

ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ, АСОЦІЙОВАНА ІЗ СИСТЕМНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ

І.Ю. Головач¹, Є.Д. Єгудіна²

¹ Клінічна лікарня «Феофанія»
Державного управління справами,
м. Київ

² ДЗ «Дніпропетровська державна
медична академія МОЗ України»,
м. Дніпро

Резюме

В оглядовій статті наведено результати дослідження ранньої діагностики й лікування легеневої гіпертензії (ЛГ), асоційованої із системними захворюваннями сполучної тканини (СЗСТ). СЗСТ можуть спричинити розвиток ЛГ через кілька механізмів: легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ), асоційована з інтерстиціальним захворюванням легень, нервово-м'язовими захворюваннями та/або розладами сну, що призводять до гіпоксії; асоційована тромбоемболічна ЛГ та легенева венозна гіпертензія внаслідок дисфункції лівого шлуночка. Згідно з нещодавніми дослідженнями ЛГ, що пов'язана із захворюваннями сполучної тканини (СЗСТ-ЛГ), має деякі відмітні особливості інших видів ЛГ: висока поширеність, втягнення в патологічний процес венозного русла та серця, менш сприятливий прогноз, наявність алгоритму виявлення — DETECT, позитивна відповідь на імуносупресивну терапію, значно поширені комбіновані форми. Тиск у легеневій артерії може бути виміряний за допомогою ехокардіографії, але золотим стандартом для діагностики залишається катетеризація правих відділів серця. ЛАГ-специфічна терапія, окрім імуносупресивної, є найпоширенішим методом лікування СЗСТ-ЛАГ. На сьогодні існує багато суперечливих думок щодо початку та терміну призначення цих препаратів. У цьому огляді ми обговорюємо епідеміологію, патогенез, клінічну картину СЗСТ-ЛГ, акцентуємо увагу лікарів на ранніх методах діагностування цього захворювання, на необхідності використання алгоритму раннього виявлення цього ускладнення та підходи до лікування.

Ключові слова

Системне захворювання сполучної тканини, легенева гіпертензія, тиск у легеневій артерії, класифікація легеневої гіпертензії, системна склеродермія, системний червоний вовчак, діагностика.

Легенева гіпертензія (ЛГ) — це стан із підвищеним середнім тиском у легеневій артерії (25 мм рт. ст. і вище), який виміряно при катетеризації правих відділів серця (КПС) [4]. Згідно із сучасною класифікацією виділяють такі групи ЛГ [3, 15]:

- ЛГ, яка виникає внаслідок ремоделювання й звуження легеневої артерії та артеріол, — це легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ), вона класифікується як 1-а група ЛГ;
- ЛГ, яка виникає через порушення функції лівої половини серця та подальший застій у малому колі кровообігу, — 2-а група ЛГ;
- ЛГ, асоційована із захворюваннями легень та/або гіпоксією, — 3-я група ЛГ;
- ЛГ, пов'язана з оклюзією легеневого судинного русла через тромбоемболію, — 4-а група ЛГ;

- ЛГ, що зумовлена незрозумілими й багатофакторними механізмами, — 5-а група ЛГ.

Із цих п'яти форм легеневої гіпертензії ЛАГ має особливе клінічне значення через високу смертність, а також останні досягнення в специфічній терапії, включаючи застосування антагоністів рецепторів ендотеліну (АРЕ), інгібіторів фосфодіестерази типу 5 (іФДЕ5), розчинного стимулятора гуанілатциклази, аналогів простагліцину та агоністів рецепторів простагліцину.

Порівняно з низьким рівнем поширеності ЛАГ у загальній популяції (приблизно 15 випадків на 1 мільйон осіб) ЛАГ нерідко спостерігається у хворих на системні захворювання сполучної тканини (СЗСТ), які є, власне, основною причиною розвитку ЛАГ і займають близько чверті загальної популяції пацієнтів із ЛАГ [30]. Поши-

© І.Ю. Головач, Є.Д. Єгудіна

реність ЛАГ і ЛГ у пацієнтів із системною склеродермією (ССД) становить приблизно 20% [6].

ЛАГ — рефрактерна хвороба, яка характеризується прогресуючим підвищенням тиску в судинах малого кола кровообігу і підвищенням легеневого судинного опору (ЛСО). Діагностичними ознаками цього стану є підвищення середнього тиску в легеневій артерії (СрТЛА) ≥ 25 мм рт. ст., легеневого судинного опору (ЛСО) > 3 одиниць Вуда, тиску заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. за даними катетеризації правих відділів серця (КПС) та легеневої артерії. Обов'язковим критерієм діагнозу є відсутність ураження лівих відділів серця, інтерстиціальних або обструктивних захворювань легень та тромбоемболії легеневих судин [43].

ЛАГ, пов'язана із СЗСТ (СЗСТ-ЛАГ), порівняно з ідіопатичною ЛАГ (ІЛАГ), має деякі унікальні клінічні характеристики, такі як менш сприятливий прогноз, залучення венозного русла й серця та позитивна відповідь на імуносупресивну терапію. Цей огляд літератури зосереджується на специфічних аспектах СЗСТ-ЛГ, привертає увагу лікарів до ранніх методів діагностики цього стану, стратифікації ризику пацієнтів із ЛГ та підходів до лікування таких пацієнтів.

Патогенез ЛГ включає чотири патофізіологічних механізми [1]:

- 1) вазоконстрикцію;
- 2) редукцію легеневого судинного русла;
- 3) зниження еластичності легеневих судин;
- 4) облітерацію легеневих судин (тромбоз *in situ*, проліферація гладком'язових клітин).

До розвитку цих подій у будь-якому генезі

ЛГ призводить дисфункція ендотелію, яка перебігає з порушенням балансу вазоактивних медіаторів [48]. За рахунок пошкодження клітин ендотелію секретуються хемотаксичні агенти, викликаючи тим самим міграцію гладком'язових клітин в інтиму легеневих артеріол [48]. Провідна роль у формуванні ЛГ також належить тромбозу *in situ*, який формується через надмірну секрецію простагландинів і інгібіторів тканинного активатора плазміногену з вираженим їх вазоконстрикторним ефектом, що трансформує легенева судинне русло зі звичайного антикоагулянтного стану на прокоагулянтний [31]. Відтак утворюється «хитке» коло, коли пошкодження ендотелію призводить до прогресуючого ремоделювання легеневих судин, наростання судинної обструкції й облітерації [1]. Патологічні процеси зачіпають усі шари судинної стінки і різні типи клітин — фібробласти, ендотеліальні і гладком'язові клітини [48].

Класифікація. Відповідно до сучасної класифікації ЛГ включає в себе п'ять основних груп із загальними клінічними і патофізіологічними особливостями: група 1 — ЛАГ; група 2 — ЛГ, пов'язана з ураженням лівих відділів серця; група 3 — ЛГ, зумовлена захворюваннями легень; група 4 — хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія (ХТЕЛГ); група 5 — ЛГ із невідомими механізмами [2, 15] (рис. 1).

