56 мес.). Обращала внимание примерно одинаковая частота ухудшения сосудистого синдрома за месяц до обращения в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, которая в

среднем составила 4%. Тяжелые формы дигитальных ишемических нарушений отмечались редко и с одинаковой частотой в исследуемых группах (таблица 19).

Нами были изучены особенности клинической картины заболевания на момент включения в исследование. Существенные различия выявлены при анализе кожного синдрома. Помимо увеличения времени до момента его развития, а также отсутствия кожных изменений в дебюте заболевания у пациентов с ЛАГ, склеродактилия чаще была проявлением кожного синдрома у пациентов без ЛАГ, в то время как атрофия кожи пальцев преимущественно выявлялась при ЛАГ-ССД. В изучаемой группе больных ЛАГ-ССД достоверно чаще выявлялась висцеральная форма ССД и достоверно реже — диффузная. Кожный счет был меньше у больных ЛАГ-ССД (таблица 20).

Таблица 20. Клиническая картина ССД в исследуемых группах

Параметры	ССД (n=65)	ЛАГ-ССД (n=51)	p
Клиническая форма:			
лимитированная	39 (60%)	35 (69%)	нд
диффузная	19 (29%)	3 (6%)	0,01
висцеральная	2 (3%)	10 (19%)	0,0001
перекрестная	5 (8%)	3 (6%)	нд
Клиническая картина ССД:			
синдром Рейно	98,4%	100%	нд
дигитальные ишемические нарушения	32 (49,2%)	21 (41%)	нд
активные дигитальные язвочки	12 (18,5%)	5 (10%)	нд
уменьшение объема дистальных фаланг	54/11	39/12	нд
остеолиз	18 (27,7%)	10 (20%)	нд
кальциноз	15 (23,1%)	12 (24%)	нд
ампутации	4 (6,2%)	2 (4%)	нд
нарушение пигментации кожи	29 (44,6%)	24 (47%)	нд
телеангиэктазии	35 (53,8%)	48 (94%)	0,0001
склеродактилия	54 (83%)	22 (43%)	0,0001
атрофия кожи пальцев кистей	4 (6,2%)	13 (25%)	0,003
уменьшение ротовой апертуры	39 (60%)	25 (49%)	нд
кожный счет	6 (4;15)	2 (0;5)	0,0001
Клиническая форма (по поражению кожи):			
висцеральная	2 (3%)	11 (21%)	0,004
лимитированная	43 (66%)	37 (73%)	нд
диффузная	20 (31%)	3 (6%)	0,002
Артриты	3 (4,6%)	3 (5,9%)	нд
Сгибательные контрактуры	51 (78,5%)	22 (43,1%)	0,0001
Мышечная слабость	5 (7,7%)	1 (2,0%)	нд
Мышечная атрофия	4 (6,2%)	0 (0%)	нд

Параметры	ССД (n=65)	ЛАГ-ССД (n=51)	p
Гипотония пищевода	61 (93,8%)	49 (96,0%)	нд
Поражение кишечника	4 (6,2%)	3 (5,9%)	нд
Нарушение эвакуации содержимого из желудка	3 (4,6%)	17 (33,3%)	–
Крепитация в базальных отделах легких	28 (43%)	0 (0%)	0,0001
Нарушения ритма	8 (12,3%)	8 (15,7%)	нд
Сердечные шумы	4 (6,2%)	33 (64,7%)	0,000001
Билиарный цирроз	3 (4,6%)	2 (3,9%)	нд
Склеродермический почечный криз	2 (3,1%)	0 (0%)	нд
Потеря массы тела	11 (16,9%)	11 (21,6%)	нд
Общая слабость	29 (44,6%)	44 (86,3%)	0,0001
Лихорадка	4 (6,15%)	2 (3,9%)	нд
ЧСС	78,0±12,0	84,6±13,7	0,0008
Индекс активности ССД	2,2±1,3	2,6±1,5	нд
Индекс тяжести ССД	7,1±2,9	7,1±3,4	нд

Проявления сосудистого синдрома (синдром Рейно) обнаружены у всех пациентов, дигитальные ишемические нарушения определялись с одинаковой частотой (в среднем у 45%). Активные дигитальные язвы несколько чаще обнаруживались у пациентов без ЛАГ (18,5% в сравнении с 10%), однако различия не были достоверными. В то же время тенденция к уменьшению объема дистальных фаланг пальцев кистей чаще отмечалась у больных ЛАГ (таблица 20). У пациентов с ЛАГ-ССД достоверно чаще возникали телеангиэктазии в дебюте заболевания, а также к моменту развития признаков ЛАГ — у 94% в сравнении с 54% у пациентов без ЛАГ (таблица 20). Стигматические контрактуры были в первую очередь признаком ССД без ЛАГ, и в группе больных ЛАГ-ССД встречались практически в два раза реже (различия достоверны) (таблица 20). Учитывая, что ЛАГ диагностируется при исключении интерстициального поражения легких, крепитирующие хрипы и КТ-признаки выявлялись только у пациентов без ЛАГ. Шумы при аускультации, так же как и акцент 2-го тона на легочной артерии выявлены преимущественно у пациентов с ЛАГ-ССД. ЧСС у больных ЛАГ-ССД была выше, чем в группе контроля. Общая слабость как проявление заболевания, а также ХСН выявлена в 86% против 45% у пациентов без ЛАГ (таблица 20). По лабораторным показателям также отмечены существенные различия. Уровень

гемоглобина, эритроцитов и гематокрита у больных с ЛАГ был достоверно выше, чем в контрольной группе, однако только у части пациентов существенно превышал нормальные значения (таблица 21).

Таблица 21. Лабораторные показатели

Показатель	ССД (n=65)		ЛАГ-ССД (n=51)		p
	n	результат	n	результат	
Гемоглобин, г/л	65	126,7±14,9	51	139±18	0,0001
Эритроциты, 10 ¹² /л	65	4,4±0,4	51	4,9±0,6	0,0001
Гематокрит, %	64	37,7±4,4	51	41,6±5,3	0,0001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	65	8,3±4,3	51	8,4±3,9	нд
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	65	284,5±78,5	51	256±90	нд
СОЭ, мм/ч	65	26,4±22,6	51	19±18	0,009
Холестерин, ммоль/л	61	5,4±1,5	48	5,0±1,4	нд
АСТ, Ед/л	65	22,3±11,4	51	27,5±15,5	0,03
АЛТ, Ед/л	63	18,7±10,1	51	27,7±20,5	0,007
Общий билирубин, мкмоль/л	63	10,3±5,1	51	16,1±8,5	0,0001
Прямой билирубин, мкмоль/л	54	2,1±1,1	40	6,4±5,6	0
γ-ГТП, Ед/л	65	33,6±45,6	48	108,8±133,6	0
ЩФ, Ед/л	65	97,5±62,1	48	124,9±69,9	0,009
Общий белок, г/л	65	72,5±7,4	49	70,2±6,9	нд
Альбумин, г/л	48	38,6±5,8	39	39,6±4,2	нд
КФК, Ед/л	56	93,7±84,5	34	68,9±44,4	нд
ЛДГ, Ед/л	56	266,5±131,9	44	313,3±129,7	0,05
ЛДГ фр, Ед/л	32	188,1±54,6	31	239,8±87,2	0,02
Креатинин, мкмоль/л	65	81,1±112,1	51	93,3±40,2	0,0001
СКФ, мл/мин	65	92,6±26,2	51	74,6±31,6	0,0001
Мочевина, ммоль/л	65	5,7±5,7	51	7,6±4,0	0,0001
Калий, ммоль/л	42	4,3±0,6	46	4,5±0,5	нд
Натрий, ммоль/л	42	142,4±2,4	46	141,4±3,8	нд
МК, мкмоль/л	65	303,8±124,1	51	489,2±179,5	0,0001
СРБ, мг/л	57	2,9 (0,8;7,1)	51	5,1 (1,9;11,1)	0,02
RF IgM, МЕ/мл	46	13/33	46	18/28	нд
NT-proBNP, пг/дл	17	160 (87;208)	36	1564 (318;4522)	0,0001

Показатели функции печени различались у пациентов обеих групп. Уровень билирубина был достоверно выше в группе ЛАГ за счет прямой фракции. Значения показателей ЩФ и ЛДГ также были выше в группе ЛАГ-ССД. В обследованных группах только у одной пациентки имелось характерное для ССД редкое поражение почек — склеродермический почечный криз. В группе больных ЛАГ имелось достоверное увеличение уровня креатинина, СКФ, мочевины, связанное с ХСН. Обращает на себя внимание более высокий уровень МК, как и концентрации NT-proBNP у пациентов с ЛАГ-ССД, которые являются биомаркерами ЛАГ и ХСН.

Несмотря на достоверно более низкий уровень СОЭ у пациентов с ЛАГ-ССД отмечался более высокий уровень СРБ (таблица 21).

Явные различия имелись и в спектре антиядерных антител. У пациентов с ЛАГ преобладали АЦА (у 64%), в то время как антитела к топоизомеразе-1 встречались только у двух из обследованных пациентов. Достоверных различий по другим аутоантителам выявлено не было (таблица 22).

Таблица 22. Антиядерные антитела у обследованных пациентов

Показатель	ССД		ЛАГ-ССД		<i>p</i>
	<i>n</i>	наличие/отсутствие	<i>n</i>	наличие/отсутствие	
Anti-Scl-70, Ед/мл	59	29/30	47	2/45	0,0001
АЦА, Ед/мл	59	6/53	49	31/18	0,0001
Anti-Sm, Ед/мл	51	7/44	43	5/38	нд
Anti-Ro, Ед/мл	53	12/41	43	16/27	нд
Anti-La, Ед/мл	53	3/50	43	3/40	нд
Anti-RNP-70, Ед/мл	55	12/43	44	12/32	нд
Anti-dsDNA, Ед/мл	41	12/29	44	11/33	нд
Anti-nucl, Ед/мл		5		3	нд
Серонегативные	65	5	49	1	нд

Инструментальные методы диагностики подтверждают изменения, выявленные при физикальном обследовании. При проведении ФВД с определением ДСЛ обнаружены более низкие значения ФЖЕЛ у больных ССД без ЛАГ, в то время как ДСЛ была достоверно ниже у больных ЛАГ (таблица 23).

Таблица 23. Инструментальные методы исследования (ФВД)

Параметры	ССД (<i>n</i> =65)	ЛАГ-ССД (<i>n</i> =51)	<i>p</i>
ФЖЕЛ, %	88,1±21,0	96,7±16,6	0,016
ДСЛ, %	57,2±16,9	46,3±15,0	0,004
ФЖЕЛ/ДСЛ	1,6±0,4	2,4±0,9	0,004
ИЗЛ по МСКТ	41 (63%)	0 (0%)	0,000002

При анализе капилляроскопических типов изменений (таблица 24) в обеих группах преобладали ранний неактивный склеродермический и поздний неактивный склеродермический, однако достоверных различий не выявлялось. Неспецифический тип изменений отмечен только у больных ССД без ЛАГ. Нужно отметить, что у всех пациентов с ЛАГ-ССД выявлялись склеродермоспецифические капилляроскопические изменения (таблица 24).

Таблица 24. Инструментальные методы исследования (капилляроскопия) [21]

Типы	ССД (n=65)	ЛАГ-ССД (n=51)
Неспецифический	3	0
Синдром Рейно	1	0
Ранний неактивный	17	15
Ранний активный	7	3
Переходный неактивный	0	1
Переходный активный	1	1
Поздний неактивный	30	27
Поздний активный	6	4

Примечание: р — нет данных.

С целью иллюстрации выявленных особенностей клинической картины больных ЛАГ-ССД приводим типичный клинический случай, характеризующий классический фенотип ССД, связанный с ЛАГ.

Клинический пример № 3. Пациентка К., 48 лет, поступила в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с жалобами на изменение цвета пальцев кистей на холоде, затруднение при прохождении твердой пищи по пищеводу, изжогу, общую слабость.

Из анамнеза известно, что с 1998 г. (14 лет назад) отмечает появление телеангиэктазий на лице. С ноября 2002 г. — синдром Рейно. С июля 2003 г. — дигитальные язвочки. С января 2009 г. — плотный отек пальцев кистей. С ноября 2010 г. — затруднение при прохождении твердой пищи по пищеводу, изжога. По эзофагогастродуоденоскопии диагностирован рефлюкс-эзофагит. С февраля 2011 г. отмечает образование подкожных кальцинатов. В августе 2012 г. консультирована в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Принимая во внимание данные анамнеза, осмотра, позитивность по АЦА, склеродермический тип капилляроскопических изменений, диагностирована ССД. В сентябре 2012 г. при плановом обследовании с целью уточнения висцеральных изменений в рамках ССД на ЭКГ зарегистрирована неполная блокада правой ножки пучка Гиса, депрессия ST в II, III, aVF, V1-V6. При этом ишемическая симптоматика отсутствовала. Госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи в кардиологическое отделение с подозрением на острый инфаркт миокарда (диагноз впоследствии не подтвердился), где впервые по ЭхоКГ выявлены признаки ЛГ. Поступила в клинику ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой для уточнения генеза ЛГ.

При осмотре: диффузная гиперпигментация кожи, синдром Рейно, склеродактилия (2 балла), уплотнение кожи кистей (1 балл), лица (1 балл), кожный счет — 7, многочисленные крупные телеангиэктазии кожи лица и передней поверхности грудной клетки, дигитальные рубчики, подкожные кальцинаты; при аускультации дыхание везикулярное с жестким оттенком, хрипы не выслушиваются, частота дыхательных движений — 16 в минуту; тоны сердца приглушены, ритмичные, акцент 2-го тона на легочной артерии, АД — 130/80, ЧСС — 92 уд./мин; печень и селезенка пальпаторно не увеличены; периферических отеков/пастозности нет.

В анализах обращает внимание гиперурикемия до 554 мкмоль/л, в остальном без особенностей. ЭхоКГ: дилатация правых отделов сердца (ПП 44×57 мм, ПЖ 39 мм), ствола (35 мм) и ветвей (23 мм) легочной артерии, клапаны не изменены, трикуспидальная недостаточность II–III степени, TRV 5,94 м/с, СДЛА — 146 мм рт. ст., нижняя полая вена расширена до 24 мм, гидроперикард. КТ органов грудной клетки: мозаичная перфузия легких, данных за интерстициальный фиброз, ХОБЛ, перенесенную тромбоэмболию легочной артерии не получено. ФВД: изолированное снижение ДСЛ до 63%. Капилляроскопия: поздний неактивный тип изменений. Данные КПОС и легочной артерии: ДПП 7, ДПЖ 105/18 (52), ДЛА 105/52 (73), ДЗЛА 10, СИ 3,42, ЛСС 775. Проведен 6-МТХ: 399 м, одышка по Боргу — 0. Диагностирована ЛАГ II ФК. В качестве ЛАГ-специфической терапии назначен бозентан 250 мг/сут. Через 16 недель отмечался прирост в дистанции 6-МТХ на 32 м, снижение гиперурикемии до 394 мкмоль/л. В настоящее время осуществляется динамическое наблюдение за пациенткой. Продолжает прием бозентана 250 мг/сут. Прогрессирования ЛАГ не выявлено, в течение последних 4,5 года пациентка стабильно находится во II ФК ЛАГ, толерантность к физической нагрузке остается высокой.

Приведенный клинический пример демонстрирует характерные черты ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД: большая длительность заболевания, хроническое медленно прогрессирующее течение, лимитированное поражение кожи с плотным отеком кожи пальцев, отсутствие значимых висцеральных изменений за период до ЛАГ, наличие телеангиэктазий, АЦА, изолированного снижения ДСЛ. Следует обратить внимание на существенное увеличение продолжительности жизни при своевременном назначении ЛАГ-специфической терапии.

Для оценки активности ССД на момент включения в исследование был использован метод G. Valentini [150], основные критерии которого представлены в таблице 25. Как изложено выше, структура различия параметров, входящих в критерии, соответствовала отличиям клинической картины. В группе ЛАГ-ССД было достоверно меньше пациентов с кожным счетом более 14, чаще встречались изменения кожи в виде отека (склередемы), а также чаще присутствовало ухудшение состояния сердечно-сосудистой системы. Суммарный индекс активности был незначительно больше в группе ЛАГ-ССД, однако различия не достоверны.

