

# Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани

Волков А.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

**Контакты:**

Александр Витальевич Волков;  
[sandyvik@yahoo.com](mailto:sandyvik@yahoo.com)

**Contact:**

Aleksandr Volkov;  
[sandyvik@yahoo.com](mailto:sandyvik@yahoo.com)

Поступила 18.10.14



**А.В. Волков** –  
заведующий лабораторией  
инструментальной диагностики  
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,  
канд. мед. наук

**Вопросы, рассматриваемые в лекции:**

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – определение.
2. Патогенез ЛАГ при системных заболеваниях соединительной ткани (СТЗСТ).
3. Клинические проявления.
4. Диагноз, применение методов инструментальной диагностики.
5. Дифференциальная диагностика.
6. Терапия ЛАГ при СТЗСТ.

В лекции рассматривается проблема одного из редких проявлений системных заболеваний – легочной артериальной гипертензии. Указывается необходимость ранней диагностики, тщательной дифференциальной диагностики, верификации диагноза с применением инвазивных способов оценки центральной гемодинамики. Представлена модель скрининга больных с системной склеродермией, упрощающая определение показаний для назначения методов, позволяющих верифицировать диагноз. Описаны современные подходы к лекарственной терапии, обсуждаются вопросы улучшения выживаемости пациентов с этой прогностически неблагоприятной патологией.

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

**Для ссылки:** Волков А.В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):69–77.

**PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN CONNECTIVE TISSUE DISEASES**

**Volkov A.V.**

The lecture considers the problem of one of the rare manifestations of systemic diseases (pulmonary arterial hypertension) and shows the need for early diagnosis, careful differential diagnosis, and verification of diagnosis, by applying invasive procedures to evaluate central hemodynamics. It gives a model for screening patients with systemic sclerosis, which simplifies the determination of indications for the use of diagnostic verification methods. Current approaches to drug therapy are described and the issues of better survival of patients with poor prognosis of this disorder are discussed.

**Key words:** pulmonary arterial hypertension; connective tissue diseases; systemic sclerosis.

**For reference:** Volkov AV. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):69–77.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-69-77>

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ-СТЗСТ), – синдром, патогенетически сходный с идиопатической ЛАГ, развивающийся как клиническое проявление СТЗСТ. ЛАГ-СТЗСТ входит в группу 1 по современной классификации

легочной гипертензии (ЛГ) и, по данным различных регистров, находится на первом месте по частоте среди всех ассоциированных форм ЛАГ [1, 2]. Распространенность ЛАГ при СТЗСТ варьирует от 2,8 до 32%, поскольку в более ранних исследованиях критерием отбора служило наличие повышенного систоли-

ческого давления в легочной артерии (СДЛА) при эхокардиографии (ЭхоКГ), что существенно завышало показатель за счет ложноположительных результатов. Наиболее часто ЛАГ развивается у пациентов с системной склеродермией (ССД). В более редких случаях она возникает при системной красной волчанке (СКВ) и смешанном заболевании соединительной ткани (СЗСТ). Казуистически редко ЛАГ встречается при синдроме Шегрена, ревматоидном артрите, дермато/полимиозите [3]. Значимость ЛАГ-СТЗСТ подтверждается включением ее в критерии диагностики системной склеродермии и СЗСТ [4, 5]. Особенности ЛАГ-СТЗСТ, в частности при ССД, считаются торпидное к терапии течение и неблагоприятный прогноз даже на фоне активного лечения. По данным французского национального регистра, в современную эру ЛАГ-специфической терапии одно-, двух- и трехлетняя выживаемость с момента постановки диагноза составляет 90; 78 и 56% соответственно [6]. Перечисленные факты свидетельствуют о важности проблемы и необходимости привлечения широкого круга интернистов, особенно ревматологов, для решения задачи по улучшению прогноза у этой группы пациентов.

### Системная склеродермия

ССД — относительно редкое заболевание неизвестной этиологии с вовлечением в патологический процесс кожи, а также внутренних органов, что в конечном счете определяет течение болезни и ее прогноз. ССД можно отнести к группе поистине «сиротских» болезней, поскольку до настоящего времени не было успешных попыток создания лекарственных препаратов для ее лечения.

По данным многоцентрового исследования, проведенного во Франции и Италии с участием более 1100 больных ССД из 11 центров, распространенность прекапиллярной ЛГ составила 5%, из них 4% приходится на ЛАГ. Метаанализ 4 исследований с участием 3818 пациентов с ССД обнаружил наличие прекапиллярной ЛГ у 9% из них [7, 8]. В ранее опубликованных работах частота ЛГ при ССД варьирует от 9 до 65%, что было обусловлено разными методическими подходами к диагностике этого проявления. Внедрение катетеризации правых отделов сердца как рутинного метода обследования больных ССД существенно снизило частоту обнаружения ЛГ.

**Патогенез.** До настоящего времени точно не установлены процессы, играющие пусковую роль в развитии патологических изменений в легочных сосудах как при ССД, так и при ЛАГ. Современные теории патогенеза ЛАГ, общего для всех ее вариантов, близки к теории развития сосудистых проявлений ССД и основываются в первую очередь на эндотелиальном повреждении и нарушении регуляции межклеточных взаимодействий [9]. ЛАГ-ССД развивается в результате прогрессирующего ремоделирования легочных сосудов мелкого и среднего калибра. Хотя механизмы развития болезни остаются неясными, считается, что в их основе лежат воспаление и эндотелиальное повреждение. Сдвиг, который, по-видимому, обусловлен воспалением, приводит к нарушению равновесия между vasoактивными и способствующими пролиферативным изменениям медиаторами (такими как тромбоксан А<sub>2</sub> и эндотелин 1) и антипролиферативными вазодилататорами (например, оксидом азота и простаглицлином), локализующимися в пределах эндотелия. Эндотелиальная дисфункция приводит к быстрому сужению легочных артериол и клеточной про-

