

# Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинико-демографических особенностей и выживаемости по данным Российского национального регистра

Н.Н.Юдкина<sup>1</sup>, Э.Г.Валеева<sup>2</sup>, И.Н.Таран<sup>2</sup>, Е.В.Николаева<sup>1</sup>, В.М.Парамонов<sup>2</sup>, И.А.Курмуков<sup>1</sup>, З.С.Валиева<sup>2</sup>, О.А.Архипова<sup>2</sup>, Т.В.Мартынюк<sup>2</sup>, А.В.Волков<sup>1</sup>, Е.Л.Насонов<sup>1</sup>, И.Е.Чазова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой. 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34а;

<sup>2</sup>Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией (ЛАГ-ССД), и идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) относятся к группе I по классификации ЛГ, однако имеются данные о существенных различиях в их выживаемости на фоне современной терапии.

**Цель:** провести сравнительную характеристику пациентов с ЛАГ-ССД и ИЛГ по данным Российского национального регистра.

**Материалы и методы:** 52 больных ИЛГ и 50 – ЛАГ-ССД. Пациенты не различались по функциональному классу (ФК). Средние значения ФК в группах составили 2,7±0,8 и 2,6±0,7 соответственно. Диагноз устанавливался на основании катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии.

**Результаты.** Пациенты с ЛАГ-ССД на момент постановки диагноза были в среднем на 15 лет старше, чем с ИЛГ ( $p<0,0001$ ). Дистанция 6-минутного теста ходьбы в группе ИЛГ была несколько больше. Индекс Борга был выше в группе ЛАГ-ССД (4,2±2,1 vs 3,3±1,5);  $p=0,049$ . Степень недостаточности кровообращения (НК) и дыхательной недостаточности не различались. Самым частым первым симптомом ЛАГ была одышка (94% – при ЛАГ-ССД и 73% – при ИЛГ). Обмороки выявлялись только при ИЛГ (13%). Диагноз ЛАГ в обеих группах устанавливался поздно [при ЛАГ-ССД – через 33 (13; 56,5), при ИЛГ – через 30,5 (13,3; 76,3) мес]. Признаки НК на момент установления диагноза выявлялись с одинаковой частотой как при ЛАГ-ССД, так и ИЛГ (76 и 65% соответственно). Проявления развернутой стадии заболевания, включая признаки НК, выявлялись с одинаковой частотой. Лишь при эхокардиографии у пациентов с ЛАГ-ССД чаще обнаруживался перикардиальный выпот (56 и 35%);  $p<0,05$ . Больные с ССД имели достоверно более низкую массу тела (14 и 2%);  $p<0,05$ . При оценке центральной гемодинамики обнаружены достоверные различия: давление в правом желудочке (ДПЖ) систолическое (73,4±19,1 мм рт. ст.) и среднее давление в легочной артерии – ДЛАСр (49,1±11,5 мм рт. ст.) при ЛАГ-ССД было достоверно ниже, чем при ИЛГ (85,9±25,6 и 57,5±15,3 мм рт. ст.). ДПЖ диастолическое и ДПЖ среднее были достоверно выше у пациентов с ЛАГ-ССД (7,02±5,59 и 28,5±12,7 мм рт. ст.) по сравнению с 0,95±7,6 и 11,7±6,0 мм рт. ст. соответственно. При одинаковых показателях сердечного выброса среднее значение легочного сосудистого сопротивления было выше в группе больных ИЛГ (13,2 и 10,6 ед. Вуда);  $p<0,005$ . Форсированная жизненная емкость легких была в пределах нормы в обеих группах, но диффузионная способность легких при ЛАГ-ССД была ниже (46,9±13,5 и 68,5±12,8%). Уровень гемоглобина при ЛАГ-ССД был достоверно меньше (136±22 г/л), чем у пациентов с ИЛГ (149±19 г/л), количество эритроцитов было практически одинаковым (4,9±0,6 и 5,1±0,7 соответственно). Уровень С-реактивного белка у больных ЛАГ-ССД достоверно выше, чем у пациентов с ИЛГ (9,4±15,1 и 1,1±1,0 мг/л);  $p<0,001$ . Анализ выживаемости обнаружил достоверное ее снижение в группе ЛАГ-ССД на 2 и 3-м году наблюдения. Расхождение 5-летней выживаемости между группами составило 15%, достоверность была близка к статистически значимой ( $p=0,06$ ).

**Вывод:** незначительные различия в клинической картине ЛАГ-ССД и ИЛГ отмечены на фоне существенных отклонений гемодинамических показателей, что оказывает влияние на течение и исход заболевания.

**Ключевые слова:** идиопатическая легочная гипертензия, легочная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией.

✉chazova@hotmail.com

**Для цитирования:** Юдкина Н.Н., Валеева Э.Г., Таран И.Н. и др. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинико-демографических особенностей и выживаемости по данным Российского национального регистра. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 65–72.

## Demographic and clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: Russian National Registry analysis

N.N.Yudkina<sup>1</sup>, E.G.Valeeva<sup>2</sup>, I.N.Taran<sup>2</sup>, E.V.Nikolaeva<sup>1</sup>, V.M.Paramonov<sup>2</sup>, I.A.Kurmukov<sup>1</sup>, Z.S.Valieva<sup>2</sup>, O.A.Arkipova<sup>2</sup>, T.V.Martynyuk<sup>2</sup>, A.V.Volkov<sup>1</sup>, E.L.Nasonov<sup>1</sup>, I.E.Chazova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34a;

<sup>2</sup>A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaja, d. 15a

Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis (SSc-PAH) and idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) belong to group I in the clinical classification of PH, but there is evidence for significant differences in their survival due to current therapy.