Таблица 25. Шкала активности и индекс тяжести ССД [150, 101]

Параметры	ССД (n=65)	ЛАГ-ССД (n=51)	p
Кожный счет >14	19 (29%)	3 (5,9%)	0,001
Склередема	9 (13,8%)	17 (33,3%)	0,008
Δ Кожа	1 (2%)	2 (3,9%)	нд
Дигитальные некрозы	12 (18,5%)	5 (9,8%)	нд
Δ Сосуды	1 (2%)	2 (3,9%)	нд
Артриты	3 (4,6%)	3 (5,9%)	нд
Снижение ДЗЛ	59 (91%)	50 (98,0%)	нд
Δ Сердце/легкие	12 (18%)	31 (60,8%)	0,0001
СОЭ >30	18 (28%)	13 (25,5%)	нд
Гипокомлементаemia	1 (1,5%)	0 (0%)	нд
Индекс активности ССД	2,2±1,3	2,6±1,5	нд
Индекс активности ≥3	24 (37%)	21 (41,2%)	нд
Индекс тяжести ССД	7,1±2,9	7,1±3,4	нд

Примечание: Δ — оценка прогрессирования основных клинических проявлений ССД.

Количество больных с активной ССД (индекс активности ≥ 3) в группах не различалось (41% в группе ЛАГ-ССД и 37% в группе ССД без ЛАГ). Индекс тяжести был практически одинаковым в исследуемых группах.

3.2.2. Системная склеродермия без поражения кожи

В наше исследование было включено 11 пациентов с достоверной ССД по критериям 2013 г., но без признаков каких-либо вариантов уплотнения кожи — у них отсутствовали отек пальцев кистей, индурация или атрофия кожи. В связи с тем, что данная клиническая форма ССД представляет практический и академический интерес, характеристика всех пациентов представлена в таблице 26.

Окончание таблицы 26

Номер	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Дигитальная ишемия:	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-
язвочки	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
рубчики											
Телеангиэктазии	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Капиллярско-пические изменения	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ЛАГ / ИЗЛ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Синдром Рейно	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ССД-специфическисеаутоа	+	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+
нтителя											
Суммарный балл	12	9	12	17	17	9	12	11	12	9	12
Гипотония	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
пищевода											
Аутоантитела	АЦА	Ro, RF	АЦА	АЦА, А-ДНК	АЦА, Ro	RNP-70, Ro	АЦА, dsDNA, АЦЦП	Sm, РНП	АЦА	RNP-70, dsDNA	АЦА, Ro, RF

Примечание: АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; А-ДНК — А-форма ДНК; РНП — рибонуклеопротеин; ПФС — пястно-фаланговые суставы.

Большинство больных имело длительный (более 5 лет) период изолированного синдрома Рейно, за исключением 1 пациентки, у которой заболевание манифестировало с признаков синдрома Шегрена (паротитов). У всех пациентов в течение продолжительного периода времени заболевание имело благоприятный хронический медленно прогрессирующий характер течения. У 7 из 11 пациентов диагноз ССД был заподозрен кардиологами, и эта клиническая гипотеза подтверждалась специалистами при иммунологическом обследовании (обнаружение в крови АНА). В качестве первого не-Рейно симптома у 3 пациентов выявлена гипотония пищевода, у 2 — дигитальные язвочки, у 2 — телеангиэктазии, у 1 пациентки заболевание манифестировало симптомами ЛАГ — одышкой. Ни у одного пациента не было типичных для ССД вариантов уплотнения кожи. Синдром Рейно разной степени выраженности отмечался в 100% случаев, однако дигитальные ишемические нарушения — язвочки, рубчики — имелись лишь у 3 (таблица 26).

Диагноз ССД в большинстве случаев верифицирован в связи с наличием капилляроскопических склеродермических изменений (у всех пациентов) и у 7 больных — склеродермических аутоантител (АЦА). У 4 пациентов выявлялись Ro-антитела, у 3 — anti-RNP-70. У 3 из 4 пациентов с Ro-антителами при обследовании выявлен синдром Шегрена, у 1 пациентки — исключен. У 1 пациента с anti-RNP-70 в анамнезе имелся миозит.

Необходимо отметить, что пограничный балл для достоверности диагноза — 9 — имелся у 3 больных с отсутствием АЦА, однако они набирали другие признаки ССД, делающие диагноз достоверным. Гипотония пищевода и связанные с ней симптомы встречались у подавляющего большинства (у 10 из 11). У 1 пациента из обсуждаемой группы диагностирован перекрестный синдром с ревматоидным артритом, в связи с чем имелись артриты, сгибательные контрактуры и деформации суставов, при иммунологическом исследовании помимо АЦА и anti-dsDNA выявлены антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Нами проведен сравнительный анализ анамнеза и клинических проявлений висцеральной и лимитированной формы ССД. Отмечается схожесть клинической картины, за исключением кожных проявлений. Необходимо отметить, что пациенты с висцеральной формой существенно моложе, чем с лимитированной ССД, у них меньшая длительность с первого не-Рейно симптома (105 ± 82 мес. в сравнении с 138 ± 85

мес., $p=0,17$), реже выявляются дигитальные ишемические нарушения (27% в сравнении с 47%), не развиваются сгибательные контрактуры, а также почти не встречаются симптомы нарушения эвакуации содержимого из желудка (таблица 27). Несмотря на наличие ЛАГ и немного более высокий ФК на момент установления диагноза ($3,0\pm 0,8$ в сравнении с $2,7\pm 0,8$), индекс тяжести ССД в группе пациентов с висцеральной формой ниже ($5,7\pm 2,7$), чем при лимитированной ($7,4\pm 3,6$), хотя различия недостоверны (таблица 27). Несколько большим было время до постановки диагноза ССД (163 ± 130 мес. в сравнении с 146 ± 127 мес.), однако ЛАГ диагностировалась быстрее ($33,0\pm 17,0$ мес. в сравнении с $40,0\pm 44,0$ мес.), различия недостоверны.

Необходимо отметить, что спектр аутоантител в этих группах существенно не различался: преобладали АЦА, антитела к топоизомеразе-1 выявлены только у 2 пациентов с лимитированной ССД (таблица 27).

Таблица 27. Различия висцеральной формы и других вариантов ССД

Параметры	Висцеральная форма (n=11)	Лимитированная форма (n=37)	p
Возраст, лет	45±10	54±12	0,02
Длительность с синдрома Рейно, мес.	190±122	196±119	нд
Длительность с не-Рейно симптома, мес.	105±82	138±85	0,17
Время установления диагноза от первого симптома, мес.	163±130	147±126	нд
Длительность с начала заболевания до ЛАГ, мес.	74,9±80,6	103,7±86,8	нд
ФК на момент установления диагноза ЛАГ	3,0±0,8	2,7±0,8	нд
Время установления диагноза ЛАГ от первого симптома, мес.	33,0±17,0	40,0±44,0	нд
ФК	3,1±0,8	2,6±0,9	нд
Длительность с первых симптомов ЛАГ, мес.	30,0±17,0	30,0±3,0	нд
Счет риска ЛАГ	10,7±3,6	10,3±3,3	нд
Синдром Рейно	100%	100%	
Дигитальные язвочки/рубчики	2/9	17/20	0,17
Остеолиз	2/9	8/29	нд
Кальциноз	3/8	9/28	нд
Телеангиэктазии	9/2	36/1	нд
Склеродактилия	0/11	20/17	0,0001
Кожный счет	0	3,6±2,3	0,0001
Сгибательные контрактуры	1/10	18/19	0,0001
Гипотония пищевода	9/2	37/0	нд
Нарушение эвакуации из желудка	1/10	14/23	0,06
АЦА	7/4	22/13	нд
Anti-Scl-70	0/11	2/32	нд
Индекс активности	2,5±1,4	2,4±1,4	нд
Индекс тяжести	5,7±2,7	7,4±3,6	0,15

При анализе времени до установления диагноза ССД от первого не-Рейно симптома во всей группе больных ССД выявлена тенденция к достоверности различий в зависимости от клинической формы по коже. Медиана в группе висцеральной ССД составила 48,5 (27,0; 88,0), лимитированной — 37,5 (12,5; 76,0), диффузной — 15,5 (5; 34) мес., $p < 0,08$.

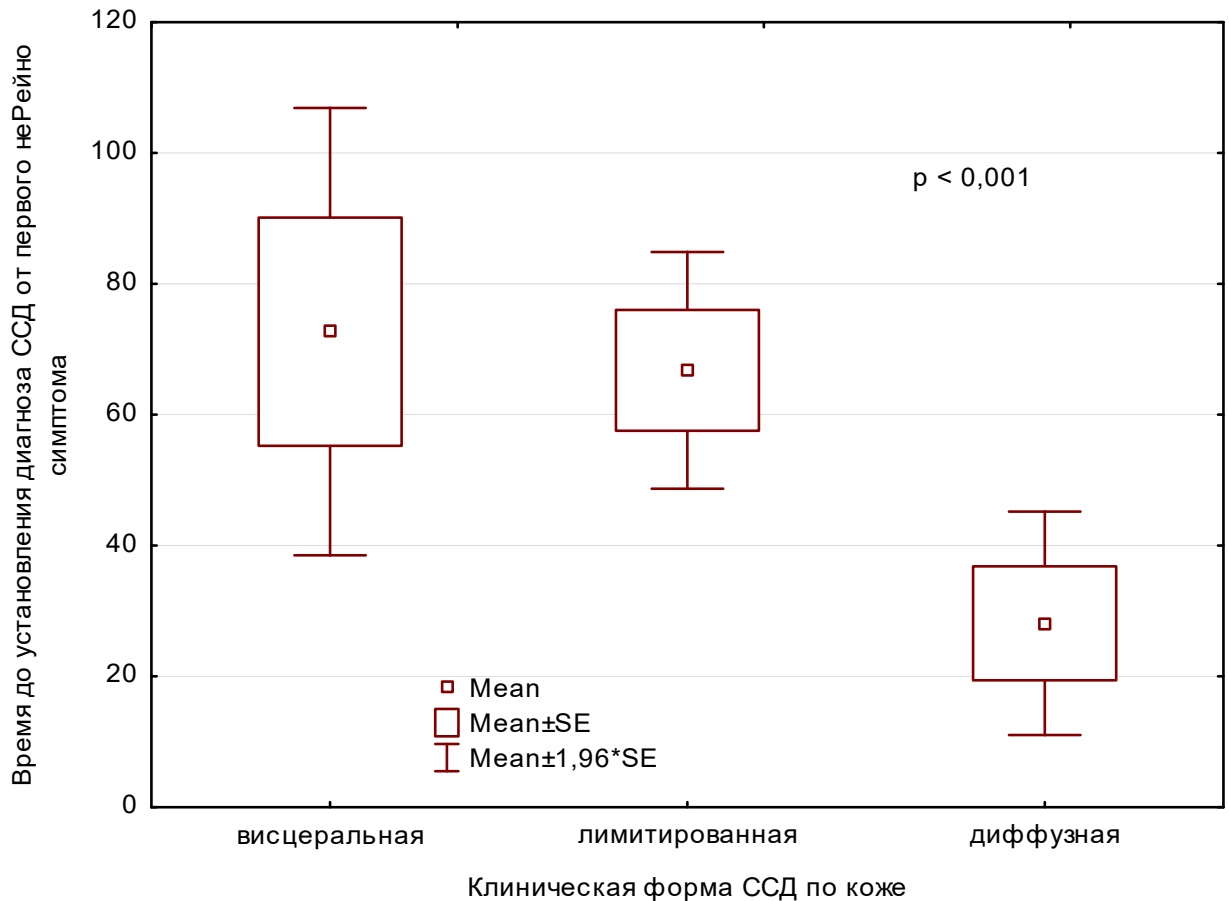


Рисунок 10. Время до установления диагноза у пациентов с висцеральной ССД в сравнении с другими клиническими формами ССД

Также был рассчитан средний ФК на момент установления диагноза ЛАГ: при проведении КПОС во время первой госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Выявлены достоверные различия между висцеральной и лимитированной формами ССД. Среднее значение ФК на момент постановки диагноза ЛАГ в группе больных с висцеральной ССД составило $3,1 \pm 0,8$, в группе пациентов с лимитированной ССД — $2,6 \pm 0,9$, различия достоверны ($p = 0,05$). У пациентов с диффузным поражением кожи ФК ЛАГ на момент ее диагностики не отличался от больных с лимитированной формой и составил $2,7 \pm 0,6$ ($p = 0,44$).

В качестве иллюстрации особенностей и течения висцеральной ССД приводим клинический пример.

Клинический пример № 4. Пациентка Р. 57 лет поступила в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с жалобами на изменение цвета пальцев кистей на холоде, одышку и ощущение учащенного сердцебиения при умеренной физической нагрузке, общую слабость.

Из анамнеза: с 2009 г. (с 52 лет) — проявления синдрома Рейно. С 2010 г. телеангиэктазии. В мае 2013 г. отметила появление одышки при физической нагрузке с постепенным нарастанием. По ЭхоКГ впервые выявлены признаки ЛГ (СДЛА— 33–36 мм рт. ст.). С ноября 2013 г. отмечается значительное прогрессирование одышки. В ходе проведенного обследования в поликлинике по месту жительства заподозрено СтЗСТ. В июне 2014 г. госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

При осмотре: синдром Рейно, телеангиэктазии (лицо, кисти), отека пальцев кистей и индурации кожи нет; в легких везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхательных движений — 16 в мин; тоны сердца приглушены, ритмичные, акцент 2-го тона на легочной артерии, АД — 130/80, ЧСС — 86 уд./мин; печень и селезенка не увеличены; периферических отеков/пастозности нет.

В анализах: Нв 147 г/л, СОЭ 10 мм/ч, уровень АЛТ, АСТ, ЩФ, γ -ГТП, билирубина, креатинина, мочевины в пределах нормы, МК 370 мкмоль/л, СРБ 4,3 мг/л, антинуклеарный фактор 1/640 centr, АЦА 272, в клиническом анализе мочи без патологии.

Капилляроскопически определялся поздний неактивный склеродермический тип. ЭхоКГ: дилатация правых отделов сердца (ПП 39×50 мм, ПЖ 40 мм), ствола (32 мм) и ветвей (25 мм) легочной артерии, клапаны не изменены, трикуспидальная регургитация II степени, TRV 5,26 м/с, СДЛА — 118 мм рт. ст., гидроперикард. КТ: мозаичная перфузия легких, дефектов контрастирования легочной артерии не выявлено, кардиомегалия, расширение ствола легочной артерии, жидкости в плевральных полостях и полости перикарда нет. ФВД: ФЖЕЛ — 109,5%, ДСЛ — 41,5%. Диагноз ЛАГ верифицирован по результатам КПОС: среднее ДПП 4, ДПЖ 93/4 (38), ДЛА 95/39 (60), ДЗЛА 12, СИ 2,6, ЛСС 873. Проведен 6-МТХ: 448 м, одышка по Боргу 5. Установлен II ФК ЛАГ. По жизненным показаниям в качестве ЛАГ-специфической терапии назначен силденафил 60 мг/сут, монотерапию которым пациентка получала по май 2016 г. В связи с подтвержденным данными КПОС

клиническим ухудшением в июне 2016 г. добавлен мацитантан 10 мг/сут с положительным эффектом. Таким образом, несмотря на отсутствие вовлечения в процесс кожи, диагноз ССД достоверен по критериям ACR-EULAR 2013 г. (12 баллов), достоверных признаков других СтЗСТ у пациентки выявлено не было.

Постановка диагноза ССД у пациентов с висцеральной формой крайне затруднительна из-за скудности клинических проявлений. Использование старых критериев не позволяет диагностировать ССД в данной группе. Зачастую верификация диагноза возможна только на стадии развернутого поражения внутренних органов, спустя годы и десятилетия после дебюта. Внедрение в клиническую практику критериев ACR-EULAR 2013 г. обеспечило диагностику ССД на ранних стадиях и в отсутствие классического поражения кожи благодаря тому, что в перечень учитываемых признаков вошли телеангиэктазии, ЛАГ, капилляроскопические изменения и ССД-специфические аутоантитела.

Поскольку диагноз висцеральной формы ССД подчас вызывает сложности и споры, нами проанализирована частота встречаемости критериальных признаков других СтЗСТ (СКВ и СЗСТ) (таблица 28 и 29).