Окрім того, залежно від рівня ТЗЛА, ЛГ поділяється на прекапілярну (ТЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.) або посткапілярну (ТЗЛА > 15 мм рт. ст.) [15]. Прекапілярна ЛГ розвивається при ураженні судинного русла легень, коли патофізіологічні



Рис. 1. Класифікація легеневої гіпертензії

Примітки. ЛГ — легенева гіпертензія.

процеси призводять до підвищення ЛСО. На відміну від цього посткапілярна ЛГ розвивається через пасивну передачу підвищеного ТЗЛА без обов'язкового збільшення ЛСС. У табл. 1 представлено різні гемодинамічні групи ЛГ.

Як ж із цих груп більш властива для СЗСТ-ЛАГ? Гістопатологічні дослідження продемонстрували особливу ангиопатію, властиву СЗСТ-ЛАГ, особливо для ЛАГ, асоційованої із системною склеродермією (ССД-ЛАГ), яка включає фіброз інтими, проліферацію клітин ендотелію та гладкої мускулатури [3]. P. Dorfmueller та співавт. [11] показали, що в 6 (75%) із 8 пацієнтів із СЗСТ-ЛГ, включаючи 4 пацієнтів із ССД, 1 із системним червоним вовчаком (СЧВ), 1 зі змішаним захворюванням сполучної тканини (ЗЗСТ), при гістопатологічному дослідженні було виявлено не тільки обструктивну артеріопатію, але й також венозне і венулярне обструктивне ураження судин легень. M.J. Overbeek та співавт. [39] виявили, що всі хворі із ССД-ЛАГ, які брали участь у дослідженні, мали реконструкцію легеневої вен та венул, тоді як ці зміни були присутніми лише в 3 з 11 пацієнтів при ідіопатичній формі ЛАГ. Це є проявом легеневої венооклюзивної хвороби (ВОХЛ), яка нещодавно класифікована як ЛГ група 1' [15]. Згідно із цим, при комп'ютерній томографії легень можна виявити доволі часту рентгенографічну тріаду ВОХЛ: збільшення лімфатичних вузлів, централобулярне затемнення та септальні лінії [17].

Таблиця 1. Гемодинамічні групи легеневої гіпертензії

Визначення	Характеристики	Клінічна група
ЛГ	СрТЛА ≥ 25 мм рт. ст.	Усі
Прекапілярна	СрТЛА ≥ 25 мм рт. ст. ТЗЛА < 15 мм рт. ст. СВ у нормі або знижений	ЛАГ ЛГ унаслідок захворювання легень ХТЕЛГ ЛГ із невідомими або багатofакторними механізмами виникнення
Посткапілярна	СрТЛА ≥ 25 мм рт. ст. ТЗЛА > 15 мм рт. ст. СВ у нормі або знижений	ЛГ унаслідок ураження лівих відділів серця ЛГ із невідомими або багатofакторними механізмами виникнення
Ізольована посткапілярна ЛГ	ДГТ < 7 мм рт. ст. ЛСС < 3 одиниць Вуда	ЛГ, зумовлена хворобами лівих відділів серця ЛГ невідомого генезу або з багатofакторними механізмами
Поєднана посткапілярна і прекапілярна ЛГ	ДГТ ≥ 7 мм рт. ст. ЛСС > 3 одиниць Вуда	ЛГ, зумовлена хворобами лівих відділів серця ЛГ невідомого генезу або з багатofакторними механізмами

Примітки. ЛГ — легенева гіпертензія; ЛАГ — легенева артеріальна гіпертензія; СрТЛА — середній тиск у легеневій артерії; ТЗЛА — тиск заклинювання легеневої артерії; ДГТ — діастолічний градієнт тиску; ЛСС — легеневий судинний опір; ХТЕЛ — хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія.

Окрім ураження легень, для СЗСТ-ЛГ типовим є ураження серця. У дослідженні, проведеному S.C. Mathai і співавт. [29], у сироватці крові пацієнтів із ССД-ЛАГ виявлено підвищений вміст NT-proBNP порівняно з пацієнтами з ІЛАГ, незважаючи при цьому на більш низький СрТЛА. Кілька досліджень із застосуванням магнітно-резонансної томографії серця виявили характерні для ССД-ЛГ зміни — це порушення функції і ремодельовання правого шлуночка зі збільшенням післянавантаження та зміненою бівентрикулярною взаємодією [23, 37].

Проведення ендоміокардіальної біопсії продемонструвало патологічну депозицію колагену в міокарді пацієнтів із ССД, які не мають ознак або симптомів захворювання лівої або правої половини серця [12]. З огляду на це, у пацієнтів із СЗСТ-ЛГ можуть розвиватися не тільки «вторинна» серцева дисфункція через підвищений артеріальний тиск у легеневій артерії, але й також «первинна» серцева патологія внаслідок фіброзу міокарда. Це можна розцінювати як комбіновану ЛГ (1-а та 2-а групи), що є типовим для СЗСТ-ЛГ.

До того ж 2-а група ЛГ переконливо здатна викликати реконструкцію легеневого судинного русла та подальшу диспропорційну ЛГ, що суттєво ускладнює та урізноманітнює патогенез СЗСТ-ЛГ. У дослідженні B.D. Fox і співавт. [13] було повідомлено про високу поширеність 2-ї групи ЛГ у хворих на ССД. Із 53 пацієнтів із ССД-ЛГ 29 були класифіковані в групу 1 ЛГ (ЛАГ) із ТЗЛА < 15 мм рт. ст., а 24 — у групу 2 ЛГ із ТЗЛА > 15 мм рт. ст. До того ж із цих 29 пацієнтів із ССД-ЛГ 11 мали підвищений кінцевий діастолічний тиск лівого шлуночка > 15 мм рт. ст. до або після навантаження 500 мл рідини, що свідчить про співіснування 2-ї групи ЛГ із ЛАГ. Вважається, що ці відмінні венозні та серцеві ураження пов'язані з менш сприятливим прогнозом у хворих на ССД-ЛГ.

При СЗСТ-ЛГ може траплятися й 3-я група ЛГ, пов'язана з інтерстиціальними ураженнями легень. Добре відомий факт частого ураження легень при СЗСТ у вигляді пухмонітів, плевритів та альвеолітів, що, власне, і призводить до формування ЛГ 3-го типу.

У пацієнтів із СЧВ-ЛАГ описано легеневий васкуліт, а також імунокомплексну депозицію в інтими та медіальних шарах стінок легеневої судин, включаючи IgG, IgM, C3 і C1q [5], що підтверджують роль автоімунних процесів у патогенезі ЛГ у хворих на СЗСТ. Дуже часто у хворих на СЗСТ, особливо в разі СЧВ, виникає вторинний антифосфоліпідний синдром, який пов'язаний із 4-ю групою ЛГ (хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія), унаслідок виникнення артеріальних тромбозів [21].