**Objective:** the objective of this report is to compare pts with (SSc-PAH) and (IPAH) based on data of Russian National Registry.

**Patients and methods:** in the study we included 52 pts with IPAH and 50 with SSc-PAH. There were no differences in functional class (FC). Diagnosis was based on RHC.

**Results.** At the moment of diagnosis average age of patients with SSc-PAH was 15 year higher ( $p<0.0001$ ). 6MWD was somewhat more in IPAH group. Borg index was higher in SSc-PAH (4.2±2.1 vs 3.3±1.5);  $p<0.049$ . The degree of heart failure (HF) and respiratory failure (RF) did not differ. Dyspnea was the most common among the first symptoms (94% in SSc-PAH and 73% in IPAH). Syncope were observed only in IPAH. In both the diagnosis was verified quite late (in SSc-PAH group in 33 (13; 56.5mts), IPAH – in 30.5 (13.3; 76.3mts). Signs of HF were detected in both groups with equal frequency (76% and 65% respectively). Advanced stage of PAH including symptoms of HF were detected with equal frequency. Only ECHO revealed pericardial effusion more frequently in pts with SSc-PAH (56% vs 35%,  $p<0.05$ ). Also they had more frequently weight lost (14% vs 2%,  $p<0.05$ ). Hemodynamics estimation revealed significant haemodynamic differences: sRVP (73.4±19.1 mm Hg) and mPAP (49.1±11.5 mm Hg) in SSc-PAH were significantly lower, than in IPAH (85.9±25.6 mm Hg and 57.5±15.3 mm Hg). dRVP and mRVP were significantly higher in SSc (7.02±5.59 and 28.5±12.7 mm Hg), compared to 0.95±7.6 and 11.7±6.0 mm Hg respectively. Whereas CO values were equal, the average PVR was

higher in IPAH (13.2 vs 10.6 WU,  $p < 0.005$ ). RAP levels were equal at both groups. FVC was within normal limits in groups, but DLCO was lower in SSc-PAH group (46.9±13.5% vs 68.5±12.8%). Hb in SSc-PAH group was significantly lower (136±22 g/l vs 149±19 g/l), erythrocyte count was almost same in both groups (4.9±0.6 and 5.1±0.7×10<sup>12</sup>/l). C-reactive protein in patients with SSc-PAH was higher (9.4±15.1 vs 1.1±1.0 mg/l);  $p < 0.001$ . Significant decrease in survival during the second and third years of observation was revealed in SSc-PAH group. Difference in 5 years survival between the two groups was 15%, difference was close to statistically significant ( $p = 0.06$ ).

**Conclusion:** although general clinical appearance of patients with SSc-PAH and IPAH looks similar, there are significant differences in hemodynamic indexes and laboratory signs between the two groups. This factor leads to difference in progress and outcome of the disease.

**Key words:** idiopathic pulmonary hypertension, pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis, the survival rate of patients with pulmonary arterial hypertension.

✉chazova@hotmail.com

**For citation:** Yudkina N.N., Valeeva E.G., Taran I.N. et al. Demographic and clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: Russian National Registry analysis. *Systemic Hypertension*. 2016; 13 (2): 65–72.

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией (ЛАГ-ССД), и идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) относятся к группе I по классификации ЛГ и, согласно современным представлениям, имеют схожие патогенез и клиническую картину [1–3]. Однако выживаемость больных ЛАГ-ССД и ИЛГ на фоне современной терапии существенно различается, что диктует необходимость тщательного изучения этих двух вариантов заболевания [4, 5].

ССД – системное аутоиммунное заболевание, прогноз которого определяется поражением внутренних органов, в первую очередь сердца, легких и почек [6]. Распространенность ССД невелика, колеблется, по данным разных авторов, от 138 до 286 случаев на 1 млн населения [7, 8]. Встречаемость ЛАГ при ССД варьирует от 4,9 до 38% в зависимости от применяемого метода диагностики (эхокардиография – ЭхоКГ или катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии – ЛА). При использовании катетеризации частота прекапиллярной ЛГ составила 12% [9], включая пациентов с легочным фиброзом, и 7,85%, когда анализ был ограничен только больными ЛАГ [10].

ЛАГ наиболее часто ассоциируется с ССД среди других системных заболеваний соединительной ткани. По сравнению с ИЛГ при ЛАГ-ССД преобладают женщины (соотношение составляет 4:1), пожилого возраста (средний возраст на момент постановки диагноза ЛАГ > 60 лет), часто имеющие коморбидные состояния (сахарный диабет, АГ) [4, 5, 11]. Нескорректированный риск смерти больных ЛАГ-ССД по сравнению с ИЛГ составляет 2,9 [12].

Причина различий выживаемости не имеет окончательного объяснения. Выдвигаются гипотезы о превалирующем поражении миокарда желудочков, что может обуславливать быстрое развитие сердечной недостаточности (СН) и летальный исход. Поскольку ССД является аутоиммунным заболеванием, в патологический процесс может вовлекаться миокард левого желудочка и правого желудочка (ПЖ) как напрямую (путем воспаления и фиброза), так и опосредованно через системную гипертензию и ЛГ [13–15].

