

Юдкина Н.Н., Волков А.В.

ОСОБЕННОСТИ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
г. Москва, Россия

Yudkina N.N., Volkov A.V.

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH A SYSTEMIC SCLEROSIS: REVIEW OF LITERATURE

*Nasonova Research Institute of Rheumatology,
Moscow, Russia*

АННОТАЦИЯ

Обзор посвящён проблеме лёгочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией. Представлены данные по распространенности, генетическим аспектам, особенностям клинической картины и диагностических алгоритмов, используемых для ранней диагностики этого тяжелого проявления системной склеродермии.

Ключевые слова: системная склеродермия, лёгочная артериальная гипертензия.

ABSTRACT

The review is devoted to a problem of the pulmonary arterial hypertension associated with a systemic sclerosis. Data on prevalence, genetic aspects, clinical features and the diagnostic algorithms used for early diagnostics of this fatal manifestation of a system sclerosis are submitted.

Key words: systemic sclerosis, pulmonary arterial hypertension.

Сведения об авторах:

Юдкина Наталья Николаевна	младший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, natudkina@mail.ru
Автор, ответственный за связь с редакцией: Волков Александр Витальевич	к.м.н., заведующий лабораторией инструментальной диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, sandyvkl@yahoo.com, 8(499)614-00-23, 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, 34 А.

Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – патологический процесс, в основе которого лежит поражение сосудов микроциркуляторного русла лёгких, приводящее к снижению в них кровотока, повышению лёгочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и, как исход, правожелудочковой недостаточности и смерти [1,2]. ЛАГ – это группа различных по этиологии состояний, диагностическим признаком которой является повышение среднего давления в лёгочной артерии (СрДЛА) ≥ 25 мм рт. ст., при котором давление заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. и ЛСС > 3 единиц Вуда в отсутствии поражения левых отделов сердца, интерстициального лёгочного фиброза и тромбоэмболий (табл. 1) [1-3].

ЛАГ относится к группе орфанных заболеваний, большинство пациентов которой имеют её идиопатический вариант, однако ЛАГ может также ассоциироваться с такими заболеваниями как врождённые пороки сердца и системные заболевания соединительной ткани, наиболее часто с системной склеродермией.

Системная склеродермия (ССД) – системное аутоиммунное заболевание, прогноз которого определяется поражением внутренних органов, в первую очередь сердца, лёгких и почек [4]. Распространённость ССД невелика, колеблется по данным разных авторов от 138 до 286 случаев на миллион [5,6]. Встречаемость ЛАГ при этом заболевании варьирует от 4,9 до 38% в зависимости от метода диагностики (эхокардиография или катетеризация). Использование катетеризации правых отделов сердца позволило выявить частоту прекапиллярной ЛГ, соответствующую 12% [7], включая пациентов с лёгочным фиброзом, и 7,85%, когда анализ был лимитирован только пациентами с ЛАГ [8]. Однако большинство представленных данных основываются на наблюдении рафинированных когорт пациентов экспертных центров, что позволяет усомниться в их точности.

Лёгочная артериальная гипертензия – это активно изучаемое последние годы состояние, развивающееся у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (СтЗСТ), в

Таблица 1. Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ)

Группа 1. Лёгочная 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 с:
1.4.1. 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'. Лёгочная веноокклюзионная болезнь (ВОБЛ) и/или лёгочный 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 с:
1'.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани
1'.4.2. ВИЧ-инфекцией
1". Персистирующая лёгочная гипертензия новорожденных

первую очередь, такими как системная склеродермия, а также при системной красной волчанке (СКВ), смешанном заболевании соединительной ткани (СЗСТ) и, гораздо реже, при ревматоидном артрите (РА), дерматомиозите (ДМ) и синдроме Шегрена (СШ) [9, 10]. ЛАГ, ассоциированная с СтЗСТ, занимает второе место по частоте встречаемости в странах Запада после ИЛГ. Системная склеродермия, преимущественно её лимитированный вариант, лидирует среди СтЗСТ в Европе и США. В странах Азии ЛАГ чаще всего развивается при СКВ. Частота выявления прекапиллярной лёгочной гипертензии с применением катетеризации в больших когортах пациентов с ССД варьирует от 5 до 12%. У таких больных ЛГ может встречаться в ассоциации с интерстициальным поражением лёгких или как результат изолированного поражения сосудов лёгких с вовлечением в процесс прекапиллярных артериол (ЛАГ) или посткапиллярных венул (веноокклюзионная болезнь лёгких). Не исключается сочетание развития ЛГ, ассоциированной с поражением левых отделов сердца, обусловленного собственно заболеванием (миокардит, поражение клапанов) или, чаще всего, сопутствующей патологией (атеросклероз, артериальная гипертензия). Поэтому с терапевтических позиций важно знать механизмы, которые могут лежать в основе развития ЛГ у больного таким многогранным заболеванием как ССД.