Тобто у формуванні ЛГ при СЗСТ відіграють важливу роль численні патогенетичні чинники, які формують ЛАГ 1-го і 1'-го типу, ЛГ 2-го типу, 3-го і 4-го типу з розвитком як прекапілярної, так і посткапілярної ЛГ.

Клінічна картина. На сьогодні немає специфічних типових клінічних симптомів, за допомогою яких можливо діагностувати ЛГ; клінічні симптоми ЛГ симулюють різні захворювання серцево-судинної і дихальної систем. Першим симптомом зазвичай є задишка, яка часто супроводжується втомою та виснаженням і виникає в переважній більшості випадків ЛАГ-СЗСТ — 94% [18].

Завдяки неспецифічності клінічних виявів при ЛГ існує відчутна затримка в діагностиці цього стану. При прогресуванні захворювання симптоми посилюються та погіршуються, з'являються нові, наприклад задишка при згинанні (бендопнія) та синкоп; останній симптом виникає зазвичай під час або відразу після фізичного навантаження. Часті синкопи навіть при невеликому навантаженні є прогнознегативним чинником і чітко вказують на наявність небезпечного для життя стану [18].

При об'єктивному дослідженні хворих із компенсованою ЛГ, як правило, лікар не виявляє жодних відхилень. Ранніми ознаками ЛГ є периферичний або центральний ціаноз, що виникає спочатку під час фізичного навантаження, акцент 2-го тону на легеневій артерії при аускультатії основи серця, систолічний шум регургітації на трикуспідальному клапані. Клінічні прояви розгорнутої стадії захворювання — це, власне, ознаки хронічної серцевої недостатності (ХСН): набряки, біль у грудній клітці, серцебиття, слабкість і втома, гепатомегалія, прекардіальна пульсація, пульсація яремних вен, асцит тощо. Зниження перфузії органів за рахунок розвитку ХСН лежить в основі розвитку печінкової дисфункції в пацієнтів із СЗСТ-ЛГ. Так, спостерігається підвищення рівня загального білірубіну, асоційоване зі збільшенням рівнів лужної фосфатази і загальної лактатдегідрогенази (ЛДГ). Гіпербілірубінемія — це доступний та достовірний маркер важкої правошлуночкової недостатності і несприятливого прогнозу в пацієнтів із ЛГ. Підвищення рівня γ -глутамілтранспептидази в пацієнтів із СЗСТ-ЛГ може бути пов'язано і з супутнім «первинним» біліарним ураженням [45].

Анасарка, так само як і виражена гіпотензія, трапляється на термінальних стадіях захворювання та при IV ФК за NYHA. При СЗСТ-ЛАГ показники систолічного тиску в правому шлуночку і легеневій артерії здебільшого є значно нижчими, а діастолічного — вищими, ніж при ІЛАГ, що також негативно впливає на виживаність пацієнтів [8]. Цей феномен дозволяє зробити висно-

вок, що в пацієнтів із СЗСТ-ЛАГ знижена здатність до ремоделювання правих відділів серця при збільшенні ЛСО. Це може бути результатом запалення і фіброзу, що підтверджують результати ендоміокардіальної біопсії в пацієнтів із СЗСТ [12].

Для клінічної оцінки ступеня важкості захворювання використовується класифікація ЛГ за функціональними класами (ФК), що є адаптованою класифікацією серцевої недостатності, згідно з Нью-Йоркською Асоціацією серця (NYHA).

Діагностика. З огляду на відносно високу поширеність ЛГ у пацієнтів із СЗСТ, особливо із ССД, та неспецифічність клінічної симптоматики необхідний ефективний скринінг ЛГ і ЛАГ із метою раннього виявлення цього захворювання в пацієнтів для поліпшення прогнозу. Згідно із сучасними рекомендаціями [25] пацієнти із ССД, які мають такі прояви, як склеродактилія, капіляроскопічні аномалії нігтьового ложе і специфічні для ССД автоантитіла, щороку повинні проходити скринінг на ЛАГ. Він охоплює такі тести: легеневі функціональні проби, дослідження легеневої функції з оцінкою дифузійної здатності легень для монооксиду вуглецю (DLco), трансторакальну ехокардіографію (ТЕХОКГ), вимірювання NT-proBNP, проведення катетеризації правих відділів серця при виявленні показань до цього дослідження (табл. 2). Хворі на інші СЗСТ повинні бути стратифіковані так само при виникненні підозри в лікаря на наявність ЛГ з огляду на скарги, об'єктивне дослідження чи дані інструментальних методів дослідження (рис. 2).

Таблиця 2. Показання для катетеризації правого відділу серця (адаптовано нами з [25])

Один із нижчеперахованих даних дослідження
Швидкість трикуспідальної регургітації (за даними ТЕХОКГ) >2,8 м/с
Розмір правого передсердя (вимірюється при ТЕХОКГ) >53 мм
Розмір серединної порожнини правого шлуночка (вимірюється при ЕХОКГ) >35 мм
ФЖЕЛ: DLco співвідношення >1,6 та/або DLco <60% передбаченого і NT-proBNP у 2 рази більше від верхньої межі норми
Згідно з алгоритмом DETECT (http://detect-pah.com)
Наявність нижчеперахованих даних дослідження + клінічні ознаки ¹
Швидкість трикуспідальної регургітації (за даними ЕХОКГ) — 2,5-2,8 м/с
ФЖЕЛ: DLco співвідношення >1,6 та/або DLco <60% передбаченого без підвищення NT-proBNP

Примітки. ТЕХОКГ — трансторакальна ехокардіографія; ФЖЕЛ — форсована життєва ємність легень; DLco — дифузійна здатність легень для монооксиду вуглецю; NT-proBNP — мозковий натрійуретичний пропептид.

¹Симптоми включають тимпанічний звук при порівняльній перкусії легень, периферичні набряки, задишку в спокої або при незначному фізичному навантаженні, стомлюваність, пресинкопе/синкопе, біль за грудниною, серцебиття, запаморочення.

Для скринінгу і раннього виявлення ЛГ, зокрема в пацієнтів із СЗСТ-ЛГ, рекомендується використовувати доказовий алгоритм DETECT [9].