Имеется лишь несколько публикаций, в которых сопоставляются большие группы пациентов с ИЛГ и ЛАГ-ССД [5, 16]. В нашей стране подобные сравнительные исследования ранее не проводились, изучалась выживаемость больных лишь в отдельных нозологических группах ЛАГ [17–19]. Именно поэтому целью нашего исследования было выявление клинико-демографических различий пациентов с ЛАГ-ССД и ИЛГ по данным Российского национального регистра.

## Материал и методы

В исследование включены 52 пациента с ИЛГ (8 мужчин и 44 женщины) и 50 – с ЛАГ-ССД (7 мужчин и 43 женщины), последовательно включенных в Российский регистр легочной гипертензии с октября 2012 г. по октябрь 2014 г. Для верификации диагноза всем больным выполнялись исследования по программе, соответствующей Российским рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии 2014 г., включая катетеризацию правых отделов сердца и ЛА [20].

Диагноз ССД был достоверным в соответствии с диагностическими критериями 2013 г. [21]. Учитывались анамнестические

данные: длительность заболевания с начала первых симптомов, симптомы дебюта заболевания, время установления диагноза ЛАГ, а также появление признаков СН.

Обследование пациентов выполнялось по единому стандарту: опрос и осмотр больного с тщательным исследованием признаков СН, выявление сопутствующих заболеваний, анализ лабораторных показателей (клинический, биохимический, иммунологический) анализы крови, определение NT-proBNP, регистрация электрокардиограммы, трансторакальная ЭхоКГ, функциональные легочные тесты, включая определение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), общей емкости легких, диффузионной способности легких (ДСЛ) согласно общепринятым протоколам. Функциональный класс (ФК) ЛАГ оценивался по шкале Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA – New York Heart Association), 6-минутный тест ходьбы (6-MTX) – согласно рекомендациям Американского торакального общества с оценкой счета одышки по Боргу [22]. Риск неблагоприятного исхода у пациентов с ЛАГ рассчитывался согласно счету риска регистра REVEAL [23].

Верифицирующим диагноз ЛАГ исследованием была катетеризация правых отделов сердца и ЛА. Исследовались следующие параметры: давление в правом предсердии (ДПП), давление в ПЖ систолическое (ДПЖсисст), диастолическое (ДПЖдиаст) и среднее (ДПЖср), систолическое (ДЛАСисст), диастолическое (ДЛАдиаст) и среднее давление в ЛА (ДЛАСр), давление заклинивания ЛА, сердечный выброс (СВ), рассчитывались общее периферическое сосудистое сопротивление, легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), ударный объем (УО) и сердечный индекс (СИ) [24].

Для оценки выживаемости пациенты наблюдались проспективно, летальный исход регистрировался в соответствии с медицинской документацией. В связи с неадекватным обеспечением препаратами 4 больных 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 «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой».

Все результаты представлены в виде абсолютных значений со стандартным отклонением при соответствии нормальному распределению показателя и медианы с интерквартильным размахом (25 и 75 квартили) – при непаривильном. Различия признаков в двух группах анализировали с использованием непараметрических методов (критерия Манна–Уитни). Выживаемость оценивалась методом Каплана–Майера. Статистически значимыми считали значения  $p < 0,05$ .

## Результаты

На момент установления диагноза пациенты с ЛАГ-ССД были в среднем на 15 лет старше, чем больные ИЛГ. Пациенты при этом не различались по ФК, что стало основанием для сопоставимости двух исследуемых групп. Средние значения ФК в группах с ЛАГ-ССД и ЛГ также не различались (табл. 1).

Дистанция в 6-MTX в группе пациентов с ИЛГ была несколько больше, чем в группе ЛАГ-ССД, однако различия были недостоверны (376±101 м по сравнению с

Таблица 1. Общая характеристика больных ИЛГ и ЛАГ-ССД

Параметры	Идиопатическая ЛАГ (n=52)	ЛАГ-ССД (n=50)	p
Возраст на момент обследования, лет	37,9±10,5	52,3±12,7	0,000
Рост, см	165±7	164±8	Н.д.
Масса тела, кг	72±14	69±14	Н.д.
Пол, м/ж	8/44	7/43	Н.д.
6-МТХ			
Дистанция, м	376±101	328±138	0,080
Одышка по Боргу	3,3±1,5	4,2±2,1	0,049
ФК на момент диагноза			Н.д.
I	3 (6%)	3 (6%)	
II	19 (36%)	16 (32%)	
III	27 (52%)	24 (48%)	
IV	3 (6%)	7 (14%)	
ФК средний (суммарный)	2,6±0,7	2,7±0,8	0,465
НК			Н.д.
I	12 (23%)	6 (12%)	
II	27 (52%)	22 (44%)	
III	11 (21%)	18 (36%)	
IV	2 (4%)	4 (8%)	
ДН			Н.д.
1	0	4 (8%)	
2	51 (98%)	41 (82%)	
3	1 (2%)	5 (10%)	

Таблица 2. Анамнестические данные больных ИЛГ и ЛАГ-ССД

Параметры	Идиопатическая ЛАГ (n=52)	ЛАГ-ССД (n=50)	p
Первый симптом ЛАГ			
Одышка	38 (73%)	47 (94%)	Н.д.
Обмороки	7 (13%)	–	0,021
Кровохарканье	1 (2%)	–	Н.д.
Боль в грудной клетке	2 (4%)	1 (2%)	Н.д.
Общая слабость	1 (2%)	–	Н.д.
Кашель	1 (2%)	1 (2%)	Н.д.
Головокружение	2 (4%)	–	Н.д.
Без симптомов	–	1 (2%)	Н.д.
Начало ЛАГ			
• моносимптомное	32 (62%)	26 (52%)	
• полисимптомное	20 (38%)	24 (48%)	
ФК			Н.д.
I	3 (6%)	2 (4%)	
II	19 (36%)	15 (30%)	
III	27 (52%)	27 (54%)	
IV	3 (6%)	6 (12%)	
Время установления диагноза от момента первых симптомов, мес	52,3±59,5 30,5 (13,3; 76,3)	43,8±41,6 33 (13; 56,5)	0,767
Признаки хронической СН на момент установления диагноза			Н.д.
• есть	34 (65%)	38 (76%)	
• нет	18 (35%)	12 (24%)	