лиферации, что может усиливаться вследствие повышенного уровня серотонина, синтезируемого активированными тромбоцитами. В то же время повышается симпатическая стимуляция, прогрессируют гипоксемия и реперфузионное повреждение эндотелия, что приводит к дополнительной выработке цитокинов, способствуя ремоделированию сосудистой стенки, ее фиброзу и локальному микротромбозу. В финале описанные изменения приводят к прогрессирующему увеличению легочного сосудистого сопротивления, повышению давления в малом круге и перегрузке правых отделов сердца. Компенсационные механизмы правого желудочка первоначально сохраняют систолическую функцию, поддерживая сердечный выброс, но, поскольку пределы компенсации превышены, сердечная недостаточность прогрессирует и приводит к смерти.

Помимо поражения легочного сосудистого русла, сходные патогенетические изменения происходят при других сосудистых проявлениях ССД — синдроме Рейно и склеродермическом почечном кризе (рис. 1). Общность патогенеза подразумевает не только первичный системный характер сосудистого повреждения при ССД, но и схожесть терапевтических подходов, что в настоящее время с успехом используется в повседневной клинической практике.

**Клинические проявления.** ЛАГ, ассоциированная с ССД, широко известна как грозное проявление этого заболевания, при котором быстрое прогрессирование приводит к крайне неутешительным исходам. Развитие ЛАГ при лимитированном варианте ССД часто обусловлено легочными сосудистыми нарушениями, в то время как при диффузной ССД может отмечаться сочетание с легочным интерстициальным фиброзом. Помимо этого при ССД выявляются и другие состояния, способствующие развитию ЛГ и требующие тщательной дифференциальной диагностики.

Течение ЛАГ при ССД в общих проявлениях сходно с ее идиопатическим (первичным) вариантом. Ретроспективный анализ случаев ССД с ЛАГ показал наличие длительного (до 5 лет) бессимптомного периода, о котором можно было судить лишь по электрокардиографическим (ЭКГ) изменениям (признаки перегрузки правых отделов сердца) и по рентгенологическим признакам (выбухание второй дуги по левому контуру сердца). Период клинических проявлений протекал бурно и стремительно, с характерными для этого страдания симптомами, основной из которых — одышка. Необходимо отметить редкое развитие кровохарканья и синкопальных эпизодов.

Стадия прогрессирования характеризуется формированием в первую очередь тяжелой дыхательной недостаточности с легочными гипертоническими кризами, летальный исход наступает в среднем через 36 мес от момента первого признака заболевания — появления одышки — и чаще всего являлся следствием тяжелого легочного гипертонического криза с прогрессированием системной гипотензии. Признаки тяжелой правожелудочковой недостаточности встречались менее чем в половине случаев.

ССД, особенно ее лимитированный вариант (ранее обозначавшийся как CREST-синдром), чаще всего связана с развитием ЛАГ. В последние годы, по данным регистров больных ССД и собственному опыту, отмечается развитие ЛАГ у пациентов с ССД без явных кожных изменений (так называемая висцеральная ССД), что делает диагностику этого состояния весьма затруднительной. Новые классификационные критерии ССД позволяют устанавливать до-

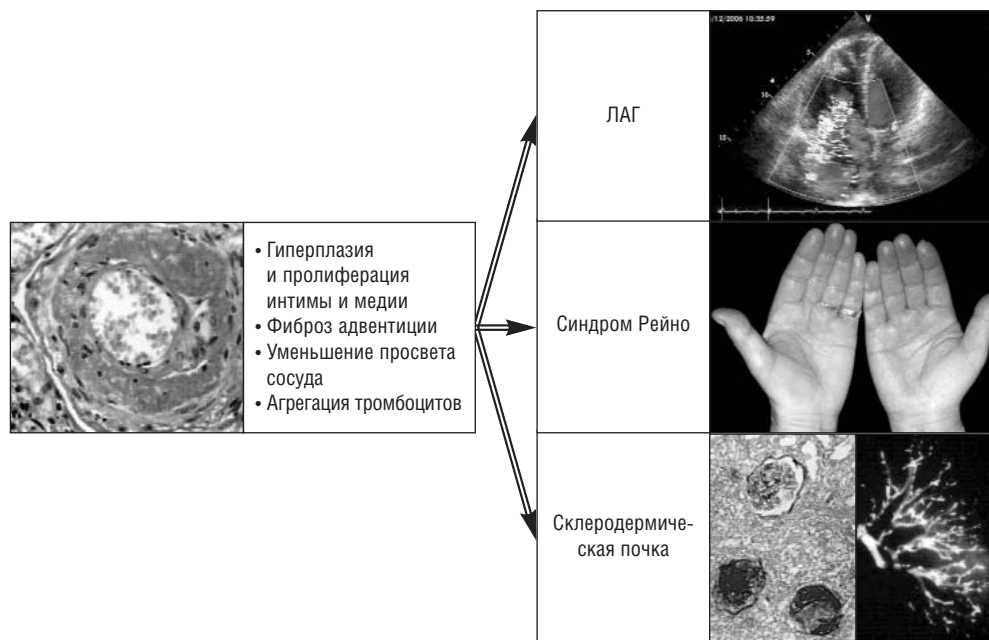


Рис. 1. Васкулопатия – основной патогенетический феномен ССД

стоверный диагноз на любых стадиях заболевания и при отсутствии уплотнения кожи [4]. Впервые в диагностические критерии ССД как одно из висцеральных проявлений включена ЛАГ (табл. 1). Поскольку около 15% пациентов с ЛАГ-ССД имеют висцеральную форму заболевания, до внедрения критериев 2013 г. диагноз основного заболевания у них был недостоверным или вообще не ставился. Это объясняет позднюю диагностику как ЛАГ, так и ССД. Особенное значение для диагностики ЛАГ и ССД имеет наличие телеангиэктазий, являющихся клиническим признаком, ассоциированным с ЛАГ-ССД.