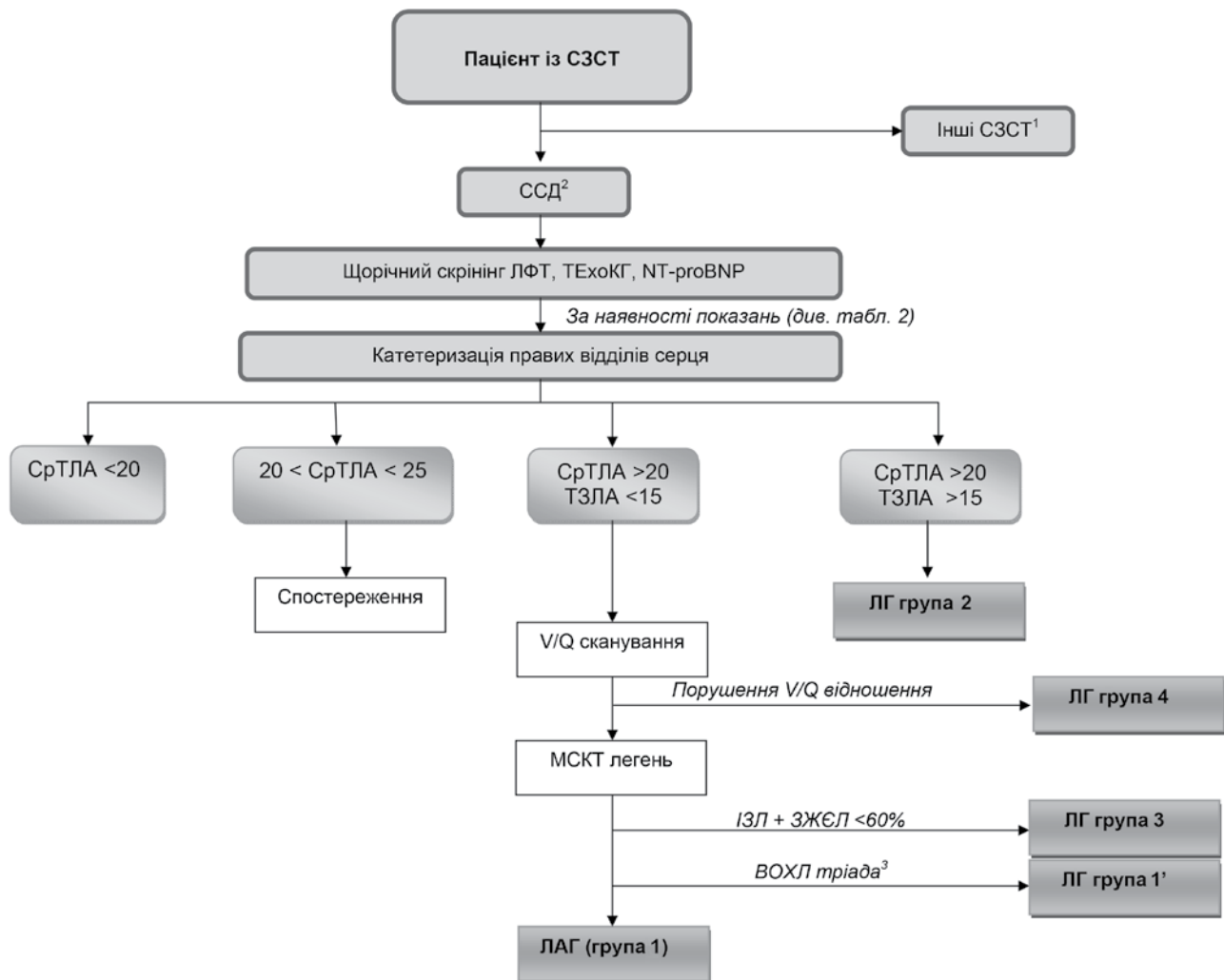


Рис. 2. Алгоритм виявлення й діагностики легеневої гіпертензії та легеневої артеріальної гіпертензії в пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини

Примітки. СЗСТ — системне захворювання сполучної тканини; ССД — системна склеродермія; ЛФТ — легеневі функціональні тести (це повна оцінка дихальної системи, що включає історію хвороби, фізичне обстеження та тести на легеневу функцію); ТЕхоКГ — трансторакальна ехокардіографія; NT-proBNP — мозковий натрійуретичний пропептид; КПС — катетеризація правих відділів серця; СрТЛА — середній тиск у легеневій артерії; ТЗЛА — тиск заклинювання легеневої артерії; V/Q — вентиляційно-перфузійне співвідношення; МСКТ — мультиспіральна комп'ютерна томографія органів грудної порожнини; ІЗЛ — інтерстиціальне захворювання легень; ЗЖЄЛ — загальна життєва ємність легень; ВОХЛ — венооклюзивна хвороба легень; ПЛГ — погранична легенева гіпертензія; ЛАГ — легенева артеріальна гіпертензія; ЛГ — легенева гіпертензія.

¹ Пацієнти повинні бути скриніновані за наявності типових ознак та симптомів: симптоми включають тимпанічний звук при порівняльній перкусії легень, периферичні набряки, задишку в спокої або при незначному фізичному навантаженні, стомлюваність, пресинкоп/синкоп, біль за грудниною, серцебиття, запаморочення.

² Склеродактилія, аномалії при капіляроскопії нігтьового ложе і/або специфічні склеродермічні автоантитіла.

³ Розширення лімфатичних вузлів, центролобулярні фокуси ущільнення за типом «матового скла» та/або септальні лінії.

Він дозволяє визначити, яким саме пацієнтам потрібно проводити катетеризацію правих відділів серця для уточнення діагнозу. Цей алгоритм включає 8 показників:

- DLco,
- наявність телеангіектазій,
- наявність антицентромерних антитіл,
- рівень NT-proBNP,
- рівень сечової кислоти крові,
- відхилення електричної осі на електрокардіограмі праворуч,
- розмір правого передсердя
- швидкість трикуспідальної регургітації (вимірюється при ТЕхоКГ).

Калькулятор ризику ЛАГ доступний на веб-сайті (<http://detect-pah.com>).

Цікавим, на наш погляд, є включення показника сироваткової концентрації сечової кислоти до алгоритму DETECT як маркера діагностики ЛГ. Ішемія легеневої тканини додає ключовий внесок у підвищення рівня сечової кислоти. Остання збільшується пропорційно до важкості гіпоксії в пацієнтів із ЛАГ, хронічної обструктивної хвороби легень і обструктивного апноє [36]. Тканинна ішемія викликає достовірне зниження рівня аденозинтрифосфату й активує деградацію пуринових нуклеотидів упритул до утворення сечової кислоти, призво-

дячи до гіперпродукції уратів у тканинах серця, легень, печінки і скелетної мускулатури. Рівень сечової кислоти прямо корелює з ЛСО й обернено із серцевим викидом (СВ), зменшуючись при призначенні простаноїдів. Серед неінвазивних маркерів прогнозу саме сироватковий рівень сечової кислоти є незалежно пов'язаним зі смертністю пацієнтів з ІЛАГ [36]. Окрім того, у пацієнтів із ХСН концентрація сечової кислоти корелює з концентрацією інтерлейкіну-6, розчинних рецепторів фактора некрозу пухлини, розчинних молекул міжклітинної адгезії, Е-селектину, а рівні цих прозапальних маркерів істотно збільшені при СЗСТ, що також зумовлює гіперурикемію [28].