Таблица 28. Встречаемость диагностических критериев СЗСТ у пациентов с висцеральной формой ССД

Номер	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Пациент	БВВ	БНВ	БНН	БВФ	БЕИ	ЗЕБ	МЕП	РЕЗ	РАМ	РВР	САБ
Возраст	47	49	64	54	37	41	53	32	56	30	41
Пол	м	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	м	ж
Клинические критерии СЗСТ*:											
Отек кистей	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
синовит	–	–	–	–	–	–	+	+	–	+	–
миозит	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–
синдром Рейно	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
акросклероз	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Серологические критерии СЗСТ*:											
антитела к U1 малого ядерного рибонуклео- протеина (+)	–	–	–	–	–	+	–	+	–	+	–
Соответствие критериям	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да	нет	нет	нет

*Примечание:** критерии по Alarcon-Segovia и Villareal; диагноз СЗСТ считается достоверным при наличии 3 клинических (с обязательным присутствием синовита или миозита) и серологического критериев.

Таблица 29. Встречаемость диагностических критериев СКВ у пациентов с висцеральной формой ССД

Номер	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Пациент	БВВ	БНВ	БНН	БВФ	БЕИ	ЗЕБ	МЕП	РЕЗ	РАМ	РВР	САБ
Возраст	47	49	64	54	37	41	53	32	56	30	41
Пол	м	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	м	ж
Критерии СКВ*:											
скуловая сыпь	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
дискоидная сыпь	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
фотосенсибилизация	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
язвы слизистой полости рта и/или носоглотки	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
артрит	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	—
серозиты	—	—	—	—	—	—	—	—	—	?	—
поражение почек	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
неврологические нарушения	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
гематологические нарушения	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
иммунологические нарушения	—	—	—	+	—	—	+	+	—	+	—
АНА (+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Соответствие критериям	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да	нет

*Примечание:** диагноз СКВ считается достоверным при наличии 4 из 11 критериев; ? — данные отсутствуют.

У 10 пациентов из 11 с висцеральной ССД не обнаружено достоверных диагностических критериев другого СтЗСТ. Один из пациентов имел критерии достоверного диагноза СЗСТ, и у 1 больного имелись критерии СКВ. Характерными для ССД признаками у них являлись ЛАГ, синдром Рейно и склеродермический тип капилляроскопических изменений. У первого пациента дополнительно имелись крупные телеангиэктазии на коже лица и передней поверхности грудной клетки, а у другого больного — типичные для ССД дигитальные рубчики. У обоих пациентов общим стало отсутствие склеродермических антител, а также достаточно молодой для ССД возраст — 30 и 32 года на момент установления диагноза ЛАГ.

У обоих пациентов отсутствовали характерные для СЗСТ тяжелые поражения мышц, а также интерстициальное поражение легких. У пациента с диагностическими признаками СКВ на момент включения в исследование отсутствовали

фотосенсибилизация, кожные и неврологические проявления, а также поражение почек. У обоих пациентов имелись иммунологические маркеры «второго» заболевания: СКВ — антитела к двуспиральной ДНК и СЗСТ — антитела к рибонуклеопротеину.

При последующем наблюдении оказалось, что течение ЛАГ у них имело злокачественный характер. Пациентка с признаками СЗСТ погибла от симптомов дыхательной недостаточности через 3 года от начала ЛАГ-специфической терапии, у второго пациента с признаками СКВ и стартом ЛАГ-специфической терапии во II ФК клиническое ухудшение наступило через 3,5 года от начала монотерапии. Как теперь хорошо известно, ЛАГ при СКВ и СЗСТ при сравнении носит относительно доброкачественный характер. Установление диагноза ССД у этих пациентов более целесообразно в терапевтическом, прогностическом и социальном аспектах.

Таким образом, нами выявлены особенности анамнестических данных, включая дебют заболевания, клинической картины, лабораторных и инструментальных методов обследования, которые позволят выделить пациентов с ЛАГ как уникальный фенотип ССД. Обнаруженные признаки свидетельствуют о влиянии ЛАГ на формирование гетерогенности ССД и представляют ценность не только в диагностическом аспекте, но также помогут определять терапевтическую тактику и прогноз заболевания.

3.3. Возможность использования диагностических критериев системной склеродермии у пациентов с легочной артериальной гипертензией при системной склеродермии

Своевременное установление диагноза основного заболевания имеет большое значение для ранней диагностики ЛАГ у больных ССД, ведь ранее назначение терапии существенным образом улучшает прогноз. Нами установлено, что диагноз ССД ставится практически через 10 лет от начала заболевания и подчас уже при наличии ЛАГ с выраженными признаками правожелудочковой недостаточности. Как уже обсуждалось (таблица 10), диагноз ССД у больных с развившейся ЛАГ ставится

значительно позже, чем при классическом варианте ССД (через 111 (62; 231) мес. в сравнении с 38 (16; 75) мес., различия достоверны, $p=0,00001$).

В связи с вышеизложенным, нами проанализированы диагностические возможности старых (1980 г.) и новых (2013 г.) диагностических (классификационных) критериев ССД.

Таблица 30. Диагностические критерии ССД в изучаемых группах

Параметры	ССД ($n=65$)	ЛАГ-ССД ($n=51$)	p
Достоверность диагноза ССД по критериям ACR:	49 (75,4%)	22 (43,1%)	0,0006
проксимальная склеродерма	21 (32,3%)	3 (5,9%)	0,004
склеродактилия	54 (83%)	22 (43,1%)	0,0001
дигитальные ишемические нарушения	32 (49,2%)	21 (41,2%)	нд
пневмофиброз	41 (63,0%)	0 (0%)	0,0001
Достоверность диагноза ССД по критериям ACR/EULAR 2013 г.:	65 (100%)	51 (100%)	нд
утолщение кожи выше пястно-фаланговых суставов	29 (44,6%)	(13,7%)	0,001
отек пальцев кистей	9 (13,8%)	18 (35,3%)	0,008
утолщение кожи дистальнее пястно-фаланговых суставов, но проксимальнее ПмФС	54 (83%)	2 (43,1%)	0,0001
дигитальные язвочки	21 (32,3%)	15 (29,4%)	нд
дигитальные рубчики	31 (47,7%)	22(43,1%)	нд
телеангиэктазии	34 (52,3%)	48 (94,1%)	0,0008
капилляроскопические изменения	62 (95,4%)	49 (96%)	нд
ЛАГ/ИЗЛ	38 (59%)	51 (100%)	0,0004
синдром Рейно	63 (96,9%)	51 (100%)	нд
ССД-специфические антитела	39 (60%)	35 (68,6%)	нд
Суммарный балл	17,4±6,5	16,9±5,3	нд

Как видно из таблицы 30, лишь 43% пациентов с ЛАГ-ССД отвечали старым диагностическим критериям заболевания, а в группе без ЛАГ этот показатель составил 75,4% (различия достоверны). Это различие обусловлено менее выраженным кожным синдромом и отсутствием интерстициального поражения легких в группе ЛАГ-ССД.

Иная ситуация складывается при отборе пациентов по критериям 2013 г. Все пациенты обеих групп имели достоверный диагноз ССД (суммарный балл больше 9), различия касались вовлечения кожи, наличия телеангиэктазий, а также

поражения легких, которое присутствовало у 100% пациентов с ЛАГ-ССД. Средний суммарный балл в обеих группах не различался и составил 17.

Для оценки чувствительности диагностических и классификационных критериев ССД среди больных с ЛАГ, помимо пациентов с ЛАГ-ССД, оценивались группы больных с ИЛГ, а также другими вариантами ЛАГ при СтЗСТ. С этой целью нами выделена группа пациентов с ЛАГ-СКВ и ЛАГ-СЗСТ, включенных в регистр ЛАГ, общая характеристика которых представлена в таблице 31. Суммарно чувствительность критериев ССД оценивалась среди 116 пациентов с различными вариантами ЛАГ.

Таблица 31. Общая характеристика групп пациентов для оценки чувствительности и специфичности критериев ССД 2013 г.

Параметры	ИЛГ (n=52)	ЛАГ-ССД (n=51)	ЛАГ-СКВ (n=6)	ЛАГ-СЗСТ (n=7)
Возраст, лет	37,9±10,5	51,7±12,0	30,8±3,8	34,6±11,9
Пол: мужской/женский	8/44	6/45	0/6	1/6
6-МТХ, м	376±101	324±153	449±112	377±132
Одышка по Боргу	3,3±1,5	4,2±2,3	3,3±1,4	3,7±1,6
ФК на момент диагноза:				
I	3 (6%)	3 (6%)	3 (50%)	5 (%)
II	19 (36%)	14 (27%)	3 (50%)	1 (%)
III	27 (52%)	26 (51%)	0 (0%)	1 (%)
IV	3 (6%)	8 (16%)	0 (0%)	0 (0%)
ФК средний (суммарный)	2,6±0,7	2,7±0,9	2,5±0,5	2,4±0,8
ХСН:				
I	12 (23%)	5 (10%)	2 (33%)	2 (28,6%)
II	27 (52%)	22 (43%)	4 (67%)	3 (42,8%)
III	11 (21%)	21 (41%)	0 (0%)	2 (28,6%)
IV	2 (4%)	3 (6%)	0 (0%)	0 (%)
Дыхательная недостаточность:				
1	0	6 (12%)	1 (20%)	3 (42,9%)
2	51 (98%)	38 (74%)	5 (80%)	3 (42,9%)
3	1 (2%)	7 (14%)	0 (0%)	1 (14,2%)
СрДЛА, мм рт. ст.	57,5±15,3	48,9±11,8	49,5±8,9	44,0±13,2
ДЗЛА, мм рт. ст.	6,1±2,8	8,7±3,7	5,5±1,2	5,8±2,1
ЛСС, ед. Вуда	15,22±7,58	10,9±5,9	9,79±2,4	6,84±2,09

Нами проанализирована встречаемость диагностических признаков ССД по критериям 1980 и 2013 гг. у пациентов этих групп (таблица 32).

Таблица 32. Встречаемость диагностических критериев ССД у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СтЗСТ

Параметры	ЛАГ-ССД (n=51)	ЛАГ-СЗСТ (n=7)	ЛАГ-СКВ (n=6)	ИЛГ (n=52)
Достоверность диагноза ССД по критериям ACR:	22 (43%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
проксимальная склеродерма	5 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
склеродактилия	35 (69%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
дигитальные ишемические нарушения	21 (41%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
пневмофиброз	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Достоверность диагноза ССД по критериям ACR/EULAR 2013 г.:	51 (100%)	1 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)
утолщение кожи выше ПмФС	8 (16%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
отек пальцев кистей	17 (33%)	4 (57,1%)	0 (0%)	0 (0%)
утолщение кожи дистальнее пястно-фаланговых суставов	22 (43%)	1 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)
дигитальные язвочки	15 (29%)	1 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)
дигитальные рубчики	21 (41%)	1 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)
телеангиэктазии	45 (88%)	1 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)
капилляроскопические изменения	51 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ЛАГ/ИЗЛ	51 (100%)	7 (100%)	6 (100%)	0 (0%)
синдром Рейно	49 (96%)	7 (100%)	2(33,3%)	0 (0%)
склеродермоспецифические антитела	35 (69%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Суммарный балл	16,8±6,0	7,0±1,2	4,3±1,9	0 (0%)

Нужно отметить, что диагностические критерии 1980 г. не были выявлены ни у одного пациента с ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-СКВ и ИЛГ. Что касается критериев 2013 г., наиболее часто диагностические признаки ССД выявлялись у пациентов с СЗСТ. Так, синдром Рейно имелся у всех пациентов, у половины присутствовал отек пальцев. Реже выявлялись утолщение кожи дистальнее ПмФС, 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.

Поскольку критерием включения в исследования стали классификационные критерии 2013 г., изучать их специфичность в представленных группах представляется некорректным. 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%. Необходимо подчеркнуть, что в группах ИЛГ, ЛАГ-СКВ и ЛАГ-СЗСТ обнаружен только 1 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.

3.4. Математический анализ и моделирование фенотипов легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией

3.4.1. Фенотип системной склеродермии, ассоциированный с легочной артериальной гипертензией

Для выявления признаков, ассоциированных с ЛАГ-ССД, нами проведен расчет ОШ методом логистической регрессии в группе пациентов с ЛАГ-ССД в сравнении с ССД без ЛАГ. В анализ включены показатели, перечисленные в разделе «Материалы и методы исследования». Нами обнаружено 32 проявления ССД, статистически ассоциирующиеся с наличием ЛАГ-ССД, результаты представлены в таблице 33.

В целях выявления особенностей заболевания, выраженных количественными показателями, для определения критических их значений (точек разделения) был использован ROC-анализ, результаты которого (ROC-кривые) представлены на рисунке 11. Ими оказались 8 показателей: длительность заболевания, длительность изолированного синдрома Рейно, длительность болезни до поражения кожи, кожный счет, уровень МК, ФЖЕЛ, ДСЛ, ФЖЕЛ/ДСЛ, параметры характеристических кривых которых представлены в таблице 33.

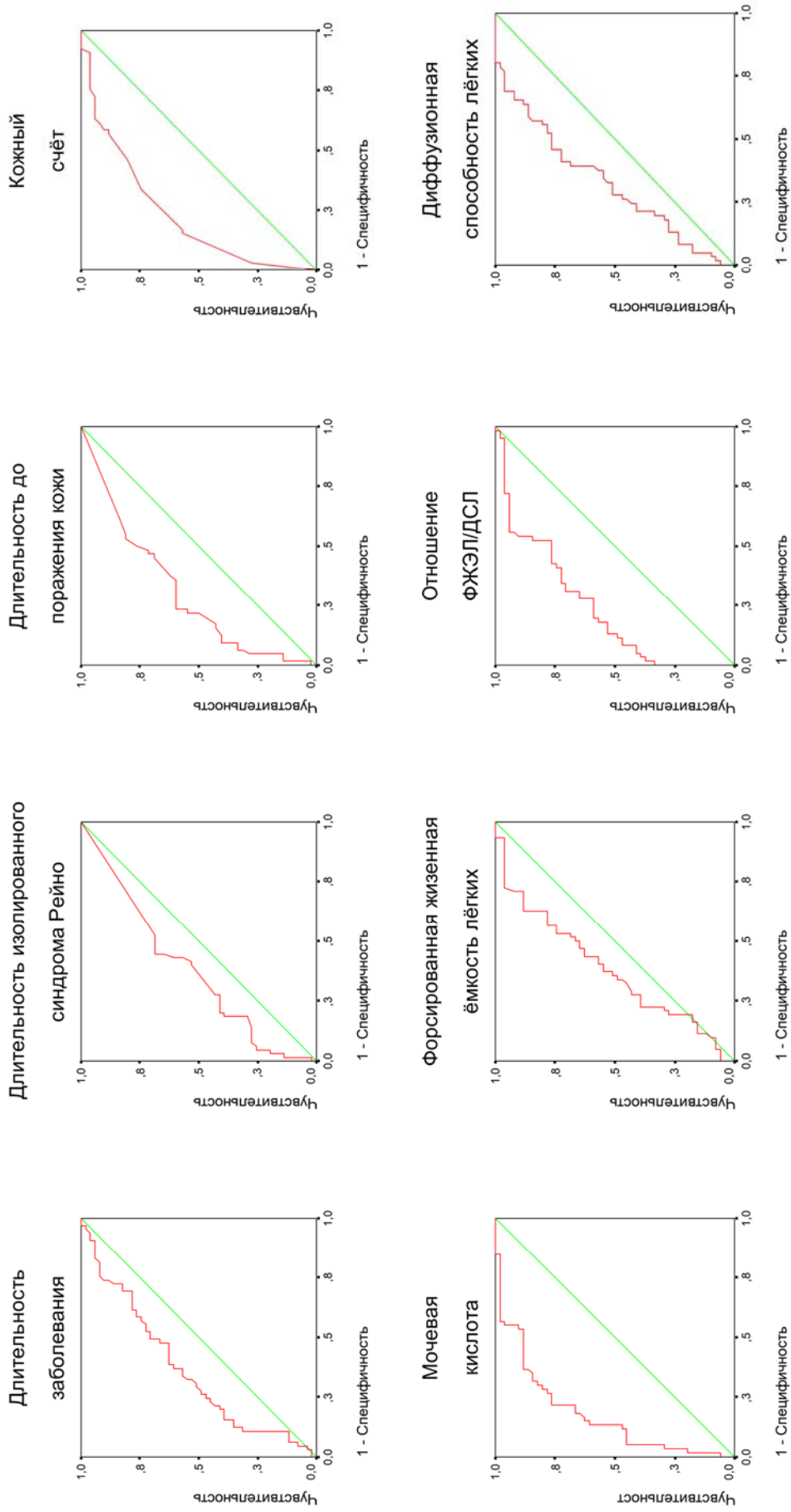


Рисунок 11. Характеристические кривые количественных ССД-признаков, ассоциированных с ЛАГ

Таблица 33. Параметры характеристических кривых, представленных на рисунке 11

Параметр	Площадь под кривой	<i>p</i>	95% ДИ	Точка разделения	Чувствительность	Специфичность
Длительность заболевания	0,641	0,009	0,539–0,743	134,5	62,7	61,5
Длительность изолированного синдрома Рейно	0,621	0,025	0,518–0,725	5,5	60,8	56,9
Длительность до поражения кожи	0,698	0,001	0,594–0,802	14	61,9	62,5
Кожный счет	0,774	0,0001	0,688–0,860	4,5	74,5	67,2
МК	0,827	0,0001	0,751–0,903	339,7	76,5	73,3
ФЖЕЛ	0,620	0,028	0,518–0,723	95	57,0	59,7
ФЖЕЛ/ДСЛ	0,770	0,0001	0,682–0,858	1,8	61,0	62,1
ДСЛ	0,679	0,001	0,582–0,777	55	67,0	60,7

Помимо показателей, ассоциированных с наличием ЛАГ, в таблице 33 представлены проявления/симптомы ССД, ассоциация с которыми в нашем исследовании не была выявлена. Это связано с дискутабельностью некоторых позиций, нашедших отражение в специальной литературе, посвященной этой проблеме. Обнаружено, что анамнестические данные имеют большое значение в формировании 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. Более явное их влияние доказывается при бинарном анализе, когда группы делились с учетом точек разделения, полученных при ROC-анализе. С увеличением длительности заболевания увеличивалось ОШ наличия фенотипа ЛАГ-ССД. При длительности более 10 лет этот показатель составил 2,267, более 12 лет — 2,648. Длительность изолированного синдрома Рейно более 6 мес. увеличивало вероятность наличия фенотипа ЛАГ-ССД с ОШ=2,226.