ЛАГ поражает от 3 до 13% больных с СтЗСТ и является главной причиной их смерти. У таких пациентов отмечается самое тяжелое течение ЛАГ и наиболее быстрое наступление летального исхода из всех подгрупп ЛАГ [11-13]. Среди больных с ЛАГ, ассоциированной с СтЗСТ (СтЗСТ-ЛАГ), у которых достигнуто улучшение на фоне применения простациклина, ингибиторов ФДЭ-5, антагонистов рецепторов эндотелина-1, долгосрочный прогноз хуже, чем у больных с идиопатической ЛАГ (ИЛГ) [14].

Проведено несколько исследований, сравнивающих клинические проявления и исходы у пациентов с различными вариантами СтЗСТ-ЛАГ. Недавнее исследование продемон-

стрировало, что больные с СКВ-ЛАГ имеют схожий с пациентами ССД-ЛАГ гемодинамический профиль, но в то же время лучшую выживаемость, в отличие от последних [15]. Однако недостатками исследования стали неполная характеристика выбранных когорт больных, а также небольшая группа пациентов с СКВ-ЛАГ (всего 28 человек). Это исследование также включало 28 пациентов с СЗСТ-ЛАГ и 12 – с ЛАГ, ассоциированной с ревматоидным артритом (РА-ЛАГ). Малое количество пациентов в группах не позволило продемонстрировать существенное различие в продолжительности жизни по сравнению с ССД-ЛАГ. Для группы ССД-ЛАГ характерно быстрое прогрессирование ЛАГ с развитием правожелудочковой сердечной и дыхательной недостаточностей, приводящих к смерти пациентов. Если выживаемость для пациентов с ИЛГ приравнивается к 5-6 годам от момента установления диагноза, то для больных ССД-ЛАГ этот период сокращается до 2-3 лет.

Системная склеродермия – это генерализованное заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии. С целью верификации диагноза системной склеродермии разработаны критерии заболевания.

В 2013 г. группой ученых ACR-EULAR разработаны усовершенствованные критерии ССД [16] (табл. 2). До момента их принятия использование «старых» критериев 1987 г. приводило к тому, что большинству пациентов установить диагноз не представлялось возможным. Особенно это коснулось больных с висцеральной и лимитированной формами ССД, когда часто кожный синдром минимально выражен или отсутствует, а вовлечение внутренних органов растягивается на годы или десятилетия. Разработка новых критериев имела важную практическую значимость, так как позволила диагностировать заболевание на ранней стадии, оказав тем самым влияние на своевременность назначения терапии и прогноз.

В отличие от «старых» в критерии 2013 г. впервые включены телеангиэктазии, предикторная роль которых в развитии ЛАГ доказана [17]. Капилляроскопические изменения и склеродермоспецифические антитела как ранние маркёры ССД в

1987 году не учитывались. Внесением ЛАГ в критерии 2013 г. подчеркивается её особая значимость при ССД.

Согласно критериям 2013 г. диагноз системной склеродермии может быть установлен в том случае, если суммарный балл по всем пунктам ≥ 9 .

Системная склеродермия классифицируется по типу поражения кожи. Выделяют лимитированную форму, когда индурационный процесс затрагивает дистальные отделы конечностей (ниже коленных и локтевых суставов) и/или лицо. При диффузной форме утолщение кожи имеет распространённый характер.

Наиболее часто при первом варианте течение ССД благоприятное, с медленным вовлечением в процесс внутренних органов, занимающим годы и десятилетия. При диффузной форме заболевания течение чаще всего быстро прогрессирующее с ранним органным поражением. Такая классификация была предложена группой экспертов в составе LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R и соавт. в 1988 году.