Концентрація NT-proBNP — основного маркера ХСН, широко використовуваного в кардіології, при ІЛАГ і ЛАГ при вроджених вадах серця має тенденцію до більш високих значень, як і при СЗСТ-ЛАГ [35].

Незважаючи на відсутність доказів щодо частоти проведення такого скринінгу, дослідження, принаймні, DLco та ТЕхоКГ рекомендується проводити щорічно, навіть за відсутності ознак та симптомів ЛГ, у пацієнтів із ССД [25]. Показано, що зменшення DLco і збільшення NT-proBNP асоціюються з ЛАГ у хворих на ССД [47]. Окрім того, зниження DLco характерно для пацієнтів із ВОХЛ [17].

КПС — є «золотим стандартом» діагностики ЛГ. Якщо при КПС СрТЛА буде 25 мм рт. ст. або більше та ТЗЛА <15 мм рт. ст., то необхідно провести вентиляційно-перфузійне (V/Q) сканування та комп'ютерну томографію (КТ) грудної клітки для виключення чи підтвердження ЛГ 4, 3, 1-ї груп та групи 1' (ВОХЛ) (рис. 2). Магнітно-

резонансне дослідження серця, а також контрастне підсилення міокарда може розглядатися для оцінки субклінічних функціональних або морфологічних аномалій, які вказують на групу 2 ЛГ, включаючи систолічну або діастолічну дисфункцію лівого або правого шлуночків.

Визначення ризику несприятливого прогнозу в пацієнтів із ЛГ. До чинників, що впливають на прогноз пацієнтів із ЛГ, належать: ФК, наявність ознак правошлуночкової серцевої недостатності, толерантність до фізичних навантажень, дистанція в 6-хвилинному тесті ходьби (6ХТХ), рівень пікового споживання кисню (VO_2), деякі ехокардіографічні ознаки (наявність перикардального випоту, площа правого передсердя (ПП)) і гемодинамічні параметри (тиск у ПП, СВ, змішана венозна сатурація — SvO_2), а також рівні біомаркерів (сечової кислоти, рівень натрійуретичного пептиду — BNP, тропоніну, норадреналіну, ендотеліну-1) [15, 49]. Усі вони були стратифіковані залежно від рівня ризику та представлені в табл. 3.

Лікування пацієнта із СЗСТ-ЛГ. Рекомендовано уникати виникнення та посилення таких потенційно небезпечних симптомів, як виражена задишка, непритомність, біль у грудній клітці. Забороняються фізичні навантаження після їжі, при несприятливому температурному режимі. Рекомендована епідуральна анестезія як метод вибору при проведенні хірургічних втручань. Пацієнткам із ЛГ необхідно застосовувати методи контрацепції, оскільки вагітність протипоказана у зв'язку з можливою декомпенсацією і розвитком летального наслідку. Для профілактики респіраторних інфекцій необхідне проведення вакцинації.

Таблиця 3. Оцінка ризику при ЛГ

Визначення прогнозу (виживаність упродовж 1 року)	Низький ризик (<1%)	Середній ризик (5-10%)	Високий ризик (>10%)
Клінічні ознаки ХСН	Відсутні	Відсутні	Присутні ознаки правошлуночкової недостатності
Прогресування симптомів	Ні	Повільно	Швидко
Синкопи	Відсутні	Епізодичні, ортостатичні, при незвичному фізичному навантаженні	Часті, навіть при малій фізичній активності
ФК	I, II	III	IV
6ХТХ	>440 м	165-440 м	<165 м
Спіроергометрія (кардіопульмональні тести з фізичним навантаженням)	Пікове VO_2 >15 мл/хв/кг (>65% передбачуваного); VE/VCO_2 <36	Пікове VO_2 — 11-15 мл/хв/кг (35-65% передбачуваного); VE/VCO_2 — 36-44,9	Пікове VO_2 <11 мл/хв/кг (<35% передбачуваного); VE/VCO_2 >44
Рівень BNP/NT-proBNP у плазмі	BNP <50 нг/л NT-proBNP <300 нг/л	BNP — 50-300 нг/л NT-proBNP — 300-1400 нг/л	BNP >300 нг/л NT-proBNP >1400 нг/л
Візуалізація серця (ЕхоКГ, МРТ)	Площа ПП <18 см ² Відсутність перикардального випоту	Площа ПП — 18-26 см ² Відсутність чи мінімальний перикардальний випіт	Площа ПП >26 см ² Значний перикардальний випіт
Гемодинамічні параметри	ТПП <8 mm Hg CI >2,5 L/min/m ² SvO_2 >65%	ТПП — 8-14 mm Hg CI — 2,0-2,4 L/min/m ² SvO_2 60-65%	ТПП >14 mm Hg CI <2,0 L/min/m ² SvO_2 <60%

Примітки. ХСН — хронічна серцева недостатність; 6ХТХ — 6-хвилинний тест ходьби; ТПП — тиск у правому передсерді; CI — серцевий індекс; SvO_2 — сатурація змішаної венозної крові киснем; VO_2 — споживання кисню; VE — хвилинна вентиляція; VCO_2 — продукція вуглекислого газу.

Виділяють два компоненти лікарської терапії у хворих із ЛГ: підтримуюча терапія (оральні антикоагулянти і дезагреганти, діуретики, серцеві глікозиди, оксигенотерапія) і специфічна терапія, що включає антагоністи кальцію, простаноїди, антагоністи рецепторів ендотеліну (АЕР), інгібітори фосфодіестерази типу 5 (іФДЕ5).

Підтримуюча терапія. Рекомендовано призначення сечогінних препаратів у всіх випадках розвитку декомпенсації правого шлуночка у хворих із ЛГ. Оксигенотерапія рекомендується хворим із ЛГ на тлі захворювання легень, при розвитку дихальної недостатності і гіпоксемії протягом не менше ніж 15 год на добу. Важливо постійно підтримувати сатурацію кисню на рівні 90% і вище. Призначення серцевих глікозидів рекомендовано при порушеннях шлуночкового ритму, надшлуночкових тахіаритміях у хворих із ЛГ; в інших випадках їх застосування не виправдано. Також не виправдано при ЛАГ-СЗСТ застосування антикоагулянтів, оскільки існують результати терапії цими препаратами з від'ємною кореляцією на користь виживання [34, 40]. Їх призначення здійснюється тільки за наявності основних показань — тромбози [38]. Визначено також недоцільним призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів рецепторів ангіотензину,

β -адреноблокаторів, івабрадину хворим із ЛГ за відсутності специфічних показань щодо приймання цих препаратів.