В нашем исследовании кожный синдром, ассоциированный с ЛАГ-ССД, имеет лимитированный, слабо выраженный или даже вовсе отсутствует. Несколько параметров, характеризующих кожный синдром — длительность заболевания до поражения кожи, 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. Помимо анамнестических данных, различия обнаружены и в выраженности/стадии

кожного синдрома. Для ЛАГ-ССД наиболее характерно минимальное кожное поражение, не ассоциирующееся с индурацией, — отек и атрофия. Индуративные и распространенные изменения — склеродактилия и проксимальная склеродермия — более часто ассоциируются с ССД без ЛАГ. 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% (таблица 34).

Как показывает анализ количественного показателя кожного счета, с его увеличением вероятность наличия ЛАГ снижается только на 15%, однако при включении в статистику точки разделения 4,5 (округлена до 5) шанс снижается до 80%. В анализ нами были включены показатели, характеризующие степень выраженности синдрома Рейно. Изучались такие признаки, как наличие дигитальных ишемических нарушений на момент включения пациента в исследование, начиная от минимальной их выраженности (рубчики) до тяжелых стадий (некроз, гангрена). Также анализировались их активность и наличие в анамнезе с учетом времени развития от начала заболевания.

Полученные результаты подтверждают различия, установленные нами ранее (параграф 3.2). Не выявлено никаких ассоциаций периферических сосудистых нарушений с ЛАГ при ССД (таблица 34). Также не было обнаружено ассоциаций с другими классическими признаками ССД, такими как остеолит, кальциноз, гиперпигментация кожи, «кисет» вокруг рта, артриты, проксимальная мышечная слабость, гипотония пищевода, синдром мальабсорбции (таблица 34).

Таблица 34. Проявления ССД, ассоциирующиеся с наличием ЛАГ

Признак	ОШ	ДИ	p	Чувствительность, %	Специфичность, %
Длительность болезни, мес.	1,003	1,000-1,007	0,020	83	39
Длительность болезни более 10 лет	2,267	1,024-5,016	0,0382	67	52
Длительность болезни более 12 лет	2,648	1,235-5,679	0,0103	63	61
Длительность изолированного синдрома Рейно	1,007	1,001-1,013	0,006	92	27
Длительность изолированного синдрома Рейно более 6 мес.	2,226	1,042-4,753	0,034	57	63
Длительность заболевания до поражения кожи	1,009	1,003-1,016	0,0007	94	34
Длительность заболевания до поражения кожи больше 14 мес.	3,839	1,740-8,474	0,0005	62	71

Продолжение таблицы 34

Признак	ОШ	ДИ	p	Чувствительность, %	Специфичность, %
Поражение кожи в начале заболевания	0,138	0,051-0,372	0,0001	92	33
Клиническая форма в начале заболевания (висцеральная → лимитированная → диффузная)	0,442	0,235-0,829	0,0056	92	22
Дигитальные рубчики, язвы	–	–	0,387	–	–
Активные язвы	–	–	0,183	–	–
Дигитальные язвы в анамнезе	–	–	0,982	–	–
Время возникновения дигитальных язв	–	–	0,538	–	–
Дигитальные некрозы и гангрена в анамнезе	–	–	0,213	–	–
Уменьшение объема дистальных фаланг	–	–	0,377	–	–
Остеолиз	–	–	0,309	–	–
Кальциноз	–	–	0,954	–	–
Ампутации	–	–	0,585	–	–
Гиперпигментация	–	–	0,793	–	–
Телеангиэктазии	13,714	3,809-41,383	0,0001	72	63
Отек пальцев	3,393	1,354-8,505	0,0066	86	35
Склеродактилия	0,155	0,065-0,366	0,0001	83	57
Проксимальная склеродермия	0,079	0,017-0,366	0,0001	34	96
Атрофия кожи пальцев	5,217	1,564-17,398	0,0031	94	25
Уменьшение ротовой апертуры	–	–	0,237	–	–
Кожный счет	0,843	0,771-0,923	0,0001	66	75
Кожный счет больше 5	0,209	0,088-0,491	0,0001	54	80
Артриты	–	–	0,761	–	–
Сгибательные контрактуры пальцев кистей	0,208	0,091-0,472	0,0001	78	57
Мышечная слабость	–	–	0,144	–	–
Гипотония пищевода	–	–	0,585	–	–
Нарушение эвакуации содержимого из желудка	10,333	2,786-38,322	0,0001	95	33
Кишечный синдром (мальабсорбция)	–	–	0,951	–	–
Билиарный цирроз	–	–	0,854	–	–
Похудание	–	–	0,528	–	–
Общая слабость	7,803	3,031-20,088	0,0001	55	86
ЧСС (тахикардия)	1,041	1,009-1,073	0,0066	82	35
Клиническая форма (по коже)(без кожи → лимитированное → диффузное)	0,166	0,063-0,435	0,0001	97	22
Вариант течения (хроническое → подострое → острое)	0,224	0,099-0,508	0,0001	52	84
МК	1,008	1,005-1,012	0,0001	85	61
МК больше 340 мкмоль/л	7,714	3,261-18,248	0,0001	76	71
Антядерные антитела суммарные	1,132	1,004-1,275	0,0353	81	33

Окончание таблицы 34

Признак	ОШ	ДИ	p	Чувствительность, %	Специфичность, %
АЦА	15,213	5,382-42,998	0,0001	90	63
Антитела к топоизомеразе-1	0,046	0,009-0,212	0,0001	49	96
Антитела к рибонуклеопротеину	–	–	0,530	–	–
Увеличение ФЖЕЛ	1,025	1,003-1,046	0,0172	39	76
ФЖЕЛ больше 95%	–	–	0,122	–	–
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	0,0001	84	53
Увеличение ФЖЕЛ/ДСЛ более 1,8	4,359	1,946-9,766	0,0001	72	63
Капилляроскопия (ранний → поздний)	–	–	0,420	–	–
Капилляроскопия (неактивный → активный)	–	–	0,397	–	–

Примечание: серым цветом выделены признаки, ассоциативная связь с которыми не была установлена.

Единственный феномен, включенный в так называемый CREST-синдром, — телеангиэктазии — имеет высокую степень прогнозирования наличия ЛАГ, увеличивая вероятность 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. Наличие сгибательных контрактур, ассоциирующихся с диффузным, быстро прогрессирующим вариантом ССД, снижает шанс обнаружения ЛАГ на 80%. Общая слабость, наоборот, увеличивает вероятность развития ЛАГ-ССД в 7,803 раза, являясь начальным признаком ее развития. 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 (таблица 34). Было обнаружено, что некоторые лабораторные показатели также могут быть ассоциированы с наличием ЛАГ у пациентов с ССД. МК, особенно ее уровень, превышающий нормальный (более 340 мкмоль/л), ассоциируются с наличием ЛАГ. Большое значение в формировании ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД играет спектр АНА. В нашем анализе установлено, что АЦА в большей степени ассоциированы с ЛАГ, в то время как антитела к топоизомеразе-1 снижают вероятность ее обнаружения (таблица 34).

Как уже освещалось в главе 3.2, с ЛАГ ассоциируются некоторые показатели функциональных легочных тестов. В первую очередь для ЛАГ-ССД более характерно наличие нормальных показателей ФЖЕЛ: ее увеличение может ассоциироваться с

этим фенотипом. Более значимые результаты получены при анализе ДСЛ, а также отношения ФЖЕЛ к ДСЛ. Снижение ДСЛ менее 55%, а также увеличение ФЖЕЛ/ДСЛ повышают шанс наличия ЛАГ в 3,372 и 7,76 раза. Помимо легочных тестов в анализ были включены капилляроскопические изменения, обнаруживаемые у пациентов с ССД. Анализировались типы изменений как в целом, так и в зависимости от времени (ранний/поздний) и активности (неактивный/активный). Не было обнаружено никаких взаимосвязей капилляроскопических изменений с наличием или отсутствием ЛАГ у пациентов с ССД.

В наш анализ не включены признаки, которые прямым образом касаются всех вариантов ЛАГ — эхокардиографические изменения, уровень биомаркеров (NT-proBNP), а также показатели центральной гемодинамики, поскольку они и так являются признаками ЛАГ независимо от ее генеза. Наиболее значимые признаки ССД в зависимости от прямого или обратного влияния на шанс обнаружения ЛАГ у больных ССД представлены на рисунке 12.

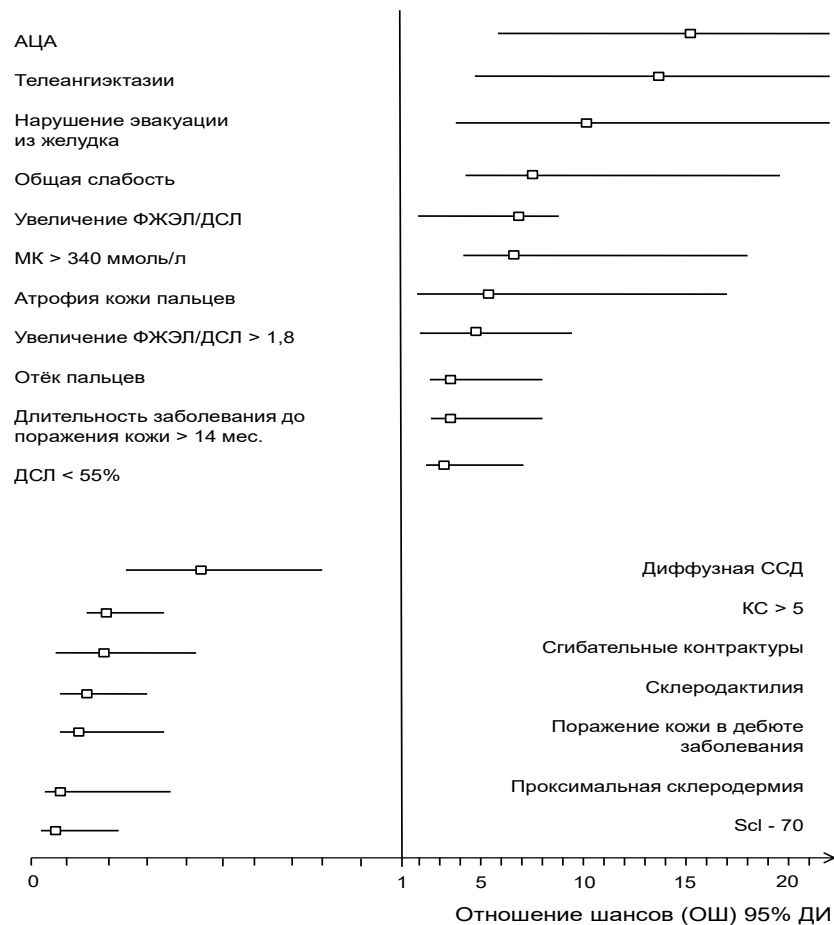


Рисунок 12. Факторы, ассоциирующиеся с ЛАГ при ССД

3.4.2. Фенотип легочной артериальной гипертензии, ассоциированный с системной склеродермией

С целью обнаружения особенностей течения ЛАГ у больных ССД нами проведен расчет ОШ методом логистической регрессии в группах пациентов с ЛАГ-ССД в сравнении с группой ИЛГ. В анализ были включены показатели, перечисленные в разделе «Материалы и методы исследования». Нами было обнаружено 29 проявлений ЛАГ, статистически подтвердивших свое значение при ЛАГ-ССД, результаты представлены в таблице 36.

Для выявления особенностей заболевания, выраженных количественными показателями, и определения их критических значений (точек разделения) был использован ROC-анализ, результаты которого (ROC-кривые) представлены на рисунке 13. Анализ обнаружил 12 показателей: возраст на момент включения в исследование, ДСЛ, ФЖЕЛ/ДСЛ, уровень гемоглобина и МК, СОЭ, СРБ, систолическое ДПЖ, диастолическое ДПЖ, среднее ДПЖ, СрДЛА, ЛСС, параметры характеристических кривых которых представлены в таблице 35. Помимо показателей, явившихся особенностями ЛАГ при ССД, в таблице 36 представлены проявления/симптомы ССД, ассоциация с которыми в нашем исследовании не была выявлена. Это сделано с целью объективизации полученных данных и оценки основных клинических признаков, типичных для всех вариантов ЛАГ.

Обнаружено, что возраст начала заболевания является одной из основных особенностей клинического фенотипа ЛАГ-ССД. С его увеличением возрастает вероятность наличия ССД у пациента с ЛАГ. Более явное влияние возраста выявлено при бинарном анализе, когда группы формировались 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, однако нами обнаружены некоторые особенности. При одинаковой частоте и выраженности одышки, отеков, асцита, гидроторакса у пациентов с ЛАГ-ССД чаще выявляется гидроперикард и существенно реже встречаются обмороки.

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. Гепатомегалия также чаще выявляется у пациентов с ЛАГ-ССД (ОШ=2,289; таблица 36).