328±138 м);  $p=0,09$ . Индекс Борга был достоверно выше в группе больных ЛАГ-ССД. При этом степень выраженности недостаточности кровообращения (НК) и дыхательной недостаточности (ДН) в исследуемых группах не различалась (см. табл. 1).

Нами были проанализированы симптомы дебюта заболевания (табл. 2).

Среди первых симптомов ЛАГ наиболее частым являлась одышка (в 94% – при ЛАГ-ССД и в 73% – при ИЛГ). Обмороки в дебюте заболевания выявлялись только у пациентов с ИЛГ (в 13% случаев). Реже обнаруживались кровохарканье, боль в грудной клетке, общая слабость, кашель, головокружение. У 1 пациентки при рутинном обследовании ЛАГ-ССД была заподозрена, а затем и подтверждена при отсутствии клинических симптомов.

Диагноз ЛАГ в обеих группах устанавливался поздно: при ЛАГ-ССД – в среднем через 33 мес, при ИЛГ – через

30,5 мес. Признаки НК на момент установления диагноза выявлялись у 2/3 больных с одинаковой частотой как при ЛАГ-ССД, так и ИЛГ (см. табл. 2).

Средняя длительность наблюдения больных ЛАГ-ССД была на 10 мес меньше, чем пациентов с ИЛГ, однако различия не были достоверными. Счет риска ЛАГ по формуле регистра REVEAL у пациентов с ЛАГ-ССД был достоверно выше, чем при ИЛГ, в то время как прогноз по рекомендациям ESC/ERS у больных достоверно не различался. В «зеленой» зоне находились примерно равные части пациентов (около 25%), в то время как в «красной» – больных ЛАГ-ССД было относительно больше.

Проявления развернутой стадии заболевания, как и признаки НК (одышка, отеки, боль в грудной клетке, сердцебиение, гепатомегалия, прекордиальная пульсация, пульсация яремных вен и др.), выявлялись приблизительно с одинаковой частотой. Достоверно чаще у пациентов

Таблица 3. Клинические проявления ЛАГ в исследуемых группах

Параметры	Идиопатическая ЛАГ (n=52)	ЛАГ-ССД (n=50)	p
Длительность с момента первых симптомов ЛАГ, мес	52,7±59,7 31,8 (13,3; 76,0)	35,7±32,2 21,3 (13; 54)	0,281
Счет риска	7,5±1,9	10,5±2,9	0,000
Прогноз:			Н.д.
• «зеленый»	13 (25%)	13 (26%)	
• «серый»	26 (50%)	18 (36%)	
• «красный»	13 (25%)	19 (38%)	
Одышка по NYHA:			Н.д.
I	-	3 (6%)	
II	22 (42%)	17 (34%)	
III	30 (58%)	28 (56%)	
IV	-	2 (4%)	
<b>Клинические проявления:</b>			
• одышка	52 (100%)	50 (100%)	Н.д.
• отеки	23 (44%)	20 (40%)	Н.д.
• анасарка	1 (2%)	4 (8%)	Н.д.
• асцит	5 (10%)	4 (8%)	Н.д.
• гидроторакс	5 (10%)	8 (16%)	Н.д.
• гидроперикард	18 (35%)	28 (56%)	0,031
• обмороки	14 (27%)	9 (18%)	Н.д.
• кровохарканье	2 (4%)	1 (2%)	Н.д.
• боль в грудной клетке	22 (42%)	25 (50%)	Н.д.
• головокружение	20 (38%)	12 (24%)	Н.д.
• сердцебиение	33 (63%)	34 (68%)	Н.д.
• прекардиальная пульсация	24 (46%)	24 (48%)	Н.д.
• пульсация яремных вен	35 (67%)	34 (68%)	Н.д.
• гепатомегалия	19 (37%)	27 (54%)	Н.д.
• акцент II тона на ЛА	50 (96%)	49 (98%)	Н.д.
• шумы	35 (67%)	30 (60%)	Н.д.
• «застойная почка»	15 (29%)	15 (30%)	Н.д.
• потеря массы тела	1 (2%)	7 (14%)	0,023
• общая слабость	37 (71%)	40 (80%)	Н.д.
• кашель	12 (23%)	17 (34%)	Н.д.

с ЛАГ-ССД обнаруживались снижение массы тела по сравнению с исходным до заболевания (табл. 3).

При трансторакальной ЭхоКГ у 56% пациентов с ЛАГ-ССД выявлялся выпот в полости перикарда по сравнению с 35% у больных ИЛГ ( $p < 0,05$ ); см. табл. 3.

При исследовании центральной гемодинамики обнаружены достоверные различия (табл. 4).