Помимо этого большое значение в диагностике ССД имеют иммунологические нарушения. Впервые выделена группа «склеродермических» аутоантител, являющихся высокоспецифичными в плане дифференциальной диагностики ЛАГ [4]. В связи с этим в диагностический алго-

ритм ЛАГ внедрено обязательное исследование на антинуклеарные антитела, являющиеся иммунологическими маркерами СТЗСТ (табл. 2)

ЛГ относится к вариантам поражения легких у больных ССД и может быть обусловлена интерстициальным фиброзом или являться результатом изолированных пролиферативных изменений сосудистой стенки в отсутствие значимых изменений паренхимы или хронической гипоксии (собственно ЛАГ). Однако наиболее часто ЛГ у больных ССД обусловлена поражением левых отделов сердца (как клапанов, так и собственно миокарда), связанным с системным процессом или не имеющих с ним связи (например, ишемическая болезнь сердца, изолированная диастолическая дисфункция и др.). Последние могут быть обозначены в большой группе причин, определяющих вторичный характер гипертензии и расцениваемых как сопутствующие заболевания (см. классификацию ЛГ). Необходимо помнить о нередких ассоциациях ССД с первичным билиарным циррозом (особое внимание к вариантам,

Таблица 1 Классификационные критерии ССД ACR/EULAR (2013)

Критерий	Баллы
Утолщение кожи выше ПМФС	9
Утолщение кожи пальцев: отек пальцев	2
все пальцы дистальнее ПФС	4
Дигитальная ишемия: язвочки	2
рубчики	3
Телеангиэктазии	2
Капилляроскопические изменения	2
ЛАГ/ИПЛ	2
Синдром Рейно	3
Специфические аутоантитела	3
Суммарный балл достоверного диагноза	>9

**Примечание.** ACR – Американская коллегия ревматологов, EULAR – Европейская антиревматическая лига, ПМФС – проксимальный межфаланговый сустав, ПФС – пястно-фаланговый сустав, ИПЛ – интерстициальное поражение легких.

Таблица 2 Антинуклеарные антитела, выявляемые при СТЗСТ

Антитела	Заболевание
Антитела к двуспиральной ДНК	СКВ
Склеродермические специфические антитела: антицентромерные антитела	Лимитированный тип ССД
антитела к топоизомеразе-I (Sci-70)	Диффузный тип ССД с легочным фиброзом
антитела к РНК-полимеразе III	ССД с риском развития почечного криза
Ro/La антитела	Болезнь/синдром Шегрена, СКВ
Антитела к рибонуклеопротеиду (RNP)	СЗСТ
Sm-антитела	СКВ
Pm/Scl	Полимиозит в сочетании с ССД

осложненным портальной гипертензией), а также веноокклюзионной болезнью легких. И, наконец, при наличии факторов риска и тромбоза вен нижних конечностей у пациентов с ССД также может выявляться хроническая посттромбоэмболическая ЛГ.

Как уже было отмечено, ЛАГ при ССД чаще бывает ассоциирована с большой длительностью заболевания, лимитированным кожным синдромом, наличием телеангиэктазий и антицентромерных антител. Однако необходимо помнить и о редких вариантах ЛАГ, встречающихся при остром течении болезни с диффузным кожным синдромом и наличием U3RNP-аутоантител [10].

Высокая частота интерстициального фиброза, выявляемого у больных ССД в последние годы, не привела к существенному увеличению распространенности гипоксемического варианта ЛГ, однако способствовала выделению сочетанного типа поражения легких («диспропорциональная» ЛГ), при котором среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) достигает величин, сопоставимых с изолированным ее типом [11]. Выделение этого варианта обусловлено необходимостью иной, чем при интерстициальном фиброзе, терапевтической тактики в связи с его крайне тяжелым, прогностически неблагоприятным течением.

**Диагностика.** Ранняя диагностика ЛАГ — ключ к потенциально оптимальному терапевтическому прогнозу. В отсутствие лечения прогноз ЛАГ крайне неблагоприятен, при ССД 60% больных клинически значимой ЛАГ умирают в первые два года. Своевременное выявление способствует ранней терапии с последующим более благоприятным течением.

ЛГ определяют как повышение СрДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст. в состоянии покоя. При этом давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) не должно превышать 15 мм рт. ст., а сердечный индекс должен быть нормальным или сниженным. «Золотым стандартом» и единственным методом верификации ЛГ при всех ее вариантах является катетеризация правых отделов сердца (КПОС) [12].

Стратегия диагностики при ЛГ, ассоциированной с ССД, предполагает проведение комплексного обследования с целью установления диагноза, оценки клинического класса и типа ЛГ, а также оценки функционального и гемодинамического статуса пациентов. Как и при идиопатической ЛАГ, целесообразно выделить следующие этапы дифференциально-диагностического процесса:

- I. Подозрение на наличие ЛГ (скрининг).
- II. Исключение наиболее частых причин ЛГ.
- III. Установление диагноза ЛАГ.

IV. Оценка ЛАГ (функциональный класс — ФК, особенности гемодинамики).

Диагностика ЛГ при ССД, как и при других состояниях, основана на комплексе клинических и инструментальных исследований, среди которых «золотым стандартом» является определение давления в легочной артерии при ее катетеризации. Однако необходимо помнить о скрининговых методах выявления ЛГ, поскольку больные ССД составляют группу риска развития этого проявления [13]. Как известно, ЛАГ не имеет «патогномоничных» признаков и на начальных этапах развития клинически не значима. Одышка — как правило, первое проявление ЛГ, неспецифический симптом, который сам по себе требует проведения дифференциальной диагностики, — обычно развивается уже при наличии правожелудочковой недостаточности.