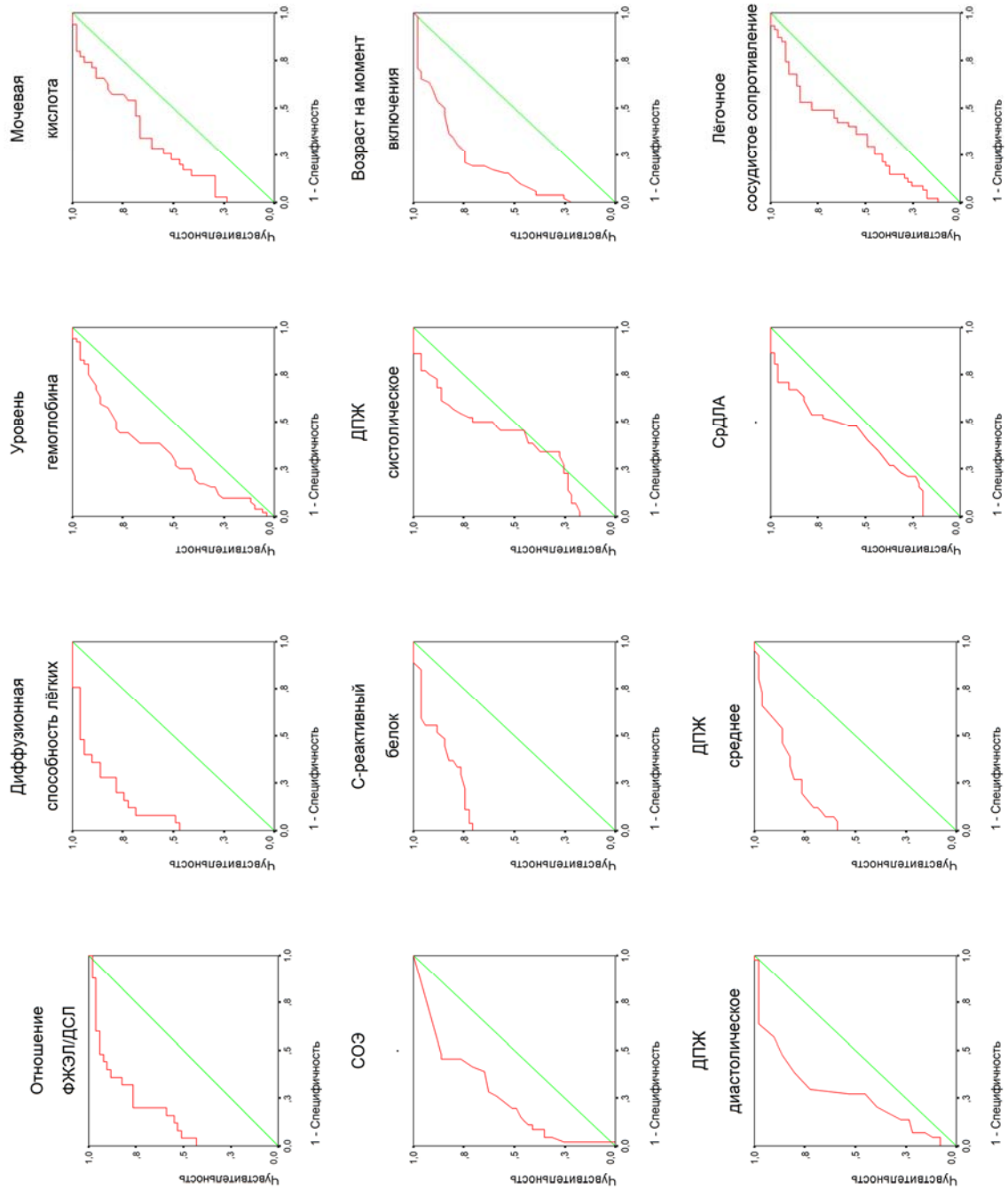


Рисунок 13. Характеристические кривые количественных ЛАГ-признаков, ассоциированных с ССД

Таблица 35. Параметры характеристических кривых, представленных на рисунке 13

Параметр	Площадь под кривой	p	95% ДИ	Точка разделения	Чувствительность	Специфичность
Возраст на момент включения	0,807	0,0001	0,724-0,891	44,5	74,5	73,1
ФЖЕЛ/ДСЛ	0,837	0,0001	0,745-0,929	1,7	74,5	80,0
ДСЛ	0,877	0,0001	0,799-0,955	59,05	78,4	76,0
Уровень гемоглобина	0,669	0,003	0,565-0,774	146	66,7	61,5
МК	0,698	0,002	0,588-0,808	387	66,7	65,7
СОЭ	0,741	0,0001	0,642-0,839	6,5	64,5	60,3
СРБ	0,866	0,0001	0,788-0,943	1,95	74,5	77,8
Систолическое ДПЖ	0,606	0,076	0,490-0,722	79,5	56,9	54,5
Диастолическое ДПЖ	0,734	0,0001	0,630-0,839	4,5	72,5	70,5
Среднее ДПЖ	0,855	0,0001	0,779-0,931	15,5	76,5	73,2
СрДЛА	0,627	0,027	0,519-0,734	52,5	64,7	57,4
ЛСС	0,663	0,005	0,556-0,770	969	64,7	57,4

Существенные особенности выявляются и при сравнении частоты коморбидных состояний. Их наличие может оказать влияние на течение заболевания и в конечном счете на его прогноз. 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 (таблица 36).

Статистический анализ показал, что анемия с одинаковой частотой обнаруживалась в исследуемых группах, однако уровень гемоглобина достоверно различался. 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 также в большей степени связаны с ССД. Увеличение СОЭ >7 мм/ч, а также СРБ >2 мг/л повышают шанс диагностики ССД у пациента с ЛАГ в 2,619 и 12,861 раза соответственно.

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.

Нами также обнаружены существенные различия в показателях центральной гемодинамики изучаемых групп, что уже обсуждалось в главе 3.1. Увеличение показателей систолического ДПЖ в большей степени ассоциируется с наличием ИЛГ, однако убедительных доказательств этой гипотезы при бинарном исследовании не получено (таблица 36).

Таблица 36. Проявления ЛАГ, ассоциирующиеся с наличием ЛАГ-ССД

Признак	ОШ	ДИ	<i>p</i>	Чувстви- тельность, %	Специ- фичность, %
Возраст	1,111	1,063–1,161	0,0001	73	75
Возраст старше 45 лет	9,744	3,912–24,267	0,0001	77	75
Одышка	–	–	0,234	–	–
Отеки	–	–	0,910	–	–
Асцит	–	–	0,972	–	–
Гидроторакс	–	–	0,231	–	–
Гидроперикард	2,299	1,029–5,137	0,0377	65	55
Синкопе	0,295	0,096–0,905	0,0226	27	90
Кровохарканье	–	–	0,565	–	–
Боль в грудной клетке	–	–	0,297	–	–
Головокружение	–	–	0,331	–	–
Сердцебиение	–	–	0,441	–	–
Акцент 2-го тона на легочной артерии	–	–	0,984	–	–
Застойная почка	–	–	0,483	–	–
Гепатомегалия	2,289	1,028–5,098	0,0380	63	57
Похудание	–	–	0,183	–	–
Общая слабость	–	–	0,283	–	–
Инфекции	19,297	2,368–157,229	0,0001	98	27
Анемия	–	–	0,484	–	–
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

Признак	ОШ	ДИ	p	Чувстви- тельность, %	Специ- фичность, %
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	0,0001	81	75
Снижение ДСЛ	1,148	1,069–1,232	0,0001	90	64
ДСЛ <60%	13,821	4,276–44,678	0,0001	72	84
ФЖЕЛ/ДСЛ	21,247	3,741–120,671	0,0001	56	90
ФЖЕЛ/ДСЛ >1,7	13,0	3,939–42,899	0,0001	80	76
Систолическое ДПЖ	0,977	0,958–0,997	0,0146	48	73
Систолическое ДПЖ >80 мм рт. ст.	–	–	0,192	–	–
ДПЖ _{ср}	1,173	1,097–1,256	0,0001	80	76
Среднее ДПЖ >15,5мм рт. ст.	8,864	3,396–23,137	0,0001	73	76
Диастолическое ДПЖ	1,141	1,057–1,232	0,0001	61	80
Диастолическое 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

Примечание: серым цветом выделены признаки, ассоциативная связь с которыми не была установлена.

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 с ЛАГ-ССД является такой диагностический признак ЛАГ, как СрДЛА. При ССД крайне редко наблюдается его существенное повышение. 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%.

В наш анализ не были включены признаки, которые обнаруживаются при ЭхоКГ, поскольку мы не проводили подобный анализ у пациентов с ССД без ЛАГ,

так как этот вопрос является темой отдельного обсуждения. Наиболее значимые признаки ЛАГ в зависимости от наличия ССД представлены на рисунке 14.

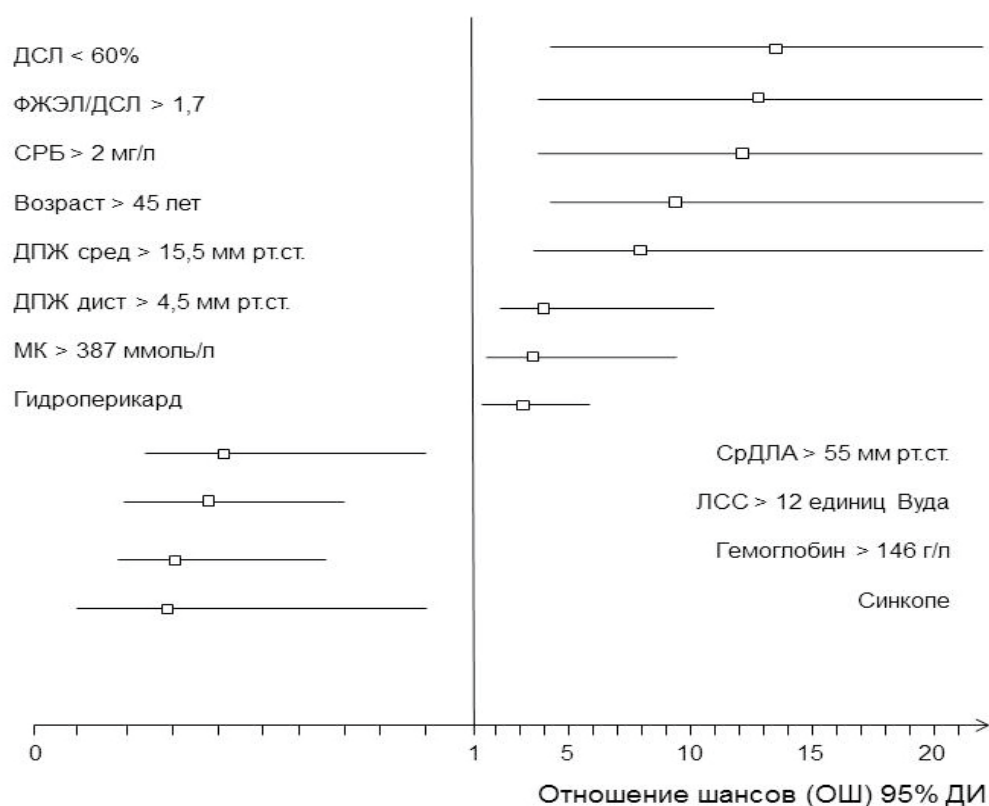


Рисунок 14. Факторы, ассоциирующиеся с ЛАГ-ССД

3.4.3. Клинические переменные, прогнозирующие наличие легочной артериальной гипертензии при системной склеродермии и системной склеродермии при легочной артериальной гипертензии

При помощи многовариантной логистической регрессии нами созданы прогностические модели для выявления ЛАГ-специфического фенотипа ССД. Для ССД мы создали модель с 6 клиническими переменными для выявления пациентов с возможной ЛАГ (таблица 37). Наличие телеангиэктазий обуславливало 15,5-кратное, симптомов нарушения эвакуации содержимого из желудка — 13,7-кратное, 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 (таблица 38).

Таблица 37. Прогностическая модель выявления 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 340 мкмоль/л	8,081	1,684–38,775	0,008
Anti-Scl-70	0,017	0,001–0,374	0,008

Таблица 38. Характеристика прогностической модели выявления ЛАГ-ассоциированного фенотипа при ССД

Характеристика	%
Чувствительность	89
Специфичность	87
Точность	88
Прогностичность положительного результата	87
Прогностичность отрицательного результата	89

В статистические расчеты для создания модели было включено 102 пациента, из которых у 40 был истинно положительный результат, у 50 — истинно отрицательный результат. Ложноположительный результат оказался в 6 и ложноотрицательный результат — в 6 случаях.

Таким образом, точность данной модели составила 89%, прогностичность положительного результата — 87% и прогностичность отрицательного результата — 89% (таблица 38). Обнаружение всех 5 признаков и отсутствие 1 у пациента с ССД увеличивает вероятность диагностирования ЛАГ в 7 раз (ОШ 6,845 (3,228; 14,515)).

Для ЛАГ мы создали модель с 3 клиническими переменными для выявления пациентов с возможной ССД (таблица 39). 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 92% чувствительность и 84% специфичность (таблица 40).

Таблица 39. Прогностическая модель выявления 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 >387 мкмоль/л	7,466	1,478–37,715	0,013

Таблица 40. Характеристика прогностической модели выявления ССД-ассоциированного фенотипа при ЛАГ

Характеристика	%
Чувствительность	92
Специфичность	84
Точность	87
Прогностичность положительного результата	92
Прогностичность отрицательного результата	80

В статистические расчеты для создания модели было включено 65 пациентов, из которых у 43 был истинно положительный, у 23 — истинно отрицательный результат. Ложноположительный результат оказался в 2, а ложноотрицательный результат — в 8 случаях.

Таким образом, точность данной модели составила 89%, прогностичность положительного результата 87% и прогностичность отрицательного результата 89%. Обнаружение всех 3 признаков у пациента с ЛАГ увеличивает вероятность диагностирования ССД почти в 17 раз (ОШ 16,694 (4,239; 65,734)).

Использование математических методов на нашей группе пациентов позволило выявить факторы, ассоциирующиеся с вероятностью обнаружения ЛАГ при ССД и ССД в группе больных с ЛАГ. Создание математических моделей и их применение позволит с высокой точностью проводить дифференциацию ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наше исследование является первой отечественной работой, сопоставившей клинические данные пациентов с ЛАГ-ССД и ИЛГ и сравнившей их выживаемость. Хотя ЛАГ считается ведущей причиной смерти у пациентов с ССД, в специальной литературе мы обнаружили только три исследования клинических данных, гемодинамики, функции правых и левых отделов сердца и выживаемости этих групп, из которых только одно проведено на базе регистра [50, 33, 38].

Ряд работ, посвященных применению ЛАГ-специфических лекарственных препаратов (аналоги простациклина, антагонисты эндотелиновых рецепторов и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа), показал улучшение выживаемости и/или функционального статуса [84, 124]. В этих исследованиях изучались исходы ЛАГ, при этом пациенты с ЛАГ-ССД имели худший прогноз, чем пациенты с ИЛГ [124, 82]. Причина этого различия остается до сих пор неясной, но может быть обусловлена тяжестью заболевания, микрососудистым поражением ПЖ и сопутствующим заболеванием левых отделов сердца.

Исходные гемодинамические параметры в изучаемых подгруппах продемонстрировали, что пациенты имеют аналогичное снижение сердечной функции несмотря на более низкое СрДЛА у больных ССД. Этот феномен при сходных анатомических изменениях правых отделов сердца в обеих группах позволяет заключить, что у пациентов с ЛАГ-ССД снижена способность к ремоделированию правых отделов сердца при увеличении ЛСС. Эта дезадаптация, механизмы которой пока не объяснены, может отчасти быть результатом воспаления и фиброза, на что указывают результаты эндомиокардиальных биопсий у пациентов с ССД [47], значительно различающихся при ИЛГ и субклиническом атеросклерозе. При терминальной ЛАГ СрДЛА может уменьшиться вследствие снижения СВ [32]. Это позволяет предположить, что более низкое СрДЛА у пациентов с ЛАГ-ССД связано с более тяжелой правожелудочковой дисфункцией

по сравнению с пациентами с ИЛГ. Однако в нашем исследовании не наблюдалось ожидаемого снижения СВ у пациентов с ССД по сравнению с ИЛГ. Кроме того, не было выявлено различий ФК в исследуемых группах, что подразумевает также отсутствие различий в тяжести заболевания. Это косвенно подтверждается результатами 6-МТХ, не показавшими существенных различий в пройденной дистанции, хотя различия индекса Борга приближались к статистически значимым. Необходимо учитывать, что пациенты с ЛАГ-ССД были на 15 лет старше пациентов с ИЛГ. История развития заболевания практически не различалась в исследуемых группах, исключение составляют обмороки как первый симптом ЛАГ у больных ИЛГ.

Интересным представляется также и отсутствие принципиальных особенностей клинической картины на момент верификации диагноза, что происходило на 10 мес. позже у пациентов с ИЛГ. Лишь достоверное увеличение частоты выявления выпота в полости перикарда и предшествующая потеря массы тела были характерны для ЛАГ-ССД.

Известно, что наличие выпота в полости перикарда у больных ЛАГ обусловлено повышением ДПП [65, 102, 105]. В исследовании А. Hinderliter и соавторов [65] присутствие перикардального выпота было предиктором высокой смертности у пациентов с ИЛГ. М. Fisher и соавторы [50] показали значимое увеличение частоты летальных исходов у пациентов с ЛАГ-ССД при развитии гидроперикарда в процессе наблюдения. Появление выпота в полости перикарда, встречавшегося почти в два раза чаще у пациентов с ЛАГ-ССД, может быть отражением декомпенсации правожелудочковой недостаточности. Не следует забывать, что гидроперикард часто обнаруживается у пациентов с ССД при ЭхоКГ, что может быть проявлением серозита в рамках СтЗСТ и свидетельствует о худшем прогнозе (вне зависимости от наличия ЛАГ) [149, 136]. Полученные нами результаты показали значительное снижение ДСЛ у пациентов с ССД, что сопоставимо с имеющимися в литературе данными [50].