Специфічна терапія. Алгоритм лікування СЗСТ-ЛАГ, аналогічний до ІЛАГ, було протестовано у великих рандомізованих дослідженнях. Сучасну концепцію патогенетичної терапії ЛАГ представлено на рис. 3.

Антагоніст ендотелінових рецепторів (АЕР) бозентан показав клінічну ефективність і добру переносимість як для ІЛАГ пацієнтів, так і СЗСТ-ЛАГ у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, яке включало 213 пацієнтів із ЛАГ, 63 з яких мали СЗСТ-ЛАГ [42]. Мацитентан — подвійний АЕР, який вивчався в тривалому багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-клінічному дослідженні SERAPHIN для оцінки впливу терапії на прогресування захворювання і смертність хворих із ЛАГ різної етіології. Цей препарат запобігає прогресуванню хвороби і поліпшує виживаність хворих на СЗСТ-ЛАГ [41].

Селективний інгібітор цГМФ-специфічної фосфодіестерази 5 (іФДЕ5) силденафіл продемонстрував сприятливий терапевтичний ефект у вигляді поліпшення толерантності до фізичних навантажень, клінічної симптоматики та/або гемодинаміки в дослідженні, яке включало 278 пацієнтів із ЛАГ, із них 84 із СЗСТ-ЛАГ [16]. Згідно з метааналізом 26 досліджень, проведеним M. Kuwana і співавт. [27], у якому порівнювався ефект іФДЕ5, АЕР та простацикліну за допомогою тесту 6ХТХ у пацієнтів із СЗСТ-ЛАГ і ЛАГ без СЗСТ, іФДЕ5 та простациклін показали однаково добрий ефект, тоді як АЕР поступалися в ефективності.

Розчинний стимулятор гуанілатциклази — ріоцигуат у подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні серед 66 пацієнтів із ССД-ЛАГ і 39 із СЗСТ-ЛАГ переносився дуже добре, хоча ефект був менш вираженим, ніж у загальній популяції досліджених, особливо в групі ССД-ЛАГ [19].

В іншому ретроспективному дослідженні з великою кількістю пацієнтів із СЗСТ-ЛАГ, включаючи 170 із ССД-ЛАГ, 82 із СКВ-ЛАГ і 82 із ЗЗСТ-ЛАГ, агоніст простациклінових рецепторів селексіпаг добре переносився і затримував прогресування ЛАГ незалежно від підтипу СЗСТ [14]. Дослідження AMBITION [10] продемонструвало перевагу початкової комбінованої терапії АЕР амбрисен-

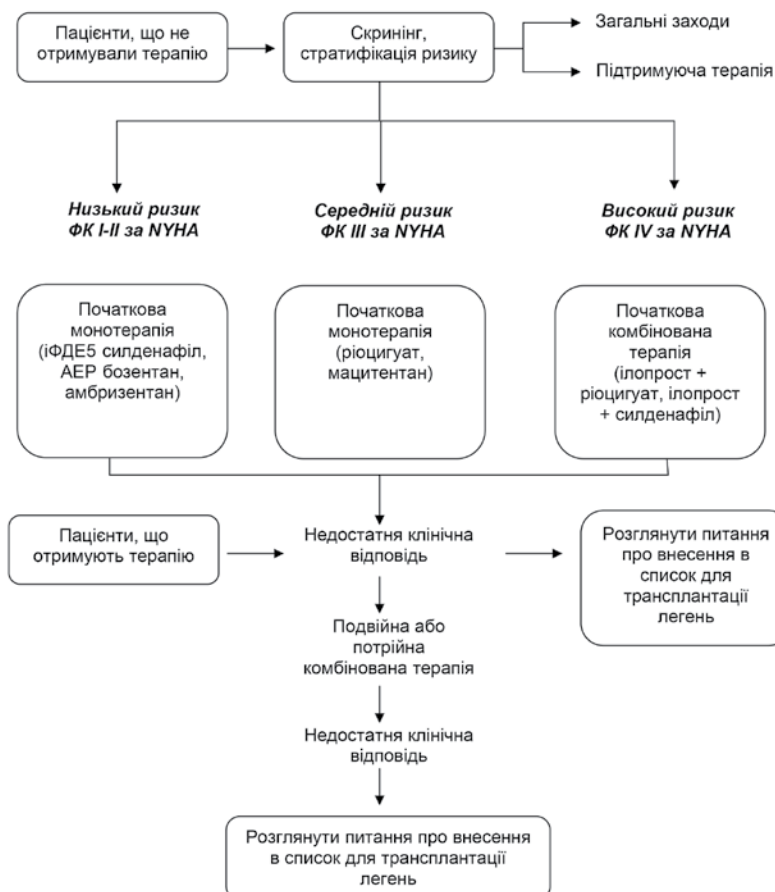


Рис. 3. Менеджмент пацієнтів із ЛАГ

тану та іФДЕ5 тадалафілу в пацієнтів із СЗСТ-ЛАГ порівняно з монотерапією цими препаратами.

Зважаючи на менш сприятливий результат лікування в пацієнтів із СЗСТ-ЛАГ порівняно з пацієнтами з ІЛАГ, такі хворі потребують більш агресивного режиму лікування. Але слід мати на увазі, що агресивна вазодилатація іноді асоціюється з негативним ефектом при лікуванні інших форм ЛГ: розвитком важкого набряку легень у пацієнтів із ВОХЛ та погіршенням гіпоксії в пацієнтів із ЛГ групи 3 (ЛГ через захворювання легень), імовірно, через підвищену вентиляційно-перфузійну невідповідність. ЛАГ-специфічні вазодилатори також не продемонстрували клінічної користі для групи 2 ЛГ [7, 10].

Відтак необхідні подальші клінічні дослідження для визначення первинної комбінованої терапії при СЗСТ-ЛАГ, особливо при ССД-ЛАГ, яка часто пов'язана з ураженням венозного русла, серця та інтерстиції легень. Блокатори кальцієвих каналів не можуть бути рекомендовані як вазодилаторна терапія для СЗСТ-ЛАГ, оскільки гостра вазореактивність під час проведення гемодинамічного тестування становить <1% у пацієнтів із ССД-ЛАГ [33].

Одним із найбільш відмітних аспектів СЗСТ-ЛАГ від інших ЛАГ є відповідь на імуносупресію. Лікування, що поєднує глюкокортикоїди та внутрішньовенний циклофосфамід (ЦФ), може привести до клінічного поліпшення в пацієнтів із СКВ-, ЗЗСТ- або первинним синдромом Шегрена-ЛАГ, але такої відповіді на лікування імуносупресантами не спостерігається в пацієнтів із ССД-ЛАГ [22, 50]. Можливою причиною для кращої відповіді на лікування імуносупресантами в пацієнтів із СЧВ- або ЗЗСТ-ЛАГ є те, що при цих захворюваннях першочергову роль у реконструкції судинної системи легень відіграють імунні і запальні механізми, а не фіброзні, як при ССД-ЛАГ. У пацієнтів із СЧВ зміни в судинах легень при ЛАГ мають також гістологічні особливості, як і при вовчаковому нефриті, особливо проліферативному субтипі. Додавання імуносупресії до ЛАГ-специфічної вазодилататорної терапії спричиняє подальший терапевтичний ефект у хворих на СЧВ-ЛАГ [26, 44]. Цікаво, що резистентна до вазодилаторів хвороба може реагувати на імуносупресію [44].