ДПЖсист у пациентов с ЛАГ-ССД было достоверно ниже ( $73,4 \pm 19,1$  мм рт. ст.), чем у больных ИЛГ ( $85,9 \pm 25,6$  мм рт. ст.), в то время как ДПЖдиаст и ДПЖсер было достоверно выше у пациентов с ЛАГ-ССД ( $7,02 \pm 5,59$  и  $28,5 \pm 12,7$  мм рт. ст.) соответственно по сравнению с  $0,95 \pm 7,6$ ,  $11,7 \pm 6,0$  мм рт. ст. у больных ИЛГ. Также различались уровни ДЛаср. У пациентов с ЛАГ-ССД этот показатель был достоверно ниже, чем при ИЛГ ( $49,1 \pm 11,5$  по сравнению с  $57,5 \pm 15,3$  мм рт. ст.). При схожих показателях СВ значения ЛСС были выше в группе пациентов с ИЛГ.

У больных ЛАГ-ССД имелись более низкие показатели ДСЛ ( $46,9 \pm 13,5\%$  по сравнению с  $68,5 \pm 12,8\%$ ), при этом соотношение ФЖЕЛ/ДСЛ было существенно больше 1,5. Значения ФЖЕЛ были нормальными и не различались.

Уровень гемоглобина при ЛАГ-ССД был достоверно ниже ( $136 \pm 22$  г/л), чем у пациентов с ИЛГ ( $149 \pm 19$  г/л), в то время как количество эритроцитов было практически одинаковым. СОЭ у большинства обследованных больных было в пределах нормы, однако у пациентов с ЛАГ-ССД средние значения были достоверно выше (табл. 5).

Показатели функции печени также различались у пациентов обеих групп. Уровень билирубина был достоверно выше в группе ИЛГ за счет непрямой фракции. Значения показателей щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) были выше в группе ИЛГ, в то время как  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТ) – в группе ЛАГ-ССД.

Обращает на себя внимание более высокий уровень мочевой кислоты у пациентов с ЛАГ-ССД, в то время как концентрация NT-proBNP имела тенденцию к более низким значениям (см. табл. 5).

Уровень С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с ЛАГ-ССД достоверно выше, чем у больных ИЛГ ( $9,4 \pm 15,1$  и  $1,1 \pm 1,0$  мг/л соответственно);  $p < 0,001$ .

Среди сопутствующих заболеваний в исследуемых группах превалировала патология щитовидной железы. Сахарный диабет (у 5 пациентов) и ишемическая болезнь сердца (у 5 больных) встречались только в группе ЛАГ-ССД (табл. 6).

Анализ кривых выживаемости выявил достоверное ее снижение в группе ЛАГ-ССД на 2 и 3-м году наблюдения. Расхождение 5-летней выживаемости между группами составило 15%, достоверность была близка к статистически значимой ( $p = 0,06$ ).

## Обсуждение

Наше исследование является первой отечественной работой, сопоставившей клинические данные пациентов с

Таблица 4. Лабораторные показатели

Показатель	ЛАГ-ССД		ИЛГ		p
	n	результат	n	результат	
Гемоглобин, г/л	49	136±22	52	149±19	0,002
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	49	4,9±0,6	52	5,1±0,7	Н.д.
Гематокрит, %	48	41,7±4,8	51	43,6±5,9	0,083
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	49	8,3±4,0	52	7,6±2,1	Н.д.
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	49	252±86	52	228±63	Н.д.
СОЭ, мм/ч	49	19±18	46	9±19	0,000
АСТ, Ед/л	50	27±15	52	31±19	Н.д.
АЛТ, Ед/л	50	31±33	52	27±17	Н.д.
Общий билирубин, мкмоль/л	50	15±9	50	31±24	0,000
Прямой билирубин, мкмоль/л	40	5,6±5,3	4	18,5±5,9	0,000
ГГТП, Ед/л	48	116±142	30	67±60	0,079
ЩФ, Ед/л	47	124±76	42	200±100	0,000
ЛДГ, Ед/л	46	316±134	40	517±143	0,000
Креатинин, мкмоль/л	50	91±39	52	90±21	Н.д.
СКФ, мл/мин	49	77±32	52	76±22	Н.д.
Мочевина, ммоль/л	50	7,3±3,8	48	6,1±2,4	Н.д.
Мочевая кислота, мкмоль/л	49	466±164	35	366±126	0,007
СРБ, мг/л	47	9,4±15,1	27	1,1±1,0	0,000
NT-proBNP, пг/мл	36	1170 (271; 4522)	27	1712 (975; 3093)	Н.д.

**Примечание.** АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 5. Данные инструментальных обследований

Параметры	Идиопатическая ЛАГ (n=52)	ЛАГ-ССД (n=50)	p
ЧСС, в мин	79±11	79±10	Н.д.
ДПП, мм рт. ст.	6,5±4,9	7,4±4,9	Н.д.
ДПЖсист, мм рт. ст.	85,9±25,6	73,4±19,1	0,055
ДПЖдиаст, мм рт. ст.	0,95±7,6	7,02±5,59	0,000
ДПЖср, мм рт. ст.	11,7±6,0	28,5±12,7	0,000
ДЛАсист, мм рт. ст.	91,0±24,6	75,4±18,5	0,004
ДЛАдиаст, мм рт. ст.	37,0±12,0	33,4±9,9	Н.д.
ДЛАср, мм рт. ст.	57,5±15,3	49,1±11,5	0,029
ДЗЛК, мм рт. ст.	6,1±2,8	8,6±3,5	0,000
СВ, л/мин	4,3±1,5	4,6±1,8	Н.д.
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,5±0,8	2,6±0,9	Н.д.
УО, мл	54,2±24,1	59,9±25,8	Н.д.
ЛСС, ед. Вуда	13,2±5,2	10,6±5,8	0,000
ФВД	n=25	n=45	
ФЖЕЛ, %	97,7±10,7	96,3±16	Н.д.
DLCO, %	68,5±12,8	46,9±13,5	0,000
ФЖЕЛ/DLCO	1,5±0,3	2,2±0,7	0,000

**Примечание.** ЧСС – частота сердечных сокращений, ДЗЛК – давление заклинивания в легочных капиллярах, ФВД – функция внешнего дыхания, DLCO – диффузная емкость легких для окиси углерода.