**Функциональные легочные тесты.** Особую значимость при скрининге и определении риска развития ЛГ у больного ССД имеет исследование функции внешнего дыхания с определением диффузионной способности легких (ДСЛ), не нашедшее должного места в диагностических программах при идиопатической (первичной) ЛГ. В многочисленных исследованиях показана прогностическая роль этого метода, помимо общепринятых клинико-иммунологических признаков, в определении группы риска больных ССД по развитию ЛГ. Изолированное (при нормальных объемно-скоростных показателях спирограммы) снижение ДСЛ до уровня  $< 55-60\%$  нормы (при отсутствии других причин — интерстициального фиброза, сопутствующих хронической обструктивной болезни легких или анемии) явилось более значимым предиктором развития ЛГ, чем другие доступные «скрининговые» методики — ЭКГ или ЭхоКГ.

V. Steen и соавт. [14] впервые показали, что пациенты с ЛАГ и лимитированной ССД имеют значительно более низкую ДСЛ за несколько лет до установления диагноза, чем пациенты, у которых в дальнейшем не развились ЛАГ и ИПЛ. D. Mukerjee и соавт. [15] выявили, что пороговое значение ДСЛ, равное 50%, ассоциировалось с ЛАГ с высокой специфичностью (90%), но низкой чувствительностью (39%). Французское исследование ItinerAir [16] убедительно продемонстрировало, что ДСЛ  $> 60\%$  от должного имеет высокую специфичность для исключения ЛАГ. Из этого следует вывод, что уровень ДСЛ  $< 60\%$  должен рассматриваться в качестве признака, указывающего на возможную ЛАГ. При сопоставлении уровней ДСЛ и СрДЛА у 243 пациентов с ССД, наблюдавшихся в Королевской больнице Лондона, менее чем у 10% пациентов уровень ДСЛ был  $> 60\%$  и только у одного —  $> 80\%$  от должного. К сожалению, это не может быть применено к другим вариантам ЛАГ (к примеру, идиопатическому). Сообщается лишь о небольшом снижении ДСЛ [17], в связи с чем уровень пограничного показателя будет существенно отличаться. Снижение ДСЛ у пациентов с ССД в первую очередь связывают с частой ассоциацией ЛАГ с веноокклюзионной болезнью. Если у пациентов при компьютерной томографии (КТ) легких выявлялось более двух признаков веноокклюзионной болезни, значения ДСЛ были ниже, чем в группе без определяемых на КТ изменений [18]. При морфологическом исследовании легочной ткани у пациентов с ЛАГ-ССД признаки поражения венул обнаруживают чаще, чем у пациентов с идиопатической ЛГ [19]. Однако нужно отметить, что исследования, показавшие высокую распространенность веноокклюзионной болезни у пациентов с ЛАГ-ССД, остаются предметом дискуссий, если учесть факты, полученные в рандомизированных исследованиях ЛАГ-специфических препаратов. Доказанным считается факт, что при веноокклюзионной болезни легких прием ЛАГ-специфических препаратов способствует развитию отека легких, в то время как в оригинальном исследовании эффективности эпопростенола у пациентов с ЛАГ-ССД возникновения легочного отека не было зарегистрировано ни у одного пациента [20, 21]. Этот факт подтверждают и результаты долгосрочных исследований. Изучение эффективности матинтана у пациентов с различными вариантами ЛАГ (SERAPHIN) не выявило различий в клиническом ответе у пациентов с идиопатической легочной гипертензией и ЛАГ, ассоциированной с ССД [22].

**Эхокардиография.** ЭхоКГ, помимо обнаружения косвенных признаков ЛГ и расчета СДЛА, поможет в дифференциальной диагностике вариантов «венозной» ЛГ, обусловленной поражением левого желудочка (нарушением его сократительной способности или наличием клапанных поражений). Необходимо помнить, что выявление транс-трикуспидального градиента давления  $>2,5$  м/с не является верифицирующим диагнозом и требует подтверждения. Французскими исследователями предложен дифференциально-диагностический алгоритм ранней диагностики ЛАГ с использованием ЭхоКГ, поскольку вероятность как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов при «пограничных» градиентах достаточно велика. Более точная с диагностических позиций диагностическая модель алгоритма DETECT предполагает использование ЭхоКГ: исследуются площадь правого предсердия и скорость трикуспидальной регургитации (ТР) [23].

**Инвазивная оценка гемодинамики.** КПОС, являющаяся «золотым стандартом» диагностики ЛГ, должна проводиться всем больным с этим проявлением ССД. Помимо подтверждения факта повышения давления, этот метод является дифференциально-диагностическим и определяющим прогноз. Необходимо отметить, что тест с оценкой вазореактивности при ЛАГ, ассоциированной с СТЗСТ, не проводится вследствие малой информативности [13].

