

ЛЕКЦІЇ

Легочная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией



Л. Ф. Коноплева¹, С. Х. Тер-Вартанян², Д. А. Решотко²,
Н. А. Шебеко², Л. З. Алексеева²

¹ Национальный медицинский университет
имени А. А. Богомольца, Киев

² Александровская клиническая больница г. Киева

В лекции рассмотрены вопросы распространения, диагностики, клинических проявлений и лечения легочной гипертензии (ЛГ) у больных с системной склеродермией (ССД), у которых ее распространенность, по данным разных авторов, составляет 9–65%. Смертность таких больных в течение года при развернутой стадии заболевания доходит до 40%. В основе современных теорий патогенеза ЛГ лежит эндотелиальная дисфункция, приводящая к повышению синтеза вазоконстрикторов, снижению активности NO-синтазы, ремоделированию сосудов малого круга кровообращения, увеличению легочного сосудистого сопротивления и нарушению функции правого желудочка. ЛГ не имеет патогномичных признаков и на начальных этапах развития клинически не диагностируется. Для своевременной диагностики необходимо ежегодное эхокардиографическое обследование, в т. ч. асимптоматических больных с ССД. Золотым стандартом для подтверждения диагноза, оценки тяжести состояния и исключения патологии левых отделов сердца является катетеризация правых отделов сердца. Лекарственная терапия ЛГ при ССД аналогична таковой при идиопатической ЛГ (блокаторы кальциевых каналов, которые нужно назначать после проведения вазореактивного теста, простаноиды, антагонисты эндотелина, ингибиторы ФДЕ-5), однако на сегодняшний день эффективность лечения и долгосрочный прогноз для таких больных пока остаются худшими. В лекции представлены два клинических случая пациентов с ЛГ, ассоциированной с ССД.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, системная склеродермия, системные заболевания соединительной ткани, эндотелиальная дисфункция.

Легочная гипертензия (ЛГ) — одна из наиболее серьезных проблем медицины [22]. Согласно определению Европейского общества кардиологов (2008), это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (ЛА) более 25 мм рт. ст., по данным катетеризации правых отделов сердца [7]. Описано не менее 100 заболеваний, сопровождающихся ЛГ [2, 4, 5]. В зависимости от причин ее развития и особенностей патогенеза выделяют пять классов ЛГ (ВОЗ, 2013). К первому из них относится заболевание и состояния, сопровождающиеся легочной артериальной гипертензией (ЛАГ):

1. Идиопатическая ЛГ (ИЛГ).
2. Наследственная ЛГ.

3. ЛГ, ассоциированная с:
 - лекарственными или токсическими воздействиями;
 - болезнями соединительной ткани;
 - ВИЧ-инфекцией;
 - портальной гипертензией;
 - врожденными пороками сердца;
 - шистосомозом;
 - хронической гемолитической анемией.
4. Персистирующая ЛГ новорожденных.
5. Веноокклюзионная болезнь легких и/или гемангиоматоз легочных капилляров.

Особый интерес представляет вопрос распространения и диагностики, а также клинических проявлений и лечения ЛАГ у больных с системными заболеваниями соединительной ткани, в первую очередь — системной склеродермией (ССД).

Ниже представлены два клинических случая ЛАГ у больных с ССД, наблюдающихся в нашей клинике.

Клинический случай 1

Больная Н., 43 года, жительница Черкасской обл., находилась на лечении в ревматологическом отде-

Стаття надійшла до редакції 10 лютого 2014 р.

Конопльова Лідія Федорівна, д. мед. н., проф., проф. кафедри 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

© Л. Ф. Конопльова, С. Х. Тер-Вартанян, Д. А. Решотко, Н. В. Шебеко, Л. З. Алексеева, 2014

лени Александровской клинической больницы г. Киева с 7.10.2013 г. по 21.10.2013 г. При поступлении в основном жаловалась на одышку при незначительной физической нагрузке, сердцебиение, боль давящего характера разной продолжительности в области сердца, преимущественно при физическом усилии.

Заболела в 2006 г., когда без видимой причины развились артрит, синдром Рейно, отек кистей, сопровождавшиеся повышением температуры тела до 37,2–37,4 °С. Установлен диагноз ССД и назначено лечение купренилом и преднизолоном в дозе 40 мг/сут с дальнейшим уменьшением ее до 15 мг/сут. В 2010 г. появились жалобы на одышку при ходьбе, сердцебиение и затруднения при глотании твердой пищи, которые расценивались соответственно как проявление пневмосклероза и эзофагита. В 2012 г. выявлен аутоиммунный тиреоидит, назначен L-тироксин по 50 мг/сут.