На фоне общего клинического сходства ЛАГ-ССД и ИЛГ неожиданными оказались многочисленные расхождения, выявляемые в лабораторных данных. По

данным G. Ruiter снижение уровня железа выявлено у 30 (43%) пациентов с ИЛГ, причем анемия выявлена только у 12[127]. Средний уровень гемоглобина в этой группе находился в нормальных пределах, но был достоверно ниже, чем у пациентов без дефицита железа. Дистанция 6-МТХ зависела от уровня сывороточного железа, но не различалась при анемическом и неанемическом железодефиците. У всех больных были исключены другие причины дефицита железа.

Истинный железодефицит сложно определить у больных хроническими заболеваниями, такими как ЛАГ, с использованием стандартных лабораторных технологий из-за наличия персистирующего воспаления. При этом повышается уровень ферритина, снижается концентрация железа и железосвязывающая способность трансферрина. Уровни циркулирующих растворимых рецепторов к трансферрину в целом не подвергаются влиянию длительного воспаления. С. Rhodes и соавторы, используя пороговые уровни растворимых рецепторов к трансферрину в 28,1 нмоль/л, выявили высокую частоту встречаемости (63%) железодефицита без анемии у пациентов с ИЛГ [122]. Железодефицит, определенный по уровню циркулирующих растворимых рецепторов к трансферрину, связан со снижением дистанции 6-МТХ, ФК и является предиктором выживаемости вне зависимости от ФК и возраста. При обследовании больных ССД было выявлено достоверное увеличение количества пациентов с дефицитом железа при наличии у них ЛАГ, уровни гемоглобина же существенно не различались. Обсуждается влияние уровня железа на выживаемость пациентов с ЛАГ, однако результаты этого исследования не следует без наличия дополнительных данных экстраполировать на нашу когорту больных ЛАГ [126]. Указанные факторы могут объяснить достоверное снижение гемоглобина в группе пациентов с ЛАГ-ССД и предполагают возможное влияние данного феномена на их выживаемость.

Сердечная недостаточность с перегрузкой малого и большого кругов кровообращения и снижением перфузии лежит в основе печеночной дисфункции, наблюдаемой у пациентов с ЛАГ [144]. Развитие застойной печени с характерными

патоморфологическими изменениями («мускатная печень») вследствие повышенного центрального венозного давления, как полагают, вызывает повышение прямого и несвязанного билирубина сыворотки. Гемодинамические нарушения не приводят к масштабному некрозу гепатоцитов вследствие особенностей кровоснабжения печени. Значимое увеличение трансаминаз развивается только в случаях критической гипотонии или гипоперфузии. Многократное увеличение ДПП ассоциируется с холестатическими изменениями [81], а повышение центрального венозного давления ухудшает функцию гепатоцита [56]. Таким образом, повышение билирубина более чувствительно к гемодинамическим изменениям, чем увеличение сывороточных трансаминаз.

Изменения функции печени в исследуемых группах соответствуют описанным выше закономерностям. У пациентов с ИЛГ повышенный уровень билирубина ассоциирован с увеличением уровня ЩФ и общей ЛДГ. В группе пациентов с ЛАГ-ССД при нормальном уровне билирубина отмечается нормальный уровень ЩФ и ЛДГ. Повышение γ -ГТП обусловлено характерным для ССД синдромом холестаза в рамках билиарного цирроза. Однако при сравнительном анализе признаков печеночной дисфункции ее преобладание у пациентов с ИЛГ не соответствует гемодинамическим показателям и выживаемости. Этот вопрос остается неясным и требует дополнительного изучения. Тем не менее гипербилирубинемия — это надежный, доступный, легко воспроизводимый маркер тяжелой правожелудочковой недостаточности.

Ишемия легочной ткани приводит к повышению уровня МК и является основным фактором возникновения гиперурикемии, увеличиваясь пропорционально тяжести гипоксии у пациентов с ЛАГ, ХОБЛ и обструктивным апноэ [115]. Тканевая ишемия достоверно вызывает снижение уровня аденозинтрифосфата и активирует деградацию пуриновых нуклеотидов до МК, приводя к гиперпродукции уратов в сердце, легких, печени и скелетной мускулатуре. Уровень МК положительно коррелировал с ЛСС и обратно с СВ, уменьшался при назначении протаноидов. Среди неинвазивных маркеров прогноза сывороточный уровень МК был независимо связан со смертностью

пациентов с ИЛГ [115]. У пациентов с ХСН сывороточный уровень МК коррелирует с интерлейкином-6, растворимыми рецепторами фактора некроза опухоли, растворимыми молекулами межклеточной адгезии, E-селектином. Уровень МК при ХСН не зависит от дозы применяемых диуретиков, возраста, индекса массы тела, употребления алкоголя, сывороточного уровня креатинина, плазменного уровня инсулина и глюкозы, инсулинорезистентности [88]. Наши данные подтверждают закономерности, выявленные другими авторами. Уровень МК в группе пациентов ЛАГ-ССД был достоверно выше, чем в группе ИЛГ, что отражается в худшем прогнозе [115].

Нами обнаружено, что пациенты с ЛАГ-ССД с момента постановки диагноза и начала ЛАГ-специфической терапии имеют больший риск летального исхода по сравнению больными ИЛГ. Так 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 92, 76,7 и 71,3% соответственно у пациентов с ЛАГ-ССД и 97,9, 93,2 и 86,3% соответственно у больных ИЛГ.

В связи с тем, что около 40% пациентов с ЛАГ-ССД диагноз был установлен в I и II ФК, можно констатировать, что диагноз ЛАГ у больных ССД в нашем исследовании верифицировался раньше, чем в ранее опубликованных исследованиях [78].

Долгосрочная выживаемость пациентов с ЛАГ-ССД низкая, но не настолько, как описывалось в ранних сообщениях [37]. Улучшение выживаемости может отражать эффект комбинации недавних достижений в терапии, интегрированного мультидисциплинарного подхода к больным и раннего выявления ЛАГ. Наблюдаемая нами когорта включает пациентов, диагностированных после 2009 г., в то время, когда ЛАГ-специфическая терапия в Российской Федерации была уже доступна. Хотя пациенты с ЛАГ-ССД хуже отвечают на ЛАГ-специфическую терапию по сравнению с больными ИЛГ [84], терапия антагонистами эндотелиновых рецепторов была возможной альтернативой для больных, которые не могли получать внутривенный простациклин (не зарегистрирован в Российской Федерации).

Полученные нами данные подтверждают предположение о том, что худший прогноз пациентов с ЛАГ-ССД обусловлен генерализованной сосудистой дисфункцией и фиброзом, приводящим к дисфункции миокарда и ограничению функциональной адаптации ПЖ. Выявление особенностей клинической картины и течения ЛАГ является лишь частью решения проблемы улучшения выживаемости пациентов с ЛАГ-ССД. Второй важной проблемой является склеродермический фенотип, ассоциированный с ЛАГ, или тот набор симптомов и синдромов, возможно, связанных между собой иммуногенетически, патогенез которых приводит к развитию ЛАГ, являющейся финалом заболевания.

Было проведено как минимум 8 исследований, целью которых явилось выявление ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД [23, 41, 72, 108, 63, 130, 44, 132]. Наиболее ранние из них [72, 130, 132], датируемые началом текущего столетия, были основаны на когортах пациентов, которым ЛАГ верифицировалась по ЭхоКГ. Несмотря на наличие рекомендаций по диагностике и лечению ЛАГ, относящихся к тому периоду [119], в течение длительного времени среди ученых и врачей, особенно ревматологов, доминировало заблуждение о возможности замены инвазивного метода верификации диагноза неинвазивным. Второе заблуждение тех лет, сохраняющее актуальность по сей день, состоит в ложной уверенности, что наличие легочного фиброза минимальной и средней выраженности не исключает диагноз ЛАГ. Это утверждение, помимо классификационной путаницы, приводит к взаимоисключающим результатам. Так, в двух работах [108, 41] фактором, ассоциированным с выявлением ЛАГ у пациентов с ССД, явилось ИЗЛ. Это послужило поводом не включать в наше исследование пациентов с поражением легочного интерстиция по данным МСКТ даже при сохранных показателях легочных тестов. Применение ЛАГ-специфических препаратов не подтвердило своей эффективности в случае с ЛГ на фоне ИЗЛ, поэтому включение таких пациентов в сравнительную оценку выживаемости может оказать негативное влияние на кумулятивную частоту выживаемости у пациентов с ЛАГ-ССД. Это, по всей видимости, и является одной из причин более лучших показателей выживаемости, полученных в данных работах [41, 108].

Уже в первых исследованиях, посвященных проблеме выделения субтипа ССД-ЛАГ, одним из признаков ЛАГ-ассоциированного фенотипа являлся возраст пациента. Чем старше больной ССД, тем больше вероятность обнаружения у него ЛАГ, однако в нашей работе возрастных различий между пациентами с ССД в двух группах обнаружено не было. Возраст старше 45 лет стал характерной особенностью ЛАГ и является одним из дифференциально-диагностических признаков. Также следует отметить, что наша когорта пациентов с ЛАГ-ССД моложе, чем в подавляющем большинстве регистров, и в большей степени соотносится с данными шотландского регистра [116] (таблица 3), нежели с остальными. По всей вероятности, это также отражается на показателях выживаемости.

Клиническая симптоматика ССД в группе пациентов с ЛАГ была по большей части схожа с данными других регистров (таблица 41) [23, 26, 41, 108]. К сожалению, в большинстве регистров ЛГ отсутствует клиническая характеристика склеродермических симптомов, поэтому наш сравнительный анализ ограничивается лишь четырьмя из них [23, 26, 41, 108]. Нужно отметить, что клинический материал представлен небольшими когортами пациентов, по количеству сопоставимыми с нашей. Бóльшая из них уже обсуждалась в контексте включения пациентов с ИЗЛ в ранние исследования по изучению ЛАГ при ССД.

Подавляющее большинство пациентов имели минимальные кожные изменения, ограничивающиеся пальцами кистей (лимитированная ССД), или не имели их вовсе. В нашем исследовании изменения кожи по типу отека или атрофии в большей степени ассоциировались с ЛАГ, чем диффузное поражение. Тем не менее в некоторых исследованиях описывается значительная часть пациентов с ЛАГ с диффузной клинической формой [108]. Как уже говорилось, причиной подобной ошибки является включение в исследование пациентов с ИЗЛ, так как это висцеральное проявление ССД более характерно для диффузной клинической формы [143].

Особым вариантом ССД, ассоциирующимся с ЛАГ, является висцеральная форма ССД. Еще в середине прошлого века основатели отечественной

ревматологии Е. М. Тареев, В. А. Насонова и Н. Г. Гусева описали этот вариант ССД в книге Е. М. Тареева «Коллагенозы» [13], в которой уже тогда было высказано предположение о возможности выделения так называемых моноорганных склеродермических висцеритов (в то время по большей части ИЗЛ). Этот клинический вариант ССД «как бы подчеркивает известный антагонизм или, во всяком случае, отсутствие параллелизма между выраженностью висцеральных и “периферических” проявлений болезни» [13], что можно экстраполировать и на субтип ЛАГ-ССД в целом.

Таблица 41. Сопоставление полученных данных с результатами наиболее часто цитируемых регистров ЛАГ

Показатель	Собственное исследование (ЛАГ-ССД), n=51	Австралийский регистр, n=132 [108]	Колумбийский регистр, n=61 [41]	Регистр Франции и Италии, n=42 [23]	Регистр США и Канады, n=49 [26]
Средний возраст, лет	52,3±12,7	62,7±10,3	56,2±11,4	69±10	44±18
Пол, муж./жен.	7/43	20/112	7/54	5/37	9/40
Клиническая форма:					
диффузная	3 (6%)	30 (22,7%)	нет данных	нет данных	нет данных
лимитированная	33 (66%)	91 (68,9%)			
перекрестная	3 (6%)	7 (5,3%)			
висцеральная	11 (22%)	нет данных			
Поражение кожи:					
диффузное	3 (6%)	нет данных	16 (26,2%)	5 (12%)	нет данных
лимитированное	35 (70%)		45 (73,8%)	37 (88%)	33 (72%)
без поражения кожи	12 (24%)		–	–	нет данных
Кожный счет	3,7±4,8; 2 (0; 5)	13,4±9,6	нет данных	нет данных	нет данных
Синдром Рейно	49 (98%)	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
Дигитальные язвочки/рубчики	21 (42%)	72 (54,6%)	нет данных	21 (50%)	нет данных
Телеангиэктазии	45 (90%)	114 (86,4%)	нет данных	нет данных	нет данных
Поражение легких					
ФЖЕЛ	96,3±16,1*	нет данных	нет данных	5 (12%)**	86±28*
ДСЛ	46,9±13,5*	нет данных	нет данных	37 (88%)***	43±18*
фиброз по КТ	0 (0%)	51 (38,6%)	24 (39,3%)	11 (26%)	нет данных
Гипотония пищевода	48 (96%)	16 (12,1%)	36 (59%)	нет данных	нет данных
Аутоантитела					
Sc1-70	2 (4%)	9 (7,4%)	нет данных	3 (7%)	1 (3%)
АЦА	30 (61%)	63 (51,6%)	нет данных	28 (67%)	15 (45%)
нуклеосомы	3 (6%)	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных

Примечание: * средние значения ФЖЕЛ и ДСЛ в группе; ** количество пациентов с ФЖЕЛ <70% от должного; *** количество пациентов со снижением ДСЛ <70% от должного.

L. Savagna и соавторы подчеркивают, что, несмотря на достигнутые успехи в диагностике ССД, в когорте пациентов с ЛАГ сохраняется высокая частота неverified ССД, особенно с отсутствием кожных изменений (висцеральная форма) [29]. Лишь обнаружение дополнительных признаков позволяет заподозрить и установить диагноз. Одним из таких признаков является длительность заболевания от первого не-Рейно симптома или общая длительность от начала синдрома Рейно. Этот хорошо известный факт может иметь другую интерпретацию, а именно длительность периода изолированного синдрома Рейно, когда другие клинические признаки заболевания отсутствуют. Это полностью укладывается в концепцию медленно прогрессирующего хронического варианта течения заболевания, связанного с минимально выраженным кожным синдромом. Ошибочной является трактовка последующего быстрого развития симптомов ЛАГ как патоморфоза хронического течения в быстро прогрессирующее. Быстро прогрессирующим в данном случае является ЛАГ, что имеет формальное выражение в ФК, в то время как ССД сохраняется вялотекущей.

По нашему мнению, в основе ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД лежит дискордантность клинических проявлений ССД (иногда их практически полное отсутствие) и стремительного развития ЛАГ. Другим клиническим проявлением ССД, очень часто выявляемым у больных с ЛАГ, являются телеангиэктазии [109]. Этому клиническому симптому ранее уделялось достаточно мало внимания, тогда как он играет большую роль в диагностике и оценке прогноза заболевания. Как в нашем исследовании, так и в работах других авторов [134], телеангиэктазии являются высокочувствительным фактором, ассоциирующимся с ССД при ЛАГ, а некоторыми авторами признается их прогностическая значимость [134]. В 2013 г. телеангиэктазии включены в классификационные критерии ССД [151], что существенным образом способствовало увеличению выявляемости ССД у некоторых больных с ЛАГ.

АНА также участвуют в формировании фенотипов ССД. Как известно, ЛАГ-специфичностью обладают АЦА, как показало наше исследование, их выявляемость приближается к 90%. Такая иммунологическая специфичность

ставит вопрос о возможности существования не только фенотипа, но и ЛАГ-специфического генотипа, что подтверждается существующим интересом исследователей к этой проблеме [28, 58]. В задачи нашего исследования подтверждение этой гипотезы не входило, тем не менее обозначить предпосылки развития этой проблемы нам представляется необходимым.

АЦА, относящиеся к склеродермоспецифическим АНА, входят в набор классификационных критериев ССД [151], что оказывает существенное подспорье в диагностике этого заболевания.

Необходимо отметить, что классификационные критерии ССД 2013 г. явились существенным прорывом в диагностике ССД [151]. Первое и самое главное их преимущество заключается в возможности верификации диагноза ССД у пациентов с ранней ССД в отсутствие изменений кожи, что актуально для когорты больных ЛАГ. Второй особенностью этих критериев является включение в них ЛАГ как диагностического признака ССД, что явилось формальным признанием его второй по частоте причиной летального исхода среди пациентов с ССД в общей когорте [85].