**Скрининговые программы.** Как известно, СТЗСТ – один из факторов риска развития ЛАГ, поэтому разработка скрининговых программ является приоритетной для ранней диагностики этого тяжелого проявления. Вот ее общие принципы:

**Основные рекомендации для скрининга и ранней диагностики ЛАГ при СТЗСТ**

- Всем пациентам с ССД следует проводить скрининг на предмет обнаружения ЛАГ.
- Пациенты с СТЗСТ или другими системными аутоиммунными заболеваниями с признаками ССД должны проходить скрининг, так же как пациенты с ССД.
- Скрининг пациентов без клинических проявлений ЛАГ не рекомендуется для СТЗСТ или других системных аутоиммунных заболеваний без признаков ССД.
- Проведение КПОС необходимо для диагностики ЛАГ.
- Проведения острого вазореактивного теста у пациентов с ССД, СТЗСТ или другими системными аутоиммунными заболеваниями не требуется.
- Скрининговая программа у пациентов с ССД или системными аутоиммунными заболеваниями с чертами ССД обязательно должна включать исследование ДСЛ. Трансторакальная ЭхоКГ, определение NTproBNP и алгоритм DETECT должны проводиться, если ДСЛ  $<60\%$  и длительность заболевания  $>3$  лет.
- При ССД или системных аутоиммунных заболеваниях с чертами ССД трансторакальная ЭхоКГ и оценка ДСЛ должны проводиться ежегодно, а при возникновении симптомов выполняются трансторакальная ЭхоКГ, оценка ДСЛ и определение уровня NTproBNP.

Многоцентровое исследование DETECT выявило признаки заболевания, наиболее связанные с развитием

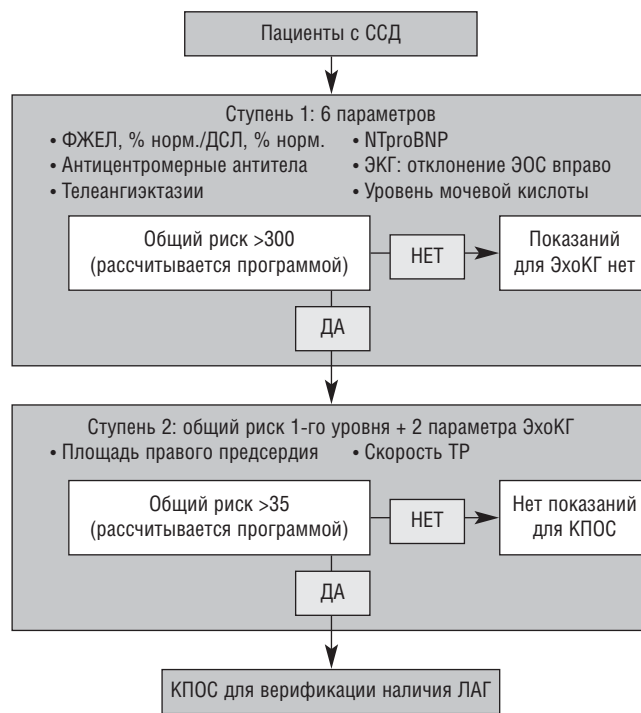
ЛАГ [23]. Это было первое исследование, включившее 466 пациентов с ССД с высоким риском развития ЛАГ (ДСЛ  $<60\%$  и длительность заболевания  $>3$  лет). В процессе обработки данных был разработан двухступенчатый алгоритм, позволяющий определить, каким пациентам нужно проводить ЭхоКГ и затем КПОС (рис. 2). Шесть простых переменных, которые ассоциированы с риском развития ЛАГ, были определены в процессе регрессионного анализа. К ним относятся телеангиэктазии, наличие антицентральных антител, повышение уровня серологических маркеров ЛАГ – NTproBNP и уровня мочевой кислоты, а также изолированное снижение ДСЛ.

Комбинация этих параметров указывает на необходимость проведения ЭхоКГ. К наиболее значимым для диагностики ЛАГ ЭхоКГ-параметрам относятся скорость ТР и площадь правого предсердия.

На основании полученных данных с 96% чувствительностью и 62% специфичностью можно предположить наличие у пациента ЛАГ (всю информацию об алгоритме DETECT можно найти на сайте <http://detect-pah.com/>).

**Дифференциальная диагностика.** Верификация ЛГ при ССД требует последующего дифференциально-диагностического обследования. Для уточнения типа ЛГ необходимо проводить весь комплекс каждому больному, поскольку встречается сочетание нескольких причин у одного пациента.

Собственно диагноз ЛАГ при ССД (изолированный вариант) может быть установлен только по окончании проведения всех диагностических процедур («диагноз-исключение»). Помимо этого ЛАГ может обуславливать портальная гипертензия, развившаяся на фоне первичного билиарного цирроза, который при лимитированном варианте ССД встречается существенно чаще, чем в популяции.



**Рис. 2.** Алгоритм DETECT. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, NTproBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, ЭОС – электрическая ось сердца

Обнаружение ИПЛ ставит задачу определить, какой вариант ЛГ превалирует. Помощь в этом может оказать бо-диплетизмография (определение остаточного объема и об-щей емкости легких для уточнения выраженности рест-рикции), а также исследование газового состава крови при катетеризации для оценки выраженности гипоксемии. Вы-деление сочетанного варианта (ЛАГ и ИПЛ) продиктовано необходимостью сочетанной терапии как вазоактивными препаратами, так и иммуносупрессантами.

Снижение насосной функции левого желудочка вследствие его систолической или диастолической дис-функции обуславливает развитие «венозной» ЛГ, проявля-ющейся при катетеризации повышением ДЗЛА. ЭхоКГ оказывает существенную помощь в решении этой задачи, однако может потребоваться верификация ишемической болезни сердца как неинвазивными (стресс-методы, «ко-ронарный кальций»), так и инвазивными (коронароангио-графия) методами. ЭхоКГ также является незаменимым методом в диагностике клапанных пороков, что при ССД встречается не часто.

В последние несколько лет за рубежом часто отмеча-ется сочетание ССД с поражением веноулярного отдела мик-роциркуляторного русла — легочной веноокклюзионной болезнью и легочным капиллярным ангиоматозом. При-менение препаратов группы простаглицина у этой катего-рии больных часто осложняется интерстициальным оте-ком легких и заканчивается фатально. Наличие у пациента гипоксемии, а также повышенного ДЗЛА позволяет запод-озрить эту фатальную ассоциацию.