Выдвигается гипотеза, что гены, экспрессируемые на поверхности периферических мононуклеарных клеток крови пациентов с ИЛГ, могут присутствовать и у больных с ССД-ЛАГ. Причём от наличия того или иного вида генов может зависеть тяжесть течения ЛАГ у определенного больного.

DN Grigoryev и соавт. [18] предприняли попытку выделить профили исследуемых генов у 9 пациентов с ИЛГ, 10 – с ССД-ЛАГ и у 5 здоровых добровольцев. Тяжесть состояния пациентов с ЛАГ оценивалась с помощью функционального статуса и гемодинамических параметров. Потенциальные гены выделены методом ПЦР в режиме реального времени. Они существенным образом коррелировали с размерами правого предсердия (ПП) и сердечным индексом (СИ) – известными предикторами выживаемости при ЛАГ.

Это первая попытка выделения генов, экспрессируемых на поверхности периферических мононуклеарных клеток, у пациентов с ССД-ЛАГ, с акцентированием внимания на их роли в тяжести течения ЛАГ. Выделено 116 и 365 ЛАГ-

ассоциированных генов у пациентов с ИЛГ и ССД-ЛАГ, соответственно. Кластерный анализ профилей экспрессии генов при ИЛГ и ССД-ЛАГ выявил сходство в обеих группах, куда вошли известные ЛАГ- и ангиогенезассоциированные гены, такие как IL-8, VEGF и EREG. Повышенная экспрессия их была сопоставима в этих двух группах, но оказалась более выраженной у пациентов с ССД-ЛАГ. Полученные данные свидетельствуют о том, что патологические процессы, обусловленные системной склеродермией, не ингибируют ЛАГ-ассоциированную транскрипцию, а наоборот усиливают её, что, возможно, объясняет механизм развития ЛАГ при ССД. Потенциальные фармакологические эффекты ЛАГ-специфической терапии на транскрипционные изменения в периферических мононуклеарах были изучены, и доказана их незначительность, тем самым подтверждая, что обнаруженные изменения в экспрессии генов на поверхности этих клеток были обусловлены ЛАГ, нежели произошли вследствие лечения.

Также исследователями проводилось наблюдение за вариабельностью в экспрессии генов, отвечающих за развитие ЛАГ, исходя из тяжести течения процесса. Эти находки были подтверждены межгрупповым и внутригрупповым анализом среди пациентов с ССД-ЛАГ, который продемонстрировал стратификацию профилей генов, основанную на функциональных и гемодинамических характеристиках тяжести ЛАГ, что позволило выявить значимые изменения в транскрипции генов, вовлеченных в патогенетические процессы течения ЛАГ, которые могут служить в качестве биомаркеров тяжести заболевания. Таким образом, гены, которые были выявлены путём 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 выявлялись в сосудах и патогенезе ЛАГ (например, ангиогенез и воспаление) и были связаны с такими генами как IL8, VEGF, ILB и MMP9. Также авторам удалось выявить несколько генов, которые ранее не ассоциировались с ЛАГ,

Таблица 2. Критерии системной склеродермии, 2013

Критерии	Характеристика	Балльная оценка
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 проксимальных межфаланговых суставов)	4
Дигитальные ишемические нарушения (учитывается наиболее высокий балл)	Язвочки	2
	Рубчики	3
Телеангиэктазии		2
Капилляроскопические изменения (склеродермический тип)		2
Лёгочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение лёгких (максимальный балл равен 2)	ЛАГ ИЗЛ	2
Синдром Рейно		3
Склеродермоспецифические антитела (максимальный балл равен 3)	Антицентромерные антитела Антитела к топоизомеразе-I Антитела к РНК-полимеразе-III	3

такими как EREG, CXCL2 и MMP25, которые представляют собой потенциально новые биомаркёры и/или терапевтические мишени для будущих исследований.

Несколько генов, идентифицированных в исследовании, были также обозначены ранее Bull T.M. и соавт. [19], к которым относятся ADM, IL7R, ZFP36, GLUL, JUND и BCL6. Внутригрупповой анализ, проведенный Grigoryev D.N. и соавт. [18], выявил роль аденомедуллина и герпесвируса как посредников генов у пациентов с ИЛГ и ассоциированной ЛАГ, соответственно, в качестве определяющих тяжесть процесса.