Наше исследование доказало необходимость применения классификационных критериев 2013 г. [151] не только с целью диагностики ССД у пациентов с ЛАГ (чувствительность 100%), но и как диагностической программы для подтверждения диагноза. Помимо скрининга на аутоантитела, поиска телеангиэктазий, целесообразно обращать внимание на наличие крайней степени выраженности синдрома Рейно — дигитальных ишемических нарушений и капилляроскопических изменений. Набор этих исследований и является исчерпывающей диагностической программой для пациентов с ЛАГ, о чем необходимо знать всем специалистам: кардиологам, пульмонологам, сердечно-сосудистым хирургам.

Интерес представляют два последних критерия диагностики, а именно дигитальные ишемические нарушения и вариант капилляроскопических изменений [151]. В нашем исследовании не было обнаружено их связи с возможностью наличия ЛАГ у пациентов с ССД, что подтверждает предлагаемую

нами концепцию моноорганных склеродермических висцеритов, подчеркивающих известный антагонизм или, во всяком случае, отсутствие параллелизма между выраженностью висцеральных и периферических проявлений болезни [13].

Необходимо подчеркнуть, что мы не изучали и не рассматривали в качестве прогностических клинические знаки или результаты лабораторных или инструментальных исследований, которые прямым образом ассоциированы с ЛГ и/или правожелудочковой недостаточностью. К ним относятся ЭхоКГ признаки, включающие как расчетные показатели (СДЛА, ДПП), так и планиметрические, связанные с нарушением геометрии камер сердца. Мы не исследовали различия концентраций в группах больных ССД таких известных маркеров, как NT-proBNP, а также ЭКГ и КТ-признаков ЛГ и правожелудочковой недостаточности.

В наши задачи также не входило выявление ранних прогностических признаков, позволяющих выявить ЛАГ у пациентов ССД на ранних стадиях, чему было посвящено американское исследование «Обнаружение» (DETECT). Тем не менее некоторые признаки из алгоритма «Обнаружение» были верифицированы нами как составляющие фенотипа ССД, ассоциированного с ЛАГ, а именно АЦА, телеангиэктазии и соотношение ДСЛ/ФЖЕЛ. Обнаруженное соответствие актуализирует эти признаки как потенциальные диагностические и прогностические маркеры ЛАГ среди пациентов с ССД.

В литературе описан опыт создания математических моделей ЛАГ-ассоциированного фенотипа, наиболее полно представленный в исследовании К. Morrisroe [108]. Это австралийское многоцентровое исследование 132 пациентов включало и пациентов с ИЗЛ, что существенным образом лимитировало достоверность и значимость исследования, поскольку в эту модель вошел признак отсутствия или наличия ИЗЛ. Других исследований с таким количеством наблюдений в основной группе в медицинской литературе нами обнаружено не было.

Основным лимитирующим фактором, снижающим ценность большинства исследований, является смещение отбора, тогда как репрезентативность для большой когорты часто является одной из сильных сторон исследования.

Отсутствующие данные — общая методологическая проблема в регистрах, поскольку специфические клинические тесты в рутинной практике, как правило, не обязательны для всех пациентов. Случайное удаление пациентов с отсутствующими данными может привести к смещению отбора. Если большинство пациентов в реальной практике не имеют полного набора результатов тестирования через равные промежутки времени, результаты анализов, использующих исключение, не могут быть обобщены для них.

В наше исследование мы включали пациентов с максимально возможным набором выполненных исследований, соответствующих протоколу регистра, что существенным образом увеличивает его статистическую значимость. Отсутствие некоторых данных при разработке математической модели ССД-ассоциированного фенотипа ЛАГ не отразилось существенным образом на качестве модели (92% чувствительность и 84% специфичность).

Таким образом, ЛАГ-ССД — уникальный фенотип, сочетающий проявления ССД и ЛАГ, патогенетические механизмы которого модифицируют течение этих состояний. В основе ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД лежит особенность аутоиммунитета с превалированием синтеза АЦА и низкой выявляемостью Scl-70 антител. Отсутствие кожных изменений и скудность склеродермической симптоматики позволяют говорить о некоторых случаях ЛАГ-ССД как о моноорганном склеродермическом висцерите. В силу высокой ассоциации АЦА и ЛАГ кардиологам целесообразно использовать их для улучшения выявляемости ССД, в том числе без классических кожных проявлений. Валидация новых классификационных критериев ССД в когорте пациентов с ЛАГ-ССД послужит их широкому внедрению в повседневную деятельность кардиологов и ревматологов.

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 (Scl-70) должны рассматриваться как потенциальные претенденты на проведение ЭхоКГ и КПОС и легочной артерии для исключения ЛАГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ананьева, Л. П. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение / Л. П. Ананьева, Е. Н. Александрова // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 1. — С. 86–99.
2. Ананьева, Л. П. Новые классификационные критерии системной склеродермии (лекция) // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 5. — С. 539–544.
3. Ананьева, Л. П. Основные итоги кооперации между ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и научными центрами стран Европы в рамках EUSTAR (EULAR Scleroderma Trail and Research group) по проблеме «Системная склеродермия» / Л. П. Ананьева, М. Н. Старовойтова, С. Ш. Шабанова // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 6. — С. 682–688.
4. Волков, А. В. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией / А. В. Волков [и др.] // Терапевтический архив. — 2012. — № 5. — С. 24–28.
5. Волков, А. В. Дисфункция эндотелия при системной склеродермии — клиничко-патогенетические корреляции / А. В. Волков, Э. С. Мач, Н. Г. Гусева // Терапевтический архив. — 2008. — № 10. — С. 68–71.
6. Волков, А. В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани / А. В. Волков // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 1. — С. 69–77.
7. Конева, О. А. Определение чувствительности новых критериев системной склеродермии на российской популяции пациентов / О. А. Конева [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 4. — С. 361–366.
8. Легочная гипертензия / под ред. И. Е. Чазовой, Т. В. Мартынюк. — М.: Практика, 2015. — 927 с.

9. Мартынюк, Т. В. Легочная гипертензия: актуальные вопросы диагностики и лечения / Т. В. Мартынюк, И. Е. Чазова, С. Н. Наконечников // Евразийский кардиологический журнал. — 2011. — № 1. — С. 6–12.
10. Мартынюк, Т. В. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией / Т. В. Мартынюк [и др.] // Кардиология. — 1997. — № 10. — С. 25–29.
11. Старовойтова, М. Н. Использование международного индекса для оценки активности системной склеродермии / М. Н. Старовойтова [и др.] // Современная ревматология. — 2013. — Т. 7. — № 1. — С. 34–40.
12. Старовойтова, М. Н. Профиль аутоантител при системной склеродермии / М. Н. Старовойтова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 4. — С. 418–423.
13. Тареев, Е. М. Коллагенозы / Е. М. Тареев; при участии О. М. Виноградовой и др. — М.: Медицина, 1965. — 380 с.
14. Чазова, И. Е. Возможности патогенетической терапии больных с легочной гипертензией: реалии и перспективы / И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк // Кардиологический вестник. — 2009. — Т. 4. — № 2. — С. 103–108.
15. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии / И. Е. Чазова [и др.] // Терапевтический архив. — 2014. — Т. 86. — № 9. — С. 4–23.
16. Чазова, И. Е. Легочная артериальная гипертензия: на пути от рациональной диагностики к выбору эффективной лекарственной терапии / И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк // Системные гипертензии. — 2013. — Т. 10. — № 2. — С. 57–69.
17. Чазова, И. Е. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра / И. Е. Чазова [и др.] // Терапевтический архив. — 2014. — № 9. — С. 56–64.
18. Allanore, Y. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis /

Y. Allanore [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2008. — Vol. 58. — No. 1. — P. 284–291.

19. Anker, S. D. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging / S. D. Anker [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — No. 15. — P. 1991–1997.

20. Arnett, F. C. Autoantibodies to fibrillarin in systemic sclerosis (scleroderma): an immunogenetic, serologic, and clinical analysis / F. C. Arnett [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1996. — Vol. 39. — No. 7. — P. 1151–1160.

21. *Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases* / Ed. by M. Cutolo. — Milano: Elsevier, 2010. — 208 p.

22. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test // *American journal of respiratory and critical care medicine*. — 2002. — Vol. 166.— No. 1. — P. 111–117.

23. Avouac, J. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis in european Caucasians and metaanalysis of 5 studies / J. Avouac [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2010. — Vol. 37. — No. 11. — P. 2290–2298.

24. Baptista, R. Pulmonary hypertension in Portugal: first data from a nationwide registry [electronic resource] / R. Baptista [et al.] // *BioMed research international*: site. — Available at: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/489574/>

25. Bendayan, D. Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension / D. Bendayan [et al.] // *Respiratory medicine*. — 2003. — Vol. 97. — No. 2. — P. 130–133.

26. Benza, R. L. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry / R. L. Benza [et al.] // *Chest*. — 2012. — Vol. 142. — No. 2. — P. 448–456.

27. Benza, R. L. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension / R. L. Benza [et al.] // *Chest*. — 2012. — Vol. 141. — No. 2. — P. 354–362.

28. Bull, T. M. Gene microarray analysis of peripheral blood cells in pulmonary arterial hypertension / T. M. Bull [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. — 2004. — Vol. 170. — No. 8. — P. 911–919.
29. Cavagna, L. Undiagnosed connective tissue diseases. High prevalence in pulmonary arterial hypertension patients / L. Cavagna [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2016. — Vol. 95. — No. 39. — P. e4827.
30. Chan, H. L. Anticentromere antibodies (ACA): clinical distribution and disease specificity / H. L. Chan [et al.] // *Clinical and experimental dermatology*. — 1994. — Vol. 19. — No. 4. — P. 298–302.
31. Chang, B. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma / B. Chang [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2006. — Vol. 33. — No. 2. — P. 269–274.
32. Chin, K. M. The right ventricle in pulmonary hypertension / K. M. Chin, N. H. Kim, L. J. Rubin // *Coronary artery disease*. — 2005. — Vol. 16. — No. 1. — P. 13–18.
33. Chung, L. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype / L. Chung [et al.] // *Chest*. — 2010. — Vol. 138. — No. 6. — P. 1383–1394.
34. Chung, L. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: Outcomes from the PHAROS registry / L. Chung [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2014. — Vol. 66. — No. 3. — P. 489–495.
35. Chung, S.-M. Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension / S.-M. Chung [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2006. — Vol. 25. — No. 6. — P. 866–872.
36. Clegg, D. O. The frequency of circulating antinuclear antibodies in patients with early rheumatic diseases / D. O. Clegg [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 1991. — Vol. 18. — No. 9. — P. 1340–1343.

37. Clements, P. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis / P. Clements [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 1995. — Vol. 22. — No. 7. — P. 1281–1285.
38. Clements, P. J. The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis-associated PAH / P. J. Clements [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2012. — Vol. 71. — No. 2. — P. 249–252.
39. Coghlan, J. G. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study / J. G. Coghlan [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2013. — Vol. 73. — No. 7. — P.1340–1349.
40. Condliffe, R. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era / R. Condliffe [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. — 2009. — Vol. 179. — No. 2. — P. 151–157.
41. Coral-Alvarado, P. Risk factors associated with pulmonary arterial hypertension in Colombian patients with systemic sclerosis: review of the literature / P. Coral-Alvarado [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2008. — Vol. 35.— No. 2. — P. 244–250.
42. Culleton, B. F. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study / B. F. Culleton [et al.] // *Annals of internal medicine*. — 1999. — Vol. 131. — No. 1. — P. 7–13.
43. Denton, C. P. 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 [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2006. — Vol. 65. — No. 10. — P. 1336–1340.
44. Dharmapatni, A. A. The TGF beta receptor endoglin in systemic sclerosis / A. A. Dharmapatni [et al.] // *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. — 2001. — Vol. 19. — No. 4. — P. 275–282.
45. Dimitroulas, T. Significance of serum uric acid in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis: a pilot study / T. Dimitroulas [et al.] // *Rheumatology international*. — 2011. — Vol. 31. — No. 2. — P. 263–267.

46. Escribano-Subias, P. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry / P. Escribano-Subias [et al.] // *The European respiratory journal*. — 2012. — Vol. 40. — No. 3. — P. 596–603.
47. Fernandes, F. Cardiac remodeling in patients with systemic sclerosis with no signs or symptoms of heart failure: an endomyocardial biopsy study / F. Fernandes [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. — 2003. — Vol. 9. — No. 4. — P. 311–317.
48. Ferri, C. Cutaneous and serologic subsets of systemic sclerosis / C. Ferri [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 1991. — Vol. 18. — No. 1826–1832.
49. Ferri, C. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients / C. Ferri [et al.] // *Medicine(Baltimore)*. — 2002. — Vol. 81. — No. 2. — P. 139–153.
50. Fisher, M. R. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension / M. R. Fisher [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2006. — Vol. 54. — No. 9. — P. 3043–3050.
51. Fujimoto, M. A clue for telangiectasis in systemic sclerosis: elevated serum soluble endoglin levels in patients with the limited cutaneous form of the disease / M. Fujimoto [et al.] // *Dermatology*. — 2006. — Vol. 213. — No. 2. — P. 88–92.
52. Galiè, N. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galiè [et al.] // *European heart journal*. — 2016. — Vol. 37. — No. 1. — P. 67–119.
53. Galiè, N. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases / N. Galiè [et al.] // *Lupus*. — 2005. — Vol. 14. — No. 9. — P. 713–717.
54. Galiè, N. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial / N. Galiè [et al.] // *Lancet*. — 2008. — Vol. 371. — No. 9630. — P. 2093–2100.

55. Genth, E. Immunogenetic associations of scleroderma-related antinuclear antibodies / E. Genth [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1990. — Vol. 33. — No. 5. — P. 657–665.

56. Giallourakis, C. C. The liver in heart failure / C. C. Giallourakis, P. M. Rosenberg, L. S. Friedman // *Clinics in liver disease*. — 2002. — Vol. 6. — No. 4. — P. 947–967.

57. Girgis, R. E. 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 [et al.] // *The Journal of heart and lung transplantation*. — 2005. — Vol. 24. — No. 10. — P. 1626–1631.

58. Grigoryev, D. N. Identification of candidate genes in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension / D. N. Grigoryev [et al.] // *Translational research*. — 2008. — Vol. 151. — No. 4. — P. 197–207.

59. Hachulla, E. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study / E. Hachulla [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2005. — Vol. 52. — No. 12. — P. 3792–3800.

60. Hachulla, E. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France / E. Hachulla [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2009. — Vol. 60. — No. 6. — P. 1831–1839.

61. Hao, Y. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis / Y. Hao [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2015. — Vol. 17. — No. 7. — P. 1–17.

62. Hesselstrand, R. Screening for pulmonary hypertension in systemic sclerosis: the longitudinal development of tricuspid gradient in 227 consecutive patients, 1992–2001 / R. Hesselstrand [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2005. — Vol. 44. — No. 3. — P. 366–371.

63. Hesselstrand, R. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis from a Swedish single centre: prognosis still poor and

prediction difficult / R. Hesselstrand [et al.] // *Scandinavian journal of rheumatology*. — 2011. — Vol. 40. — No. 2. — P. 127–132.

64. Hinchcliff, M. Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS): baseline characteristics and description of study population / M. Hinchcliff [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2011. — Vol. 38. — No. 10. — P. 2172–2179.

65. Hinderliter, A. L. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension: primary pulmonary hypertension / A. L. Hinderliter [et al.] // *The American journal of cardiology*. — 1999. — Vol. 84. — No. 4. — P. 481–484.

66. Humbert, M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension / M. Humbert [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2004. — Vol. 43. — No. 12. — Suppl. S. — P. 13S-24S.

67. Humbert, M. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry / M. Humbert [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. — 2006. — Vol. 173. — No. 9. — P. 1023–1030.

68. Humbert, M. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with Systemic sclerosis. Clinical Characteristics at Diagnosis and Long-Term Survival / M. Humbert [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2011. — Vol. 63. — No. 11. — P. 3522–3530.

69. Humbert, M. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension / M. Humbert [et al.] // *The European respiratory journal*. — 2010. — Vol. 36. — No. 3. — P. 549–555.

70. Hunzelmann, N. Registry of the German Network for Systemic Scleroderma. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement / N. Hunzelmann [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2008. — Vol. 47. — No. 8. — P. 1185–1192.

71. Hurdman, J. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre / J. Hurdman [et al.] // *The European respiratory journal*. — 2012. — Vol. 39. — No. 4. — P. 945–955.