ЛАГ-ССД и ИЛГ и сравнившей их выживаемость. Хотя ЛАГ считается ведущей причиной смерти у больных ССД, в 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 [16, 25, 26].

Ряд работ, посвященных применению ЛАГ-специфических лекарственных препаратов (аналоги простаглицина, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа), показал улучшение выживаемости и/или функционального статуса [5, 27]. Заслуживает внимания, что в этих исследованиях изучались исходы

Таблица 6. Коморбидность на момент включения в исследование

Патология	Идиопатическая ЛАГ (n=52)		ЛАГ-ССД (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Инфекции	1	3	12	24	0,000
Тромбоз	0	0	2	4	Н.д.
Анемия	4	8	7	14	Н.д.
Депрессия	3	6	6	12	Н.д.
АГ	5	10	23	46	0,000
Онкология	0	0	2	4	Н.д.
Патология щитовидной железы	13	25	17	34	Н.д.
Артериальная гипотензия	35	67	19	38	0,003
Поражение печени	3	6	5	10	Н.д.
Сахарный диабет	0	0	5	10	0,060
Ишемическая болезнь сердца	0	0	5	10	0,060
Хроническая обструктивная болезнь легких	2	4	4	8	Н.д.

ЛАГ, при этом пациенты с ЛАГ-ССД имели худший прогноз, чем больные ИЛГ [27, 28]. 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 ДЛАСр у больных с 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. Данная дезадаптация, механизмы которой пока не объяснены, может отчасти быть результатом воспаления и фиброза, на что указывают результаты эндомикардиальных биопсий у пациентов с ССД [29], значительно отличающихся при ИЛГ и субклиническом атеросклерозе. При терминальной ЛАГ ДЛАСр может уменьшиться вследствие снижения СВ [30]. Это позволяет предположить, что более низкое ДЛАСр у пациентов с ЛАГ-ССД связано с более тяжелой правожелудочковой дисфункцией по сравнению с больными 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 больных ИЛГ.

История развития заболевания практически не различалась в исследуемых группах, исключение составляют обмороки как первый симптом у пациентов с ИЛГ.

Интересным представляется также и отсутствие принципиальных особенностей клинической картины на момент верификации диагноза, что происходило на 10 мес позже у больных ИЛГ. Лишь достоверное увеличение частоты выпота в полости перикарда и предшествующее похолодание были характерны для ЛАГ-ССД.

Известно, что наличие выпота в полости перикарда у больных ЛАГ обусловлено повышением ДПП [31–33]. В исследовании A.Hinderliter и соавт. присутствие перикардального выпота было предиктором высокой смертности у пациентов с ИЛГ [31]. M.Fisher и соавт. [25] показали значимое увеличение частоты летальных исходов у больных ЛАГ-ССД при развитии гидроперикарда в процессе наблюдения. Появление выпота в полости перикарда, встречавшегося почти в 2 раза чаще у пациентов с ЛАГ-

ССД, может быть отражением декомпенсацией правожелудочковой недостаточности. Не следует забывать, что гидроперикард – частая ЭхоКГ-находка у пациентов с ССД, которая может быть проявлением серозита в рамках системного заболевания и свидетельствует о худшем прогнозе (вне зависимости от наличия ЛАГ) [34, 35].

Полученные нами результаты показали значительное снижение ДСЛ у пациентов с ССД, что сопоставимо с имеющимися в литературе данными.

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

По данным G.Ruiter [36], снижение уровня железа выявлено у 30 (43%) пациентов с ИЛГ, причем анемия обнаружена только у 12 больных. 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 пациентов были исключены другие причины дефицита железа.

Истинный железодефицит сложно определить у больных с хроническими заболеваниями, такими как ЛАГ, с использованием стандартных лабораторных технологий из-за наличия персистирующего воспаления. При этом повышается уровень ферритина, снижаются концентрация железа и железосвязывающая способность трансферрина. Уровни циркулирующих растворимых рецепторов к трансферрину в целом не подвергаются влиянию длительного воспаления. C.Rhodes и соавт. [37], используя пороговые уровни растворимых рецепторов к трансферрину в 28,1 нмоль/л, выявили высокую частоту встречаемости (63%) железодефицита без анемии у пациентов с ИЛГ. 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 анализе больных ССД было установлено достоверное увеличение числа 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 данные этого исследования не следует без наличия дополнительных данных экстраполировать на нашу когорту больных ЛАГ [38].

Все это может объяснить достоверное снижение гемоглобина в группе с ЛАГ-ССД и предполагает возможное влияние этого феномена на выживаемость данных пациентов.

СН с перегрузкой малого и большого кругов кровообращения и снижением перфузии лежит в основе пече-

ночной дисфункции, наблюдаемой у пациентов с ЛАГ [39]. Развитие застойной печени с характерными патоморфологическими изменениями («мускатная печень») вследствие повышенного центрального венозного давления, как полагают, вызывает повышение прямого и связанного билирубина сыворотки. Гемодинамические нарушения не приводят к масштабному некрозу гепатоцитов вследствие особенности кровоснабжения печени. Значимое увеличение трансаминаз развивается только в случаях критической гипотонии или гипоперфузии. Многократное увеличение ДПП ассоциируется с холестатическими изменениями [40], а повышение центрального венозного давления ухудшает функцию гепатоцита [41]. Таким образом, повышение билирубина более чувствительно к гемодинамическим изменениям, чем увеличение сывороточных трансаминаз.