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

Идиопатическая лёгочная артериальная гипертензия (ранее именуемая как первичная ЛАГ) – наиболее изученный субтип ЛАГ как с точки зрения клинических особенностей, так и в отношении исследования лекарственных препаратов. Частота встречаемости ИЛГ составляет 5,9 случаев (из 15-ти, приходящихся на всю группу ЛАГ) на 1 миллион населения [2].

В последнее время возрос интерес к лёгочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, наиболее часто с системной склеродермией. По сравнению с ИЛГ пациенты с СтЗСТ-ЛАГ преимущественно 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 (интерстициальное заболевание лёгких, поражение левых отделов сердца), худшую выживаемость. Нескорректированный риск смерти больных ССД-ЛАГ по сравнению с ИЛГ составляет 2,9.

Пациенты с ССД-ЛАГ отличаются плохим ответом на терапию и имеют худшую долгосрочную выживаемость сравнительно с ИЛГ [14]. Причина этих различий не до конца ясна. Пациенты с ССД-ЛАГ имеют более старший возраст на момент начала заболевания и позднюю манифестацию ЛАГ [14].

Лёгочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, отличается более тяжелым течением, высокой смертностью, худшим ответом на терапию с неблагоприятным исходом в сравнении с идиопатической формой ЛАГ. ССД является аутоиммунным заболеванием, обуславливающим возможное вовлечение в патологический процесс левого и правого желудочков напрямую путём воспаления и фиброобразования и опосредованно через системную и лёгочную гипертензию.

Проводилось ретроспективное когортное исследование [20] с целью проверки гипотезы о том, что увеличение распространённости вовлечения левого желудочка в процесс может объяснять более высокую смертность среди пациентов с ССД-ЛАГ по отношению к больным ИЛГ. Предполагается, что пациенты с ССД-ЛАГ имеют больше эхокардиографических доказательств вовлечения в процесс 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 ССД-ЛАГ. Всего включен 41 пациент с ИЛАГ и 50 – с ССД-ЛАГ. Исходя из полученных данных, пациенты с ССД-ЛАГ имели более низкое среднее давление в лёгочной артерии по сравнению с группой ИЛГ (46,6 мм рт. ст. против

54,4, соответственно; $P=0,002$) несмотря на схожие показатели кардиальной дисфункции (сердечный индекс 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 ССД-ЛАГ. Одно- и трехлетняя выживаемость составила 87,8% и 48,9%, соответственно, у пациентов с ССД-ЛАГ и 95,1% и 83,6% – у больных с ИЛГ. У пациентов с ССД-ЛАГ риск смерти был в 3,06 раза больше, чем при ИЛГ (по результатам контроля за перикардальным выпотом), но не было значимых различий в увеличении риска смерти в группе с ССД-ЛАГ по данным наблюдения за состоянием левых отделов сердца.

Обращают внимание данные американского регистра REVEAL (the Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management) – многоцентрового наблюдательного исследования, объединяющего 52 центра в США и изучающего современные демографические показатели и терапевтические достижения у большой когорты пациентов с ЛАГ, подтверждённой при КПОС [21]. Из 1892 пациентов, включённых в регистр, у 1251 диагностировали ИЛАГ и у 641 – СтЗСТ-ЛАГ. В сравнении с группой ИЛГ пациенты с СтЗСТ-ЛАГ имели лучшие гемодинамические параметры и благоприятные изменения правого желудочка по ЭхоКГ, но более часто выявляемый перикардальный выпот, меньшую дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы ($300,5 \pm 118$ и $329 \pm 134,7$ м, соответственно), выше уровни натрийуретического пептида (НУП) ($432 \pm 789,1$ и $245,6 \pm 427,2$ пг/мл), более низкие значения диффузионной способности лёгких (ДСЛ) ($44,9\% \pm 18\%$ и $63,6\% \pm 22,1\%$). Однолетняя выживаемость и независимость от госпитализации были ниже у группы СтЗСТ-ЛАГ (86% и 96%, соответственно; 67% и 73%). В сравнении с пациентами ССД-ЛАГ ($n=399$) больные с другими СтЗСТ-СКВ ($n=110$), СтЗСТ ($n=52$), РА ($n=28$) имели схожие гемодинамические параметры. Однако у пациентов с ССД-ЛАГ отмечены более высокие уровни НУП ($552,2 \pm 977,8$ пг/мл), ниже ДСЛ ($41,2\% \pm 16,3\%$) и худшая однолетняя выживаемость (82% и 94% при СКВ-ЛАГ, 88% при СтЗСТ-ЛАГ, 96% при РА-ЛАГ). Таким образом, пациенты с ССД-ЛАГ демонстрируют собой уникальную когорту с наиболее высокими уровнями НУП, самой низкой ДСЛ и худшей выживаемостью среди остальных подгрупп СтЗСТ-ЛАГ.