К настоящему времени окончательно не определены факторы неблагоприятного прогноза ЛАГ при ССД. Тем не менее необходимо принимать во внимание, что подобные признаки описываются при идиопатической ЛГ. Помимо исходных гемодинамических параметров (чаще СДЛА при первом обследовании), к ним относятся наличие перикар-дита, повышение уровня NTproBNP, а также уровня моче-вой кислоты.

Функциональная классификация ЛАГ используется как предиктор продолжительности жизни. Так, у пациен-тов I и II ФК средняя продолжительность жизни составля-ет 6 лет, III ФК — 2,5 года и IV ФК — 6 мес. Помимо опре-деления ФК, у больных ССД важна количественная оцен-ка толерантности к физической нагрузке. Проведение 6-минутного теста ходьбы (6МТХ) является доступным и высокоинформативным средством оценки функцио-нального статуса пациента. Однако его использование при СТЗСТ может быть лимитировано поражением мышц и суставов.

Таким образом, раннее выявление и правильный ди-агноз ЛГ у пациентов с ССД — залог увеличения продол-жительности жизни пациентов. Учитывая сложность и недос-тупность многих диагностических процедур, наблюдение данной категории больных возможно лишь в специализи-рованных центрах.

### Системная красная волчанка

При СКВ ЛГ чаще ассоциируется с наличием антител к кардиолипину, т. е. с наличием антифосфолипидного синдрома, который характеризуется системной тромбофи-лией, лежащей в основе его клинических проявлений, в том числе и ЛГ. Данные больные в диагностическом и те-рапевтическом аспектах должны рассматриваться так же, как и пациенты с другими тромбоэмболическими вариан-

тами ЛГ. Более редкой причиной ЛГ при СКВ может яв-ляться «легочный васкулит», по нашему мнению, более со-ответствующий морфологической находке, чем клиниче-скому синдрому.

Единичные случаи ЛГ, ассоциированной с воспалие-нием легочных сосудов, описаны при **смешанном заболева-нии соединительной ткани** — редком, спорном с позиции нозологической самостоятельности сочетании признаков ССД, СКВ и полимиозита. Комбинация особенного пора-жения кожи с миозитом и легочным синдромом (в частно-сти, ЛГ) может быть опосредована воспалительными изме-нениями сосудистой стенки, в единичных случаях это под-тверждалось морфологическими исследованиями, а также эффективностью иммуносупрессивной терапии.

Необходимо подчеркнуть крайнюю редкость данного варианта, который не может определять дифференциро-ванный подход к терапии (иммуносупрессивные и/или ЛАГ-специфические препараты). Терапевтическая тактика должна определяться нозологической принадлежностью ЛАГ и другими возможными причинами, выявление кото-рых требует тщательного обследования пациентов с ЛГ или подозрением на нее [12].

**Терапия.** Терапия ЛАГ при СТЗСТ не отличается от лечения ее идиопатического варианта. Необходимо отме-тить, что мониторинг эффективности при ЛАГ-СТЗСТ должен осуществляться более часто в связи с плохим жиз-ненным прогнозом данной группы пациентов. На наш взгляд, оправдано более частое проведение КПОС при по-вторных обращениях пациентов, для уточнения воздей-ствия ЛАГ-специфических препаратов на гемодинамику, особенно в случаях с клиническим ухудшением, которые необходимо подтверждать исследованиями гемодинамики.

Эффективность ЛАГ-специфической терапии дока-зана у пациентов с ССД-ЛАГ для всех трех групп препара-тов [30]. У части пациентов с СКВ и СЗСТ с васкулитным вариантом ЛАГ на определенных этапах болезни имеет смысл применять иммуносупрессивную терапию [31] (рис. 3).



Рис. 3. Лечение ЛАГ при СКВ и СЗСТ

Терапия ЛАГ в настоящее время включает три группы препаратов, воздействующих на одно из основных звеньев ее патогенеза – эндотелиальную дисфункцию. К ним относятся простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа и антагонисты эндотелиновых рецепторов (АЭР).

Общие принципы терапии ЛАГ при СТЗСТ представлены на рис. 4.

Бозентан, неселективный ингибитор эндотелиновых рецепторов, в трех рандомизированных контролируемых исследованиях продемонстрировал свою эффективность у пациентов с ЛАГ [33, 34]. Бозентан был первым зарегистрированным для пациентов с ССД препаратом для лечения ЛАГ. При оценке долгосрочного прогноза на фоне терапии бозентаном было показано существенное улучшение выживаемости и увеличение периода до клинического ухудшения. Таблетированный бозентан имеет существенное преимущество по сравнению с внутривенными формами и подтвержденную эффективность в монотерапии [35]. Кроме того, недавние исследования показали, что назначение бозентана в качестве препарата первой линии с присоединением в дальнейшем других препаратов не оказывало негативного влияния на долгосрочную эффективность лечения у пациентов с идиопатической ЛАГ [36–39].

Анализ подгруппы больных СТЗСТ в международном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности силденафила при ЛАГ (SUPER-1) продемонстрировал достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение гемодинамических параметров (в особенности СрДЛА и ле-

гочного сосудистого сопротивления), а также ФК у 84 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СТЗСТ [40].

В этом исследовании наибольшие улучшения были отмечены в группе получавших 20 мг препарата трижды в день, из чего следует, что эта доза является эффективной и приемлемой в качестве стартовой терапии для пациентов с ЛАГ на фоне СТЗСТ. Прирост дистанции в 6МТХ составил 55 м по сравнению с группой контроля [40].