Враховуючи гістопатологічну подібність між ЛАГ та проліферативним гломерулонефритом у пацієнтів із СЧВ, оптимальна схема імуносупресивної терапії (ІСТ): глюкокортикоїди — 0,5-1,0 мг/кг/добу преднізолону з подальшим поступовим зниженням, внутрішньовенний ЦФ — пульс-терапія щомісячно, 500-1000 мг протягом 3-12 місяців у більшості випадків [26, 32, 50]. Сприятливий ефект мофетилу мікофенолату в поєднанні з такролімусом або циклоспорином,

ритуксимабом і тоцилізумабом для СЗСТ-ЛАГ був описаний у декількох клінічних випадках [50]. Азатиоприн може розглядатися як підтримуюча терапія після парентерального ЦФ [46].

У літературі є суперечки щодо термінів ІСТ та терапевтичних стратегій. Е. Тапака та співавт. (2002) стверджували, що ІСТ є менш ефективною у хворих на ССЗ із задовоною ЛАГ, оскільки реконструкція легневих судин вже стала незворотною [46]. Окрім того, є дані, що ІСТ має найкращий ефект, якщо лікування розпочинається відразу після діагностики ЛАГ [32]. Зрештою цю тезу можна віднести до терапії будь-якого захворювання. На відміну від цього інше дослідження стверджує, що немає різниці між інтервалом часу між діагнозом СЗСТ та початком лікування ІС [20], що свідчить про те, що процес був все ще оборотним у момент початку лікування.

Питання, чи слід одночасно починати ІСТ і специфічну щодо ЛАГ терапію, також все ще однозначно не вирішено. J.G. Coghlan і співавт. (2017) зазначали, що пацієнти, у яких СЗСТ і ЛАГ були діагностовані одночасно, краще відповідали на первинну тільки ІСТ, ніж на комбіновану терапію імуносупресорами та вазодилаторами, і навпаки, у випадках діагностування ЛАГ через роки після СЗСТ комбінована терапія мала свої переваги [10].

Трансплантація легень

Хоча широке використання сучасних специфічних препаратів істотно зменшило частоту трансплантації легень у пацієнтів із ЛАГ, останній метод лікування залишається терапією вибору для окремих пацієнтів, що не мають ефекту від призначеного лікування [49]. Як правило, діагноз ССД є приводом для занепокоєння серед хірургів, оскільки часте залучення до патологічного процесу шлунково-кишкового тракту (а саме порушення моторної функції стравоходу, асоційоване з рефлюксом) викликає настороженість через можливу аспірацію та пошкодження ало-трансплантата. Однак міжнародні рекомендації не виключають можливості трансплантації легень у пацієнтів із ССД або іншими СЗСТ за умови відсутності тяжких системних проявів [24].

Висновки

Отже, в останніх дослідженнях було з'ясовано, що СЗСТ-ЛГ має декілька відмінних рис від інших варіантів ЛГ, включаючи одночасне ураження венозного русла, легень і серця, що призводить до виникнення комбінованих форм. Прогноз пацієнтів із СЗСТ-ЛАГ значно покращився останніми роками завдяки широкому застосуванню імуносупресивної терапії та сучасних вазодилаторів із новими механізмами дії. Проте все ще залишаються важли-

вими питання, які необхідно вирішити, такі як виявлення та лікування випадків співіснування групи 1', групи 2 та/або групи 3 ЛГ, оптимального режиму імуносупресивної терапії. Розуміння відмітних аспектів та поточних незадоволених потреб може допомогти клініцистам забезпечити ефективне та безпечне лікування

СЗСТ-ЛАГ. Таким чином, на сьогодні, незважаючи на очевидний прогрес у діагностиці та лікуванні СЗСТ-ЛАГ, існує багато невирішених і суперечливих проблем, проте використання накопичених знань і їх практичне застосування істотно поліпшують прогноз пацієнтів із СЗСТ-ЛАГ.