В последнее время большое внимание уделяется так называемой висцеральной форме ССД, или прогрессирующему системному склерозу без склеродермы, когда в отсутствие вовлечения в процесс кожи имеет место синдром Рейно в сочетании с моно- или полиорганным поражением. Термин впервые предложен Rodnan и Fennel в 1962 году, а самые ранние публикации с описанием этого субтипа ССД принадлежат Abrams и соавт. и датированы 1954 годом. Из отечественных учёных висцеральную форму ССД первой описала Н.Г. Гусева в 1965 г. [22]. Тогда же ею был предложен термин «моноорганные склеродермические висцериты», включающий в себя симптомокомплекс с отсутствием кожных проявлений ССД и поражением только одного органа или системы. Благодаря чему пациенты, у которых патологический процесс протекал под маской идиопатического, объединены в группу висцеральной формы ССД [22].

Выдвигается гипотеза, что в группах пациентов с ССД без склеродермы и с ограниченным характером кожного процесса происходят схожие изменения внутренних органов, в

частности развитие лёгочной артериальной гипертензии. Так, проводилось исследование по изучению демографических, клинических, серологических особенностей и выживаемости в когорте из 555 пациентов с ССД без диффузного поражения кожи [23]. Они были разделены на 2 группы: у 48 (9%) отсутствовало утолщение кожи, и 507 (91%) человек имели лимитированную форму заболевания. В 94% случаев в обеих группах выявлялись положительные антинуклеарные антитела. Наиболее часто встречались антицентромерные антитела. 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 диффузионной способности лёгких (DLCO) выявлено в 77% и 64% случаев, соответственно (недостаточно). Лёгочная артериальная гипертензия оставалась ведущей причиной смерти в обеих группах пациентов, но чаще встречалась у больных с ССД без склеродермы в отличие от пациентов с лимитированной формой (52% против 24%, $p=0,009$). Эти находки были сопоставимы с наблюдением, что изолированное снижение DLCO $<70\%$ чаще отмечалось у пациентов без вовлечения в процесс кожи.

Эта клиническая форма ССД может быть расценена как переходная, между ЛАГ-ССД и ИЛГ, знание особенностей течения и клинической картины ССД при таких вариантах будет способствовать их раннему выявлению.

Наиболее часто используемые скрининговые методы диагностики лёгочной гипертензии, предложенные Европейским кардиологическим и Европейским респираторным обществами, базируются на симптомах и данных трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) [24]. Однако они требуют усовершенствования ввиду того, что на ранних стадиях симптомы незначительно выражены и неспецифичны, что затрудняет диагностику развивающейся у пациентов ЛАГ. Ещё более сложным является выявление ЛАГ у больных ССД, имеющих интерстициальный фиброз лёгких. Кроме того, наиболее широко используемый эхокардиографический параметр, такой как транстрикуспидальный градиент давления (TRV), обнаруживается не у всех пациентов. Так, от 20 до 39% больных не имеют должного увеличения TRV, что значительно снижает чувствительность существующих алгоритмов, основанных на результатах трансторакальной ЭхоКГ [25,26]. Другим фактором является экономическая эффективность такого метода.

Эти ограничения существующих скрининговых алгоритмов определяют необходимость разработки альтернативных методов, совершенствующих отбор претендентов для проведения катетеризации правых отделов сердца – «золотого стандарта» диагностики ЛАГ. Появляющиеся диагностические программы включают функциональные лёгочные тесты и биомаркеры, одним из которых является мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) [27-30].