Изменения функции печени в исследуемых группах соответствуют описанным закономерностям. У пациентов с ИЛГ повышенный уровень билирубина ассоциирован с увеличением ЩФ и общей ЛДГ. В группе больных ЛАГ-ССД при нормальном уровне билирубина отмечается нормальный уровень ЩФ и ЛДГ. Повышение ГГТП 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 мощный, доступный, легко воспроизводимый маркер тяжелой правожелудочковой недостаточности и прогноза пациентов с ЛАГ.

Ишемия легочной ткани вносит ключевой вклад в повышение уровня мочевой кислоты, увеличиваясь пропорционально тяжести гипоксии у больных ЛАГ, хронической обструктивной болезнью легких и обструктивным апноэ. Тканевая ишемия достоверно вызывает снижение уровня аденозинтрифосфата и активирует деградацию пуриновых нуклеотидов до мочевой кислоты, приводя к гиперпродукции уратов в сердце, легких, печени и скелетной мускулатуре. Уровень МК положительно коррелировал с ЛСС и обратно с СВ, уменьшался при назначении простаноидов. Среди неинвазивных маркеров прогноза сывороточный уровень мочевой кислоты был независимо связан со смертностью пациентов с ИЛГ [42]. У паци-

ентов с хронической СН сывороточный уровень мочевой кислоты коррелирует с интерлейкином-6, растворимыми рецепторами фактора некроза опухоли, растворимыми молекулами межклеточной адгезии, Е-селектином. Уровень мочевой кислоты при хронической СН независим от дозы применяемых диуретиков, возраста, индекса массы тела, употребления алкоголя, сывороточного уровня креатинина, плазменного уровня инсулина и глюкозы, инсулинорезистентности [43].

Наши данные подтверждают закономерности, выявленные другими авторами. Уровень МК в группе пациентов с ЛАГ-ССД был достоверно выше, чем в группе ИЛГ, что отражается в худшем прогнозе [42].

Нами обнаружено, что пациенты с ЛАГ-ССД с момента постановки диагноза и начала ЛАГ-специфической терапии имеют больший риск летального исхода по сравнению с 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 с ССД в наших исследованиях верифицировался раньше, чем в ранее опубликованных [44].

Долгосрочная выживаемость пациентов с ЛАГ-ССД низкая, но менее драматичная, чем в ранних сообщениях [45]. Это улучшение выживаемости может отражать эффект комбинации недавних достижений в терапии, интегрированного мультидисциплинарного подхода к данным больным и раннего выявления ЛАГ. Наблюдаемая нами когорта включает пациентов, диагностированных после 2009 г., в то время, когда ЛАГ-специфическая терапия в нашей стране была уже доступна. Хотя пациенты с ЛАГ-ССД хуже отвечают на ЛАГ-специфическую терапию по сравнению с ИЛГ [5], терапия антагонистами эндотелиновых рецепторов была возможной альтернативой для пациентов, которые не могли получать внутривенный простациклин (не зарегистрирован в Российской Федерации).

Мы предполагаем, что худший прогноз пациентов с ЛАГ-ССД обусловлен генерализованной сосудистой дисфункцией и фиброзом, приводящими к дисфункции миокарда и ограничению функциональной адаптации ПЖ. Полученные нами данные подтверждают это, а нерешенные проблемы требуют дополнительных исследований.

#### Литература/References

1. Легочная гипертензия. Под ред. И.Е.Чазовой, Т.В.Мартынюк. М.: Практика, 2015. / Legochnaia gipertenziia. Pod red. I.E.Chazovoi, T.V.Martyniuk. M.: Praktika, 2015. [in Russian]
2. Волков А.В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. Научно-практ. ревматология. 2015; 1 (53): 69–77. / Volkov A.V. Legochnaia arterial'naiia gipertenziia pri sistemnykh zabollevaniakh soedinitel'noi tkani. Nauchno-prakt. revmatologiya. 2015; 1 (53): 69–77. [in Russian]
3. Galie N, Humbert M, Vachiery JL 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; 46 (4): 903–75.
4. Fisher MR, Mathai MC, Champion HC et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. Arthritis Rheum 2006; 54 (9): 3043–50. Doi: 10.1002/art.22069.
5. 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.
6. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988; 15 (2): 202–5.
7. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. Rheum Dis Clin North Am 2003; 29 (2): 239–54.
8. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. Arthritis Rheum 1989; 32 (8): 998–1006.
9. 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: 461–6.
10. Hachulla E, De Groote P, Gressin V et al. ItinOr AIR-SciOrodermie 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): 1831–9.
11. Волков А.В., Мартынюк Т.В., Юдкина Н.Н. и др. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. Терапевт. арх. 2012; 5: 24–8. / Volkov A.V., Martyniuk T.V., Iudkina N.N. i dr. Vyzhivaemost' patientsov s legochnoi arterial'noi gipertenziei, assotsiiirovanoi s sistemnoi sklerodermiei. Terapevt. arkh. 2012; 5: 24–8. [in Russian]
12. 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: 1940–6.
13. Overbeek MJ, Lankhaar JW, Westerhof N et al. Right ventricular contractility in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2008; 31 (6): 1160–6. Doi: 10.1183/09031936.00135407.
14. Tedford RJ, Mudd JO, Girgis RE et al. Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. Circ Heart Fail 2013; 6 (5): 953–63.
15. Kelemen BW, Mathai SC, Tedford RJ et al. Right ventricular remodeling in idiopathic and scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension: two distinct phenotypes. Pulm Circ 2015; 5 (2): 327–34. Doi: 10.1086/680356.
16. 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.