Список використаної літератури

1. Волков А.В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53, № 1. — С. 69-77.
2. Конопльова Л.Ф., Коваленко В.М., Амосова К.М. та ін. Діагностика та лікування легеневої гіпертензії. Рекомендації робочої групи з легеневої гіпертензії // Укр. кардіол. журн. — 2014. — Додаток 3. — С. 3-40.
3. Проценко Г.О., Сіренко Ю.М. Легенева гіпертензія у хворих на системну склеродермію // Укр. ревм. журнал. — 2016. — № 4 (66). — С. 75-78.
4. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренко, О.С. Сичова. — К.: МОРІОН, 2016. — 189 с.
5. Asherson R.A., Oakley C.M. Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus // J. Rheumatol. — 1986. — Vol. 13. — P. 1-5.
6. Avouac J., Airo P., Meune C., et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies // J. Rheumatol. — 2010. — Vol. 37. — P. 2290-2298. doi: 10.3899/jrheum.100245.
7. Bonderman D., Ghio S., Felix S.B., et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study // Circulation. — 2013. — Vol. 128 (5). — P. 502-511.
8. Chin K.M., Kim N.H., Rubin L.J. The right ventricle in pulmonary hypertension // Coron. Artery Dis. — 2005. — Vol. 16. — P. 13-18.
9. Coghlan J.G., Denton C.P., Grunig E., et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study // Ann. Rheum. Dis. — 2014. — Vol. 73. — P. 1340-1349.
10. Coghlan J.G., Galie N., Barbera J.A., et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial // Ann. Rheum. Dis. — 2017. — Vol. 76 (7). — P. 1219-1227.
11. 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. — Vol. 38. — P. 893-902.
12. Fernandes F., Ramires F.J., 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. — Vol. 9. — P. 311-317.
13. Fox B.D., Shimony A., Langleben D., et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. — 2013. — Vol. 42. — P. 1083-1091.
14. Gaine S., Chin K., Coghlan G., et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension // Eur. Respir. J. — 2017. — Vol. 50 (2). — P. 1602493.
15. Galie 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. Heart J. — 2016. — Vol. 37. — P. 67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
16. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A., et al. for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension // New Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 2148-2157.
17. Gunther 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. — Vol. 64. — P. 2995-3005.
18. Hoepe M.M., Ghofrani H.A., Grünig E., et al. Pulmonary Hypertension // Dtsch. Arztebl. Int. — 2017. — Vol. 114 (5). — P. 73-84.
19. Humbert M., Coghlan J.G., Ghofrani H.A., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2 // Ann. Rheum. Dis. — 2017. — Vol. 6 (2). — P. 422-426.
20. Jais X., Launay D., Yaici A., et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary hypertension: A retrospective analysis of twenty-three cases // Arthritis Rheum. — 2008. — Vol. 58 (2). — P. 521-531.
21. Kasai H., Tanabe N., Koshikawa K., et al. The development of marked collateral circulation due to inferior vena cava filter occlusion in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension complicated with anti-phospholipid syndrome // Intern. Med. — 2017. — Vol. 56. — P. 931-936.
22. Kato M., Kataoka H., Odani T., et al. The short-term role of corticosteroid therapy for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: report of five cases and a literature review // Lupus. — 2011. — Vol. 20 (10). — P. 1047-1056.
23. Kelemen B.W., Mathai S.C., Tedford R.J., et al. Right ventricular remodeling in idiopathic and scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension: two distinct phenotypes // Pulm. Circ. — 2015. — Vol. 14 (5). — P. 327-334.
24. Keogh A.M., Mayer E., Benza R.L., et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 54 (1). — P. 67-77.
25. Khanna D., Gladue H., Channick R., et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension // Arthritis Rheum. — 2013. — Vol. 65. — P. 3194-3201.
26. Kommireddy S., Bhyravavajhala S., Kurimeti K., et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus may benefit by addition of immunosuppression to vasodilator therapy: an observational study // Rheumatology (Oxford). — 2015. — Vol. 54 (9). — P. 1673-1679.
27. Kuwana M., Watanabe H., Matsuoka N., Sugiyama N. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: meta-analysis of clinical trials // BMJ Open. — 2013. — Vol. 3 (8). — P. e003113.
28. Leyva F., Anker S.D., Godtsland I.F., et al. Uric acid in chronic heart failure: A marker of chronic inflammation // Eur. Heart J. — 1998. — Vol. 19. — P. 1814-1822.
29. Mathai S.C., Bueso M., Hummers L.K., et al. Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. — 2010. — Vol. 35. — P. 95-104.
30. McGoon M.D., Miller D.P. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry // Eur. Respir. Rev. — 2012. — Vol. 21. — P. 8-18.
31. Mitchell J.A., Ahmetaj-Shala B., Kirkby N.S., et al. Role of prostacyclin in pulmonary hypertension // Glob. Cardiol. Sci. Pract. — 2014. — Vol. 2014 (4). — P. 382-393.

32. Miyamichi-Yamamoto S., Fukumoto Y., Sugiura 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. — Vol. 75. — P. 2668-2674.
33. Montani D., Savale L., Natali D., et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31 (15). — P. 1898-1907.
34. Morrisroe K., Stevens W., Huq M., et al. Survival and quality of life in incident systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension // *Arthritis Res. Ther.* — 2017. — Vol. 19 (1). — P. 122.
35. Mukerjee D., Yap L.B., Holmes A.M., et al. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension // *Respir. Med.* — 2003. — Vol. 97. — P. 1230-1236.
36. 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. — Vol. 160. — P. 487-492.
37. Noguchi A., Kato M., Kono M., et al. Bi-ventricular interplay in patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: detection by cardiac magnetic resonance // *Mod. Rheumatol.* — 2017. — Vol. 27. — P. 481-488.
38. Olsson K.M., Delcroix M., Ghofrani H.A., et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPETE) // *Circulation.* — 2014. — Vol. 129 (1). — P. 57-65.
39. Overbeek M.J., Vonk M.C., Boonstra A., et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy // *Eur. Respir. J.* — 2009. — Vol. 34. — P. 371-379.
40. Preston I.R., Roberts K.E., Miller D.P., et al. Effect of Warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the registry to evaluate early and long-term PAH Disease Management (REVEAL) // *Circulation.* — 2015. — Vol. 132. — P. 2403-2411.
41. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N., et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension // *New Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 369. — P. 809-818.
42. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J., et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346 (16). — P. 896-903.
43. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I., et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62, Suppl. 25. — P. 34-41.
44. Sugawara E., Kato M., Hisada R., et al. Treatment of vasodilator-resistant mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension with glucocorticoid and cyclophosphamide // *Intern. Med.* — 2017. — Vol. 56 (4). — P. 445-448.
45. Takeda Y., Tomimoto S., et al. Bilirubin as a prognostic marker in patients with pulmonary arterial hypertension // *BMC Pulm. Med.* — 2010. — Vol. 10. — P. 22.
46. Tanaka E., Harigai M., Tanaka M., et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: Evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment // *J. Rheumatol.* — 2002. — Vol. 29. — P. 282-287.
47. Thakkar V., Stevens W.M., Prior 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. — Vol. 14. — P. R143.
48. Thenappan T., Ormiston M.L., Ryan J.J., Archer S.L. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management // *BMJ.* — 2018. — Vol. 360. — P. J5492.
49. Weatherald J., Boucly A., Sitbon O. Risk stratification in pulmonary arterial hypertension // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2018. — Vol. 24 (5). — P. 407-415.
50. Yasuoka H., Shirai Y., Tamura Y., Takeuchi T., Kuwana M. Predictors of favorable responses to immunosuppressive treatment in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease // *Circ. J.* — 2018. — Vol. 82 (2). — P. 546-554.

Надійшла до редакції 28.01.2019 р.

PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONNECTIVE TISSUE DISEASES: MODERN APPROACHES TO EARLY DIAGNOSTICS

I.Yu. Golovach, Ye.D. Yehudina

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is an important cause of morbidity and mortality in connective tissue diseases (CTD). CTD may cause PH due to several mechanisms; pulmonary arterial hypertension (PAH), associated interstitial lung disease, neuromuscular disease, and/or sleep disordered breathing leading to hypoxia, associated thromboembolic PH, and pulmonary venous hypertension due to left ventricular dysfunction. Recent studies have clarified that pulmonary hypertension associated with connective tissue diseases (CTD-PH) has some distinctive clinical aspects from other PH, such as high prevalence, venous and cardiac involvement, less favourable outcomes, helpfulness of detection algorithm DETECT, response to immunosuppression, existence of combine form. Pressure in pulmonary artery can be measured on echocardiography, but the gold standard for diagnosis is right heart catheterization. PAH-specific therapy in addition to immunosuppression is the most common treatment used for CTD-PH patients, there are currently many controversial thoughts about the beginning and duration of these drug prescribing. In this narrative review, we discuss the epidemiologic burden, pathogenesis, clinical presentation, with physicians' emphasis on diagnostic criteria and algorithms of early disease detection and management of CTD- PH disease.

Keywords: systemic connective tissue disease, pulmonary hypertension, pressure in the pulmonary artery, classification of pulmonary hypertension, systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus, diagnosis.