В 2012 году Австралийская группа по изучению системной склеродермии (ASIG) предложила скрининговый алгоритм диагностики ЛАГ с использованием функциональных лёгочных тестов и биомаркера NT-proBNP, который продемонстрировал схожую чувствительность и более высокую специфичность, а также положительные и отрицательные стороны в сравнении с существующими на тот момент рекомендациями Европейского кардиологического и Европейского респираторного обществ [31].

DETECT (Evidence-Based Detection of Pulmonary Arterial

Hypertension in Systemic Sclerosis) – это программа, разработанная исследователями сравнительно недавно, созданная в качестве нового алгоритма раннего выявления ЛАГ у пациентов с ССД. В настоящее время это официально рекомендованный экспертами скрининговый алгоритм, разработанный для ранней диагностики ЛАГ у пациентов из группы высокого риска.

В исследование [32] было включено 644 пациента из 18 стран Северной Америки, Европы и Азии со снижением диффузионной способности лёгких по окиси углерода (ДСЛ) менее 60% от должного. Разработанный метод состоял из 8 параметров: наличие/отсутствие телеангиэктазий и антицентромерных антител; отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо на электрокардиограмме (ЭКГ); уровень NT-proBNP и мочевой кислоты в сыворотке; отношение форсированной жизненной ёмкости к диффузионной способности лёгких, выраженных в процентах от должного значения, по ФВД (FVC/DLCO); количественное значение площади правого предсердия (ПП) и транстрикуспидального градиента давления по ЭхоКГ. Таким образом, исследователям удалось создать двуступенчатый метод диагностики, который увеличил чувствительность скрининга с 71 до 96% в сравнении с рекомендациями Европейского кардиологического и Европейского респираторного обществ. Алгоритм диагностики представлен в виде калькулятора на специализированном сайте [60]. Он включает в себя пошаговую оценку, состоящую из двух этапов: 1 – неэхокардиографические параметры (ФЖЕЛ/ДСЛ, уровень NT-proBNP и мочевой кислоты в сыворотке, антицентромерные антитела, телеангиэктазии, отклонение ЭОС вправо), при достижении суммарного счета которых 300 и более пациент может быть направлен на ЭхоКГ; 2 – эхокардиографические методы, когда при общем риске ≥ 35 больной становится претендентом на проведение катетеризации правых отделов сердца. Достоинствами алгоритма DETECT является простота исполнения, использование общедоступных параметров состояния пациента, попадание большого числа больных в группу риска развития ЛАГ, что обуславливает возможность раннего выявления ЛАГ на доклинической стадии. Недостатком данного метода является упущение из вида группы так называемых «скрининг-негативных» больных с ЛАГ, которые, не набрав достаточное количество баллов в каждом из пунктов, остаются недиагностированными.

Скрининговый алгоритм ASIG включает в себя 2 компонента: 1 (А) основан на данных ФВД и считается позитивным, если ДСЛ $<70\%$ и соотношение ФЖЕЛ/ДСЛ $\geq 1,8$; 2 (В) оценивает сывороточный уровень NT-proBNP, который в положительном случае должен превышать 210 пг/мл. Пациентов, подходящих по одному или обоим пунктам, направляют на трансторакальную ЭхоКГ, а в качестве методов дообследования по клиническим показаниям используют мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки, вентиляционно-перфузионное соотношение и 6-минутный тест ходьбы, главным образом для исключения иных причин, приводящих к развитию лёгочной гипертензии (патология левого желудочка, интерстициальное поражение лёгких, лёгочные эмболии). Если не находится объяснение позитивному скринингу, пациенты направляются на катетеризацию правых отделов сердца независимо от значения систолического давления в лёгочной артерии по ЭхоКГ [31].

Таким образом, программа DETECT и алгоритм ASIG в сравнении с рекомендациями Европейского кардиологического и

Европейского респираторного обществ имеют более высокую чувствительность, которая так важна для скрининговой оценки, снижая или устраняя число пропущенных диагнозов ЛАГ. Рекомендации Европейского кардиологического и Европейского респираторного обществ имеют ряд ограничений у пациентов с отсутствием или минимальной скоростью трикуспидальной регургитации. Специфичность всех скрининговых моделей низкая, чего и следовало ожидать, но алгоритм ASIG продемонстрировал более высокую специфичность, что позволило снизить количество направлений на катетеризацию правых отделов сердца. Вполне вероятно, что выбор скринингового алгоритма будет также зависеть от стоимости и простоты исполнения.