17. Волков А.В., Юдкина Н.Н., Николаева Е.В. и др. Бозентан: существенное увеличение продолжительности жизни пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями. *Терапевт. арх.* 2014; 86 (5): 32–9. / Volkov A.V., Iudkina N.N., Nikolaeva E.V. i dr. Bozentan: sushchestvennoe uvelichenie prodolzhitel'nosti zhizni patsientov s legochnoi arterial'noi gipertoniei, assotsiirovannoi s sistemnymi revmatischskimi zabolevaniiami. *Terapevt. arkh.* 2014; 86 (5): 32–9. [in Russian]
18. Волков А.В., Николаева Е.В., Юдкина Н.Н. и др. Влияние терапии силденафилом на выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (результаты проспективного наблюдения). *Терапевт. арх.* 2015; 87 (11): 62–7. / Volkov A.V., Nikolaeva E.V., Iudkina N.N. i dr. Vliianie terapii sildenafilom na vyzhivaemost' patsientov s legochnoi arterial'noi gipertoniei, assotsiirovannoi s sistemnymi zabolevaniiami soedinitel'noi tkani (rezultaty prospektivnogo nabludeniia). *Terapevt. arkh.* 2015; 87 (11): 62–7. [in Russian]
19. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Чучалин А.Г. Первый клинический опыт применения антагониста рецепторов эндотелина бозентана у пациентов с легочной артериальной гипертензией: результаты годовичного исследования. *Терапевт. арх.* 2013; 85 (3): 38–43. / Avdeev S.N., Tsareva N.A., Nekliudova G.V., Chuchalin A.G. Pervyi klinicheskii opyt primeneniia antagonista retseptorov endotelina bozentana u patsientov s legochnoi arterial'noi gipertoniei: rezultaty godichnogo issledovaniia. *Terapevt. arkh.* 2013; 85 (3): 38–43. [in Russian]
20. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевт. арх.* 2014; 9: 4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertonii. *Terapevt. arkh.* 2014; 9: 4–23. [in Russian]
21. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (11): 2737–47.
22. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–7.
23. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP et al. The REVEAL Registry Risk Score Calculator in Patients Newly Diagnosed With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2012; 141 (2): 354–62.
24. Chemla D, Castelain V, Hervé P et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1314–31.
25. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (9): 3043–50.
26. Clements PJ, Tan M, McLaughlin VV et al. The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis-associated PAH. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (2): 249–52.
27. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.
28. Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG et al. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 580–6.
29. Fernandes F, Ramires FJ, Arteaga E et al. Cardiac remodeling in patients with systemic sclerosis with no signs or symptoms of heart failure: an endomyocardial biopsy study. *J Card Fail* 2003; 9: 311–7.
30. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 13–8.
31. Hinderliter AL, Willis PW, Long W et al. For the PPH Study Group. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension: primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 84: 481–4.
32. Miller AJ, Pick R, Johnson PJ. 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. *Am J Cardiol* 1971; 28: 463–6.
33. Mellins RB, Levine OR, Fishman AP. Effect of systemic and pulmonary venous hypertension on pleural and pericardial fluid accumulation. *J Appl Physiol* 1970; 29: 564–9.
34. Thompson AE, Pope JE. A study of the frequency of pericardial and pleural effusions in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1320–3.
35. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 71–5.
36. Ruitter G, Lankhorst S, Boonstra A et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011; 37 (6): 1386–91.
37. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: Clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 300–9.
38. Ruitter G, Lanser IJ, De Man FS et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (2): 285–92.
39. Takeda Y, Takeda Y, Tomimoto S et al. Bilirubin as a prognostic marker in patients with pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 22.
40. Kubo SH, Walter BA, John DH et al. Liver function abnormalities in chronic heart failure. Influence of systemic hemodynamics. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1227–30.
41. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 947–67.
42. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 (2): 487–92.
43. Leyva F, Anker SD, Godtsland IF et al. Uric acid in chronic heart failure: A marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998; 19: 1814–22.
44. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344–50.
45. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 989–93.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Юдкина Наталья Николаевна** – мл. науч. сотр. ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой

**Валева Эльвира Газинуровна** – аспирант отд. гипертонии ИКК им А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Таран Ирина Николаевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., рук. лаб. легочной гипертензии отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Николаева Екатерина Владимировна** – зав. отд. нием интенсивной терапии ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой

**Парамонов Виталий Михайлович** – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Курмуков Ильдар Анварович** – канд. мед. наук, врач-ревматолог ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой

**Валиева Зарина Солтановна** – мл. науч. сотр. лаб. легочной гипертензии отд. гипертонии ИКК им А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Архипова Ольга Александровна** – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. легочной гипертензии отд. гипертонии ИКК им А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Мартынюк Тамила Витальевна** – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: trukhiniv@mail.ru

**Волков Александр Витальевич** – канд. мед. наук, зав. лаб. инструментальной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой

**Насонов Евгений Львович** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, дир. ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой

**Чазова Ирина Евгеньевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. гипертонии ФГБУ РКНПК. E-mail: chazova@hotmail.com