Наблюдаемое улучшение 6-МТХ на 55 м (корректированное по плацебо) на фоне 12-недельной терапии силденафилом сопоставимо с результатами применения других препаратов для лечения ЛАГ, обусловленной СТЗСТ. При анализе подгруппы пациентов с ССД в исследовании BREATHE-1 16-недельная терапия бозентаном предотвратила ухудшение в 6МТХ с увеличением на 3 м в контрольной группе, по сравнению с уменьшением на 40 м в группе плацебо [34]. Открытое исследование с внутривенной терапией эпопростенолом (в дозе 11,2 нг/кг в 1 мин в течение 12 нед) продемонстрировало увеличение дистанции 6-минутной ходьбы в среднем на 108 м по сравнению со стандартной терапией ЛАГ-СТЗСТ [41].

Помимо этого, были проведены клинические исследования, доказывающие эффективность ЛАГ-специфических препаратов в отношении других проявлений СТЗСТ.

Эффективность бозентана в отношении дигитальных ишемических нарушений была показана в двух плацебоконтролируемых рандомизированных испытаниях (RAPIDS-1 и RAPIDS-2), включающих 210 пациентов с ССД [42, 43]. Бозентан в начальной дозе 62,2 мг дважды в день в течение 4 нед, а затем 125 мг дважды в день в течение 12 нед статистически значимо снижал частоту возникновения новых дигитальных язв (на 48%) в сравнении с плацебо. Однако при анализе подгрупп в исследовании RAPIDS-1 выявлено более выраженное снижение частоты новых язв у пациентов с диффузной ССД на 67% ( $p < 0,001$ ), в то время как при лимитированной ССД различие с группой плацебо составило лишь 8%. Как указывалось выше, эффективность бозентана в плане лечения активных дигитальных язв продемонстрирована не была. Поэтому в настоящее время бозентан зарегистрирован и для профилактики новых дигитальных язв у пациентов с ССД из группы риска.

В двух рандомизированных клинических испытаниях показано, что инфузионные простаноиды, главным образом илопрост, эффективны для заживления дигитальных язв у пациентов с ССД [44, 45]. Следовательно, внутривенный илопрост эффективен у пациентов с активными дигитальными язвами, развившимися на фоне СТЗСТ, в частности, ССД.

Имеются также данные о профилактическом действии ЛАГ-специфических препаратов, преимущественно внутривенного илопроста, на пациентов с ССД, которые получали его длительное время по поводу синдрома Рейно [46].

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

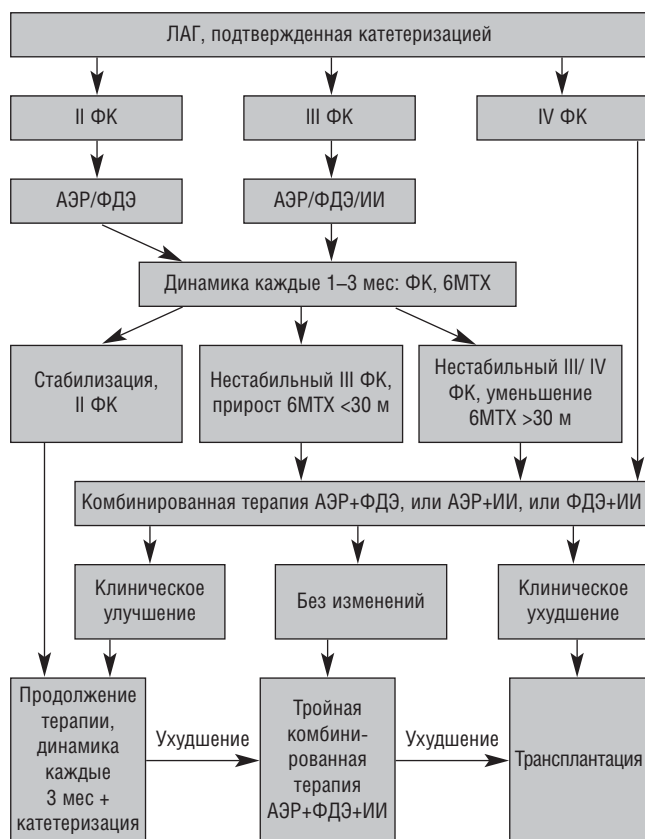


Рис. 4. Лечение ЛАГ при СТЗСТ (адаптировано из [32]). ФДЭ – ингибиторы фосфодиэстеразы, ИИ – ингаляционный илопрост