Согласно рекомендациям Европейского респираторного и Европейского кардиологического обществ поводом для направления пациента на катетеризацию правых отделов сердца является изолированное значение скорости трикуспидальной регургитации $>3,4$ м/с, или в интервале от 2,8 до 3,4 (последнее включительно) при обязательном наличии симптомов (по меньшей мере один из перечисленных: одышка, синкопальные/пресинкопальные состояния, объективно выявляемые периферические отеки), или менее 2,8 м/с плюс вышеперечисленные симптомы в сочетании с дополнительной важной эхокардиографической переменной, такой как площадь правого предсердия (более 18 см²) [24].

Yanjie Hao и соавт. [33] проведена оценка предикторной точности программы DETECT на австралийской когорте пациентов, а также сравнение DETECT и алгоритма ASIG с рекомендациями Европейского кардиологического и Европейского респираторного обществ. В исследование включено 79 пациентов в возрасте от 18 лет с достоверным диагнозом системной склеродермии. Все больные имели высокий риск развития ЛАГ по программе скрининга Европейского кардиологического и Европейского респираторного обществ, в связи с чем они были подвергнуты катетеризации правых отделов сердца, по результатам которой лёгочная гипертензия выявлена у 45 (57%) и ЛАГ – у 29 (36,7%) пациентов. Из 79 исключено 6 человек по следующим причинам: 3 – вследствие снижения ФЖЕЛ $<40\%$ от должного, 3 – так как у них отсутствовало более одного пункта в алгоритме DETECT. Из оставшихся в программе DETECT 73 человек четверо не имели увеличения площади правого предсердия, у 2 выявлялся нормальный сывороточный уровень мочевого кислоты, у 12 не было изменений на ЭКГ. У всех пациентов оказался повышенным NT-proBNP.

Ретроспективно чувствительность, специфичность, процент скрининг-негативных и позитивных случаев в конкретной когорте пациентов для алгоритма DETECT составили 100%, 35,3%, 55,1% и 100%, соответственно. В конце первого этапа обследования у 61 человека средний балл составил 330,4 (от 315,1 до 340,5), и они были направлены на ЭхоКГ. На втором этапе средняя оценка равнялась 48,9 (от 37,2 до 55,3) у 53 включённых пациентов. В конечном итоге только 49 (80%) больных должно было быть подвергнуто катетеризации правых отделов сердца. Ни один пациент с ЛАГ не пропущен благодаря использованию данного алгоритма, но 22 человека – потенциальных претендента на проведение КПОС – не имели ЛАГ. Таким образом, использование программы DETECT в данном исследовании свидетельствует о том, что у 45% пациентов, направленных на КПОС как имеющих факто-

ры высокого риска развития данного состояния, не выявлена ЛАГ.

В заключение необходимо отметить, что имеющиеся особенности ЛАГ-ССД диктуют необходимость более тщательных диагностических подходов как у пациентов с ССД, так и с ИЛГ. Имеющиеся нерешенные проблемы требуют решения, что обусловлено плохой выживаемостью этой когорты пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лёгочная гипертензия. Под редакцией И.Е. Чазовой и Т.В. Мартынюк. – М.: Практика, 2015.
2. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 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). *Eur Respir J.* 2015 Oct;46(4):903-75.
3. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии. *Терапевтический Архив* 2014; 9:4–23.
4. LeRoy E.C., Black C., Fleischmajer R. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988 Feb;15(2):202-5.
5. Mayes M.D. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003 May;29(2):239-54.
6. Maricq H.R., Weinrich M.C., Keil J.E. et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum.* 1989 Aug;32(8):998-1006.
7. Mukerjee D., St. George D., Knight C., Davar J., Wells A.U., Du Bois R.M. et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:461–6.
8. Hachulla E., de Groote P., Gressin V. et al. Itinér AIR-Sclérodermie Study Group. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum.* 2009;60 (6):1831-1839.
9. Волков А.В. Лёгочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. *Научно-практическая ревматология.* 2015. № 1 (53). С. 69-77.
10. Galiè N., Manes A., Farahani K.V. et al. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. *Lupus.* 2005;14(9):713-717.
11. Mukerjee D., St. George D., Coleiro B. et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(11):1088-1093.
12. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol.* 1996;35(10):989-993.
13. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest.* 2003;123(2):344-350.
14. Girgis RE, Mathai SC, Krishnan JA, Wigley FM, Hassoun