72. Iudici, M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: prevalence, incidence and predictive factors in a large multicentric Italian cohort / M. Iudici [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2013. — Vol. 31. — No. 76. — Suppl. 2. — P. 31–36.

73. Jansa, P. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry [electronic resource] / P. Jansa [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*: site. — Available at: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-14-45>

74. Jeon, C. H. Pulmonary hypertension associated with rheumatic diseases: baseline characteristics from the Korean registry / C. H. Jeon [et al.] // *International journal of rheumatic diseases*. — 2012. — Vol. 15. — No. 5. — P. e80–89.

75. Jiang, X. Hemodynamic variables and clinical features correlated with serum uric acid in patients with pulmonary arterial hypertension / X. Jiang [et al.] // *Chinese medical journal*. — 2008. — Vol. 121. — No. 24. — P. 2497–2505.

76. Kallenberg, C. G. Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoblotting / C. G. Kallenberg [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 1988. — Vol. 47. — No. 8. — P. 634–641.

77. Kane, G. C. Lung involvement in systemic sclerosis (scleroderma): relation to classification based on extent of skin involvement or autoantibody status / G. C. Kane [et al.] // *Respiratory medicine*. — 1996. — Vol. 90. — No. 4. — P. 223–230.

78. Kawut, S. M. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis / S. M. Kawut [et al.] // *Chest*. — 2003. — Vol. 123. — No. 2. — P. 344–350.

79. Khosla, U. M. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction / U. M. Khosla [et al.] // *Kidney international*. — 2005. — Vol. 67. — No. 5. — P. 1739–1742.

80. Kowal-Bielecka, O. Echocardiography as an outcome measure in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature analysis by

the EPOSS Group / O. Kowal-Bielecka [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2009. — Vol. 37. — No. 1. — P. 105–115.

81. Kubo, S. H. Liver function abnormalities in chronic heart failure. Influence of systemic hemodynamics / S. H. Kubo [et al.] // *Archives of internal medicine*.— 1987. — Vol. 147. — No. 7. — P. 1227–1230.

82. Kuhn, K. P. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol / K. P. Kuhn [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. — 2003. — Vol. 167. — No. 4. — P. 580–586.

83. Kuwana, M. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis / M. Kuwana [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1994. — Vol. 37. — No. 1. — P. 75–83.

84. Launay, D. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era / D. Launay [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2013. — Vol. 72. — No. 12. — P. 1940–1946.

85. Lefèvre, G. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis / G. Lefèvre [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2013. — Vol. 65. — No. 9. — P. 2412–2423.

86. LeRoy, E. C. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis / E. C. LeRoy [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 1988. — Vol. 15. — No. 2. — P. 202–205.

87. Leuchte, H. H. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension / H. H. Leuchte [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2004. — Vol. 43. — No. 5. — P. 764–770.

88. Leyva, F. Uric acid in chronic heart failure: A marker of chronic inflammation / F. Leyva [et al.] // *European heart journal*. — 1998. — Vol. 19. — No. 12. — P. 1814–1822.

89. Liao, H. CENP-F is a protein of the nuclear matrix that assembles onto kinetochores at late G2 and is rapidly degraded after mitosis / H. Liao [et al.] // *The Journal of cell biology*. — 1995. — Vol. 130. — No. 3. — P. 507–518.

90. MacGregor, A. J. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival / A. J. MacGregor [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2001. — Vol. 40. — No. 4. — P. 453–459.
91. Macintyre, N. Standardization of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung / N. Macintyre [et al.] // *The European respiratory journal*. — 2005. — Vol. 26. — No. 4. — P. 720–735.
92. Manoussakis, M. N. Pulmonary involvement in systemic sclerosis / M. N. Manoussakis [et al.] // *Chest*. — 1987. — Vol. 92. — No. 3. — P. 509–513.
93. Maricq, H. R. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina / H. R. Maricq [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1989. — Vol. 32. — No. 8. — P. 998–1006.
94. Mathai, S. C. Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension / S. C. Mathai [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2011. — Vol. 38. — No. 11. — P. 2410–2418.
95. Mayes, M. D. Scleroderma epidemiology / M. D. Mayes // *Rheumatic disease clinics of North America*. — 2003. — Vol. 29. — No. 2. — P. 239–254.
96. McGoon, M. D. Design of the REVEAL registry for US patients with pulmonary arterial hypertension / M. D. McGoon [et al.] // *Mayo Clinic proceedings*. — 2008. — Vol. 83. — No. 8. — P. 923–931.
97. McGoon, M. D. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. Article in Turkish / M. D. McGoon [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2013. — Vol. 62. — No. 25. — Suppl. — P. D51–59.
98. McHugh, N. J. Anti-centromere antibodies (ACA) in systemic sclerosis patients and their relatives: a serological and HLA study / N. J. McHugh [et al.] // *Clinical and experimental immunology*. — 1994. — Vol. 96. — No. 2. — P. 267–274.
99. McLaughlin, V. V. Pulmonary arterial hypertension / V. V. McLaughlin, M. D. McGoon // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114. — No. 13. — P. 1417–1431.
100. McNeilage, L. J. Racial differences in antinuclear antibody patterns and clinical manifestations of scleroderma / L. J. McNeilage, U. Youngchaiyud, S. Whittingham // *Arthritis and rheumatism*. — 1989. — Vol. 32. — No. 1. — P. 54–60.

101. Medsger, T. A. Jr. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing / T. A. Medsger Jr [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 1999. — Vol. 26. — No. 10. — P. 2159–2167.
102. Mellins, R. B. Effect of systemic and pulmonary venous hypertension on pleural and pericardial fluid accumulation / R. B. Mellins, O. R. Levine, A. P. Fishman // *Journal of Applied Physiology*. — 1970. — Vol. 29. — No. 5. — P. 564–569.
103. Meune, C. Prediction of pulmonary hypertension related to systemic sclerosis by an index based on simple clinical observations / C. Meune [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2011. — Vol. 63. — No. 9. — P. 2790–2796.
104. Michet, C. J. Jr. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979 / C. J. Michet Jr [et al.] // *Mayo Clinic proceedings*. — 1985. — Vol. 60. — No. 2. — P. 105–113.
105. Miller, A. J. The production of acute pericardial effusion: the effects of various degrees of interference with venous blood and lymph drainage from the heart muscle in the dog / A. J. Miller, R. Pick, P. J. Johnson // *The American journal of cardiology*. — 1971. — Vol. 28. — No. 4. — P. 463–466.
106. Miller, M. R. Standardization of spirometry / M. R. Miller [et al.] // *The European respiratory journal*. — 2005. — Vol. 26. — No. 2. — P. 319–338.
107. Morrell, N. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension / N. Morrell [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2009. — Vol. 54. — No. 1. — Suppl. — P. S20–31.
108. Morrisroe, K. Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study / K. Morrisroe [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. — 2016. — Vol. 16. — No. 1. — P. 134.
109. Mould, T. L. Pathogenesis of telangiectasia in scleroderma / T. L. Mould, P. J. Roberts-Thomson // *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. — 2000. — Vol. 18. — No. 4. — P. 195–200.

110. Mueller-Mottet, S. Long-term data from the Swiss pulmonary hypertension registry / S. Mueller-Mottet [et al.] // *Respiration*. — 2015. — Vol. 89. — No. 2. — P. 127–140.
111. Mukerjee, D. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis / D. Mukerjee [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2004. — Vol. 43. — No. 4. — P. 461–466.
112. Mukerjee, D. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach / D. Mukerjee [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2003. — Vol. 62. — No. 11. — P. 1088–1093.
113. Mukerjee, D. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension / D. Mukerjee [et al.] // *Respiratory medicine*. — 2003. — Vol. 97. — No. 11. — P. 1230–1236.
114. Nagaya, N. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension / N. Nagaya [et al.] // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102. — No. 8. — P. 865–870.
115. Nagaya, N. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension / N. Nagaya [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. — 1999. — Vol. 160. — No. 2. — P. 487–492.
116. Peacock, A. J. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension / A. J. Peacock [et al.] // *The European respiratory journal*. — 2007. — Vol. 30. — No. 1. — P. 104–109.
117. Poormoghim, H. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients / H. Poormoghim [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2000. — Vol. 43. — No. 2. — P. 444–451.
118. Rådegran, G. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000-2014 / G. Rådegran [et al.] // *Scandinavian cardiovascular journal*. — 2016. — Vol. 50. — No. 4. — P. 243–250.
119. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice // *Heart*. — 2001. — Vol. 86. — Suppl. 1. — P. I1–13.

120. Reveille, J. D. Committee on Immunological Testing Guidelines: Evidencebased guidelines for the use of immunologic laboratory tests: anti-centromere, Scl-70 and nucleolar antibodies / J. D. Reveille [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2003. — Vol. 49. — No. 3. — P. 399–412.

121. Reveille, J. D. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants / J. D. Reveille [et al.] // *Seminars in arthritis and rheumatism*. — 2001. — Vol. 30. — No. 5. — P. 332–346.

122. Rhodes, C. J. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: Clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights / C. J. Rhodes [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2011. — Vol. 58. — No. 3. — P. 300–309.

123. Ross, E. A. Renal function and urate metabolism in late survivors with cyanotic congenital heart disease / E. A. Ross [et al.] // *Circulation*. — 1986. — Vol. 73. — No. 3. — P. 396–400.

124. Rubin, L. J. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension / L. J. Rubin [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2002. — Vol. 346. — No. 12. — P. 896–903.

125. Rubin, L. J. Treatment of primary pulmonary hypertension with echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary PAH / L. J. Rubin [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2002. — Vol. 39. — No. 7. — P. 1214–1219.

126. Ruiters, G. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension / G. Ruiters [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2014. — Vol. 53. — No. 2. — P. 285–292.

127. Ruiters, G. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension / G. Ruiters [et al.] // *The European respiratory journal*. — 2011. — Vol. 37. — No. 6. — P. 1386–1391.

128. Sarkozi, J. Significance of anticentromere antibody in idiopathic Raynaud's syndrome / J. Sarkozi [et al.] // *The American journal of medicine*. — 1987. — Vol. 83. — No. 5. — P. 893–898.
129. Sato, S. Antibodies to centromere and centriole in scleroderma spectrum disorders / S. Sato [et al.] // *Dermatology*. — 1994. — Vol. 189. — No. 1. — P. 23–26.
130. Schachna, L. Age and risk of pulmonary arterial hypertension in scleroderma / L. Schachna [et al.] // *Chest*. — 2003. — Vol. 124. — No. 6. — P. 2098–2104.
131. Schreiber, B. E. Improving the detection of pulmonary hypertension in systemic sclerosis using pulmonary function tests / B. E. Schreiber [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2011. — Vol. 63. — No. 11. — P. 3531–3539.
132. Scorza, R. Post-menopause is the main risk factor for developing isolated pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis / R. Scorza [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2002. — Vol. 966. — P. 238–246.
133. Scussel-Lonzetti, L. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival / L. Scussel-Lonzetti [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2002. — Vol. 81. — No. 2. — P. 154–167.
134. Shah, A. A. Telangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension / A. A. Shah, F. M. Wigley, L. K. Hummers // *The Journal of Rheumatology*. — 2010. — Vol. 37. — No. 1. — P. 98–104.
135. Shovlin, C. L. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome) / C. L. Shovlin [et al.] // *American journal of medical genetics*. — 2000. — Vol. 91. — No. 1. — P. 66–67.
136. Simeon, C. P. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis / C. P. Simeon [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2003. — Vol. 42. — No. 1. — P. 71–75.
137. Simeón-Aznar, C. P. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Survival, Prognostic Factors, and Causes of Death / C. P. Simeón-Aznar [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2015. — Vol. 94. — No. 43. — P. e1728.

138. Simonneau, G. Updated clinical classification of pulmonary hypertension / G. Simonneau [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2013. — Vol. 62. — Suppl. 25. — P. D34–41.
139. Smolen, J. S. Mixed connective tissue disease: to be or not to be? / J. S. Smolen, G. Steiner // *Arthritis and Rheumatism*. — 1998. — Vol. 41.— No. 5. — P. 768–777.
140. Spencer-Green, G. Test performance in systemic sclerosis: anti-centromere and anti-Scl-70 antibodies / G. Spencer-Green, D. Alter, H. G. Welch // *The American journal of medicine*. — 1997. — Vol. 103. — No. 3. — P. 242–248.
141. Steen, V. D. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with progressive systemic sclerosis / V. D. Steen, D. L. Powell, T. A. Medsger Jr. // *Arthritis and rheumatism*. — 1988. — Vol. 31. — No. 2. — P. 196–203.
142. Steen, V. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement / V. Steen, T. A. Medsger // *Arthritis and rheumatism*. — 2003. — Vol. 48. — No. 2. — P. 516–522.
143. Steen, V. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma / V. Steen, T. A. Medsger // *Arthritis and rheumatism*. — 2000. — Vol. 43. — No. 11. — P. 2437–2444.
144. Takeda, Y. Bilirubin as a prognostic marker in patients with pulmonary arterial hypertension / Y. Takeda [et al.] // *BMC pulmonary medicine*. — 2010. — Vol. 10. — P. 22.
145. Takehara, K. Antinuclear antibodies in the relatives of patients with systemic sclerosis / K. Takehara, Y. Moroi, Y. Ishibashi // *The British journal of dermatology*. — 1985. — Vol. 112. — No. 1. — P. 23–33.
146. Tan, E. M. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis: anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome / E. M. Tan [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1980. — Vol. 23. — No. 6. — P. 617–625.
147. Thakkar, V. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study /

V. Thakkar [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2012. — Vol. 14. — No. 3. — P. R143–153.

148. Thakkar, V. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study / V. Thakkar [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2013. — Vol. 15. — No. 6. — R193.

149. Thompson, A. E. A study of the frequency of pericardial and pleural effusions in scleroderma / A. E. Thompson, J. E. Pope // *British journal of rheumatology*. — 1998. — Vol. 37. — No. 12. — P. 1320–1323.

150. Valentini, G. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis.II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes / G. Valentini [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2001. — Vol. 60. — No. 6. — P. 592–598.

151. van den Hoogen, F. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology / European League against Rheumatism collaborative initiative / F. van den Hoogen [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2013. — Vol. 65. — No. 11. — P. 2737–2747.

152. Vazquez-Abad, D. Anticentromere autoantibodies. Evaluation of an ELISA using recombinant fusion protein CENP-B as antigen / D. Vazquez-Abad [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1994. — Vol. 37. — No. 2. — P. 248–252.

153. Walker, J. G. Histopathological and ultrastructural features of dermal telangiectasias in systemic sclerosis / J. G. Walker [et al.] // *Pathology*. — 2005. — Vol. 37. — No. 3. — P. 220–225.

154. Weiner, E. S. Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I / E. S. Weiner [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1988. — Vol. 31. — No. 3. — P. 378–385.

155. Wigley, F. M. Anticentromere antibody as a predictor of digital ischemic loss in patients with systemic sclerosis / F. M. Wigley [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1992. — Vol. 35. — No. 6. — P. 688–693.

156. Wigley, F. M. Vascular disease in scleroderma / F. M. Wigley // *Clinical reviews in allergy and immunology*. — 2009. — Vol. 36. — No. 2–3. — P. 150–175.
157. Williams, M. H. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension / M. H. Williams [et al.] // *European Heart Journal*. — 2006. — Vol. 27. — No. 12. — P. 1485–1494.
158. Williams, M. H. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era / M. H. Williams [et al.] // *Heart*. — 2006. — Vol. 92. — No. 7. — P. 926–932.
159. Wipff, J. Disturbed angiogenesis in systemic sclerosis: high levels of soluble endoglin / J. Wipff [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2008. — Vol. 47. — No. 7. — P. 972–975.
160. Wollersheim, H. The diagnostic value of several immunological tests for anti-nuclear antibody predicting the development of connective tissue diseases in patients presenting with Raynaud's phenomenon / H. Wollersheim [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. — 1989. — Vol. 19. — No. 6. — P. 535–541.
161. Zharikov, S. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells / S. Zharikov [et al.] // *American journal of physiology. Cell physiology*. — 2008. — Vol. 295. — No. 5. — P. 1183–1190.
162. Zhang, C.-Y. Relationship between serum uric acid levels and ventricular function in patients with idiopathic pulmonary hypertension / C.-Y. Zhang, L.-L. Ma, L.-X. Wang // *Experimental and clinical cardiology*. — 2013. — Vol. 18. — No. 1. — P. 37–39.