ЛИТЕРАТУРА

- Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010;138(6):1383–94. DOI: 10.1378/chest.10-0260
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137(2):376–87. DOI: 10.1378/chest.09-1140
- Yang X, Mardekian K, Sanders KN, et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2013;32(10):1519–31. DOI: 10.1007/s10067-013-2307-2
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747–55. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
- Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. *J Rheumatol*. 1996; 23(12):2055–62.
- Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1940–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202489
- Avouac J, Airo P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and meta-analysis of 5 studies. *J Rheumatol*. 2010;37(11):2290–8. DOI: 10.3899/jrheum.100245
- Iudici M, Codullo V, Giuggioli D, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: prevalence, incidence and predictive factors in a large multicentric Italian cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2 Suppl 76):31–6.
- Mathai SP, Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Heart Fail Clin*. 2012;8(3):413–25. DOI: 10.1016/j.hfc.2012.04.001
- Gü n d ü z OH, Fertig N, Lucas M, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis with renal crisis and pulmonary hypertension: a report of eleven cases. *Arthritis Rheum*. 2001;44(7):1663–6. DOI: 10.1002/1529-0131(200107)44:7<1663::AID-ART290>3.0.CO;2-C
- Launay D, Mouthon L, Hachulla E, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2007;34(5):1005–11.
- Чазова ИЕ, Авдеев СН, Царева НА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):4–23 [Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014;86(9):4–23 (In Russ.)].
- Schwaiger JP, Khanna D, Gerry Coghlan J. Screening patients with scleroderma for pulmonary arterial hypertension and implications for other at-risk populations. *Eur Respir Rev*. 2013;22(130):515–25. DOI: 10.1183/09059180.00006013
- Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):516–22. DOI: 10.1002/art.10775
- Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(4):461–6. DOI: 10.1093/rheumatology/keh067
- Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(12):3792–800. DOI: 10.1002/art.21433
- Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral Centre. *Eur Respir J*. 2012;39(4):945–55. DOI: 10.1183/09031936.00078411
- Gü n t h e r S, Jais X, Maitre S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2995–3005. DOI: 10.1002/art.34501
- Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol*. 2007;38(6):893–902. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.11.022
- Badesch DB, McGoon MD, Barst RJ, et al. Longterm survival among patients with scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension treated with intravenous epoprostenol. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2244–9. DOI: 10.3899/jrheum.081277
- Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132(6):425–34. DOI: 10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917
- Coghlan JC, Denton CP, Grü n i g E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1340–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203301
- Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):881–6. DOI: 10.1164/rccm.200904-0563OC
- Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S55–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.011
- Saggar R, Khanna D, Shapiro S, et al. Brief report: effect of ambrisentan treatment on exercise-induced pulmonary hypertension in systemic sclerosis: a prospective single-center, open-label pilot study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):4072–7. DOI: 10.1002/art.34614
- Hoepfer M, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D42–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.032
- Saggar R, Khanna D, Furst DE, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3741–50. DOI: 10.1002/art.27695
- Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al. Pulmonary arterial hypertension therapy may be safe and effective in patients with systemic sclerosis and borderline pulmonary artery pressure. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1257–62. DOI: 10.1002/art.33460
- Galie N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30(4):394–403. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp022
- Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J*. 2011;75(11):2668–74. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-0473
- Mathai S, Hassoun P. Therapy for pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Curr Opin Rheum*. 2009;21(6):642–8. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283307dc8
- Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358(9288):1119–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346(12):896–903. DOI: 10.1056/NEJMoa012212



35. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148–57. DOI: 10.1056/NEJMoa050010
36. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117(23):3010–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510
37. Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoid or sildenafil. *Rheumatology*. 2010;49(3):490–500. DOI: 10.1093/rheumatology/kep398
38. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax*. 2005;60(2):1025–30. DOI: 10.1136/thx.2005.040618
39. Мартынюк ТВ, Зыков КА, Антонова ОЮ и др. Влияние бозентана на клинический статус и клеточное звено иммунитета у больных с идиопатической легочной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2013;85(1):25–31 [Martyniuk TV, Zykov KA, Antonova OYu, et al. Effect of bosentan on the clinical status and cellular immunity of patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2013;85(1):25–31 (In Russ.)].
40. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2007;34(12):2417–22.
41. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132(6):425–34. DOI: 10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002
42. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):32–8. DOI: 10.1136/ard.2010.130658
43. Nguyen VA, Eisendle K, Gruber I, et al. Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):583–7. DOI: 10.1093/rheumatology/kep413
44. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Int Med*. 1994;120(3):199–206. DOI: 10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00004
45. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, et al. Effect of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized controlled study. *Clin Exp Rheum*. 2001;19(5):503–8.
46. Airo P, Rossi M, Scarsi M, et al. Disease-modifying effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis. A retrospective analysis and comparison with a control group. *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25(5):722–36.

#### Вопросы для самоконтроля (возможно несколько вариантов ответа)

1. Какие патогенетические механизмы участвуют в развитии ЛАГ при СТЗСТ?
  - А. Эндотелиальная дисфункция.
  - Б. Ремоделирование легочных сосудов.
  - В. Ренин-опосредованный вазоспазм сосудов микроциркуляции.
  - Г. Гиперпродукция аутоантител.
2. Какое клиническое проявление ЛАГ характерно для больных с СТЗСТ?
  - А. Одышка.
  - Б. Кровохарканье.
  - В. Генерализованный цианоз.
  - Г. Формирование «барабанных палочек» и «часовых стекол».
3. Какие два метода инструментальной диагностики используются для скрининга ЛАГ при СТЗСТ?
  - А. Эхокардиография.
  - Б. Дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов.
  - В. Исследование диффузионной способности легких.
  - Г. Холтеровское ЭКГ-мониторирование.
4. Каким методом верифицируют диагноз ЛАГ?
  - А. Эхокардиография.
  - Б. Катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии.
  - В. Компьютерная томография легких.
  - Г. Бодиплетизмография.
5. Что из нижеперечисленного позволит заподозрить наличие у пациента с СТЗСТ ЛАГ?
  - А. Изолированное снижение диффузионной способности легких.
  - Б. Обнаружение интерстициальных изменений при КТ легких.
  - В. Выявление антител в ДНК.
  - Г. Наличие сигнала энергетического доплера синовиальной оболочки.
6. Для установления диагноза ЛАГ нужно исключить:
  - А. Интерстициальное поражение легких.
  - Б. Поражение левых отделов сердца.
  - В. Легочную эмболию.
  - Г. Все вышеперечисленное.
7. Для оценки толерантности к физической нагрузке у пациентов с ЛАГ проводится:
  - А. Тест 6-минутной ходьбы.
  - Б. Эхокардиография.
  - В. Бодиплетизмография.
  - Г. Суточное мониторирование артериального давления.
8. Для лечения пациентов с ЛАГ-СТЗСТ используются:
  - А. Антагонисты рецепторов эндотелина.
  - Б. Ингибиторы фосфодиэстеразы-5.
  - В. Простаноиды.
  - Г. Все вышеперечисленные.

Ответы на стр. 93.