- PM. Long-term outcome of bosentan treatment in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(10):1626-1631.
15. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179(2):151-157.
16. Frank van den Hoogen, Dinesh Khanna, Jaap Fransen, Sindhu R. Johnson, Murray Baron, Alan Tyndall, Marco Matucci-Cerinic, Raymond Naden, Gabriela Riemekasten, Patricia Carreira, Armando Gabrielli, Oliver Distler, Jacob M van Laar, Gabriele Valentini, Christopher P Denton, Otylia Kowal-Bielecka, Murat Inanc, Yannick Allanore, Ulrich A Walker, Ulf Müller-Ladner, Madelon Vonk, Laszlo Czirjak, Ariane Herrick, Stanislav Sierakowski, Douglas Veale, Lorinda Chung, Phillip Clements, Barry J Fessler, Dan Furst, Serena Guiducci, Vivian Hsu, Maureen Mayes, Thomas A Medsger, jr, Peter Merkel, Richard Silver, Virginia Steen, John Varga, David Collier, Mary Ell Csuka, Sergio Jimenez, Bashar Kahaleh, James R Seibold, Robert Simms, Janet Pope. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov; 65(11): 2737-2747.
17. Ami A. Shah, Fredrick M. Wigley, and Laura K. Hummers. Telangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol*. 2010 January ; 37(1): 98-104.
18. DN Grigoryev , SC Mathai, MR Fisher, et al. Identification of candidate genes in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Transl Res*. 2008 April ; 151(4): 197-207.
19. Bull TM, Coldren CD, Moore M, Sotto-Santiago SM, Pham DV, Nana-Sinkam SP, Voelkel NF, Geraci MW. Gene microarray analysis of peripheral blood cells in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):911-9.
20. Micah R. Fisher, Stephen C. Mathai, Hunter C. Champion, Reda E. Girgis et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 54, No 9, September 2006, 3043-3050.
21. McGoon MD, Krichman A, Farber HW, et al. Design of the REVEAL registry for US patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(8):923-931
22. Тареев Е.М., Виноградова О.М., Насонова В.А., Гусева Н.Г. Коллагенозы. – М.: Медицина. 1965 г.
23. Hadi Poormoghimi, Mary Lucas, Noreen Fertig, Thomas A. Medsger. Systemic sclerosis sine scleroderma. Demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 43, No 2, February 2000, 444-451.
24. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537.
25. Kowal-Bielecka O, Avouac J, Pittrow D, Huscher D, Behrens F, Denton CP, et al. Echocardiography as an outcome measure in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature analysis by the EPOSS Group. *J Rheumatol*. 2009;37:105-15.
26. Mathai SC, Sibley CT, Forfia PR, Mudd JO, Fisher MR, Tedford RJ, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol*. 2011;38:2410-8.
27. Meune C, Avouac J, Airo' P, Beretta L, Dieud P, Wahbi K, et al. Prediction of pulmonary hypertension related to systemic sclerosis by an index based on simple clinical observations. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2790-6.
28. Schreiber BE, Valerio CJ, Keir GJ, Handler C, Wells AU, Denton CP, et al. Improving the detection of pulmonary hypertension in systemic sclerosis using pulmonary function tests. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3531-9.
29. Thakkar V, Stevens MW, Prior D, Moore OA, Byron J, Liew D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R143-53.
30. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E, et al. 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. *Arthritis Rheum*. 2008;58:284-91.
31. Thakkar V, Stevens W, Prior D, Youssef P, Liew D, Gabbay E, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R193.
32. Coghlan JG, Denton PC, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2013;00:1-10.
33. Yanjie Hao, Vivek Thakkar, Wendy Stevens, Kathleen Morrisroe, David Prior, Candice Rabusa, Peter Youssef, Eli Gabbay, Janet Roddy, Jennifer Walker, Jane Zochling, Joanne Sahhar, Peter Nash, Susan Lester, Maureen Rischmueller, Susanna M Proudman, and Mandana Nikpourcorresponding author. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17(1): 7.