В 2012 г. лечилась во 2-м ревматологическом отделении Александровской клинической больницы. Рекомендован прием преднизолона по 25 мг/сут, L-тироксина по 50 мг/сут, «Плаквенила» по 200 мг/сут, «Энапа-Н» по 2,5 мг/сут, фуросемида по 80 мг 1 раз/сут, верошпирона по 50 мг/сут. Однако состояние не улучшилось, наблюдали усиление одышки, сердцебиения, боль в области сердца, учащение перебоев в работе сердца в течение последующего года, что и явилось причиной настоящей госпитализации.

При объективном обследовании обращали на себя внимания характерные для ССД отек и утолщение кожи лица, затруднения при открывании рта, множественные эрозивно-некротические изменения кожи нижних и верхних конечностей, изменения суставов кистей (деформация суставов, остеолит фаланг, участки пигментации и депигментации кожи, атрофия и индуративный отек). ЧСС 96 в 1 мин, пульс неритмичный, артериальное давление 105/80 мм рт. ст. Отеки нижних конечностей. При аускультации сердца отмечен акцент 2-го тона над ЛА, легких — крепитация ниже лопатки справа. Нижний край печени + 3 см, селезенка не пальпируется, свободная жидкость в брюшной полости не определяется. На момент госпитализации обращала на себя внимание умеренная активность ССД. Ведущим синдромом являлась выраженная правожелудочковая сердечная недостаточность (СН).

Результаты лабораторных и инструментальных исследований

Общий анализ крови (08.10.2013 г.): гемоглобин — 128 г/л, эритроциты — $5,10 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты — $6,6 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты — $194 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 2 мм/ч.

Биохимические исследования (08.10.2013 г.): креатинин — 71,5 мкмоль/л, глюкоза — 4,11 ммоль/л, мочевины — 4,55 ммоль/л, общий билирубин —

30,1 ммоль/л, АЛТ — 13,1 ед./л, АСТ — 21,5 ед./л, С-реактивный белок — 98 мг/л.

Коагулограмма (10.10.2013 г.): фибрин — 10, фибриноген — 2,5 г/л, протромбиновый индекс — 41 %.

Рентгенография кистей (14.10.2013 г.): системный характер изменений, остеолит ногтевых бугристых кистей (рис. 1).

ЭКГ (08.10.2013 г.): ритм синусовый 100 в 1 мин, отклонение электрической оси сердца вправо. Блокада задне-нижней ветви левой ножки пучка Гиса. Признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка (ПЖ) (рис. 2).

ЭхоКГ (08.10.2013 г.). Левый желудочек (ЛЖ): КДО — 51 мл, КСО — 12,4 мл, ТЗС — 1,1 см, ТМЖП — 1,1 см (парадоксальное движение). ФВ — 73 %, диаметр аорты — 3,3 см. ЛП — 4,4 см, ЛА — 3,2 см, правое предсердие (ПП) — 5,8×7,4 см, ПЖ — 4,6 см, митральный клапан без особенностей. Е/А — 1,1, обратный ток незначительный; трикуспидальный клапан — пролапс, обратный ток выраженный; систолическое давление в ПЖ — 110 мм рт. ст. НПВ — 1,9 см, спадается менее 50 %.

Заключение: выраженная недостаточность трикуспидального клапана, дилатация правых отделов сердца. ЛГ III степени.

УЗИ органов брюшной полости (8.10.2013 г.): признаки застойных изменений в печени, хронический холецистит.

Спирометрия (24.05.2013 г.): ЖЭЛ 36 %, ОФВ₁ 27 %, ОФВ₁/ЖЭЛ 76 %, SaO₂ 94 %.

МРТ органов грудной клетки: на фоне диффузного равномерного пневмосклероза в нижних долях обоих легких, преимущественно в S6, S10, прослеживаются признаки выраженного интерстициального пневмосклероза, кардиомегалия за счет преимущественного увеличения правых отделов сердца.

На основании жалоб на прогрессирующие одышку, сердцебиение, боль в области сердца, отеки нижних конечностей, данных ЭКГ (выраженная гипертрофия и систолическая перегрузка ПЖ) и ЭхоКГ (ЛГ 110 мм рт. ст., значительная дилатация правых отделов сердца, парадоксальное движение МЖП, относительная недостаточность трехстворчатого клапана, уменьшение полости ЛЖ) поставлен диагноз: ССД: хроническое течение, генерализованная стадия, 2-я степень активности, с поражением кожи (индуративный отек, атрофия подкожной основы, множественный язвенно-некротический васкулит кожи, вторичная депигментация, локальная гиперпигментация, «кисет»), периферических сосудов (синдром Рейно с ишемическими язвами пальцев кистей, стоп), суставов и костей (хронический, неэрозивный деформирующий полиартрит, остеолит ногтевых фаланг), экзокринных желез (синдром Шегрена), легких (диффузный пневмосклероз, ЛН II стадии, ЛАГ III стадии), органов пищеварения (дис-

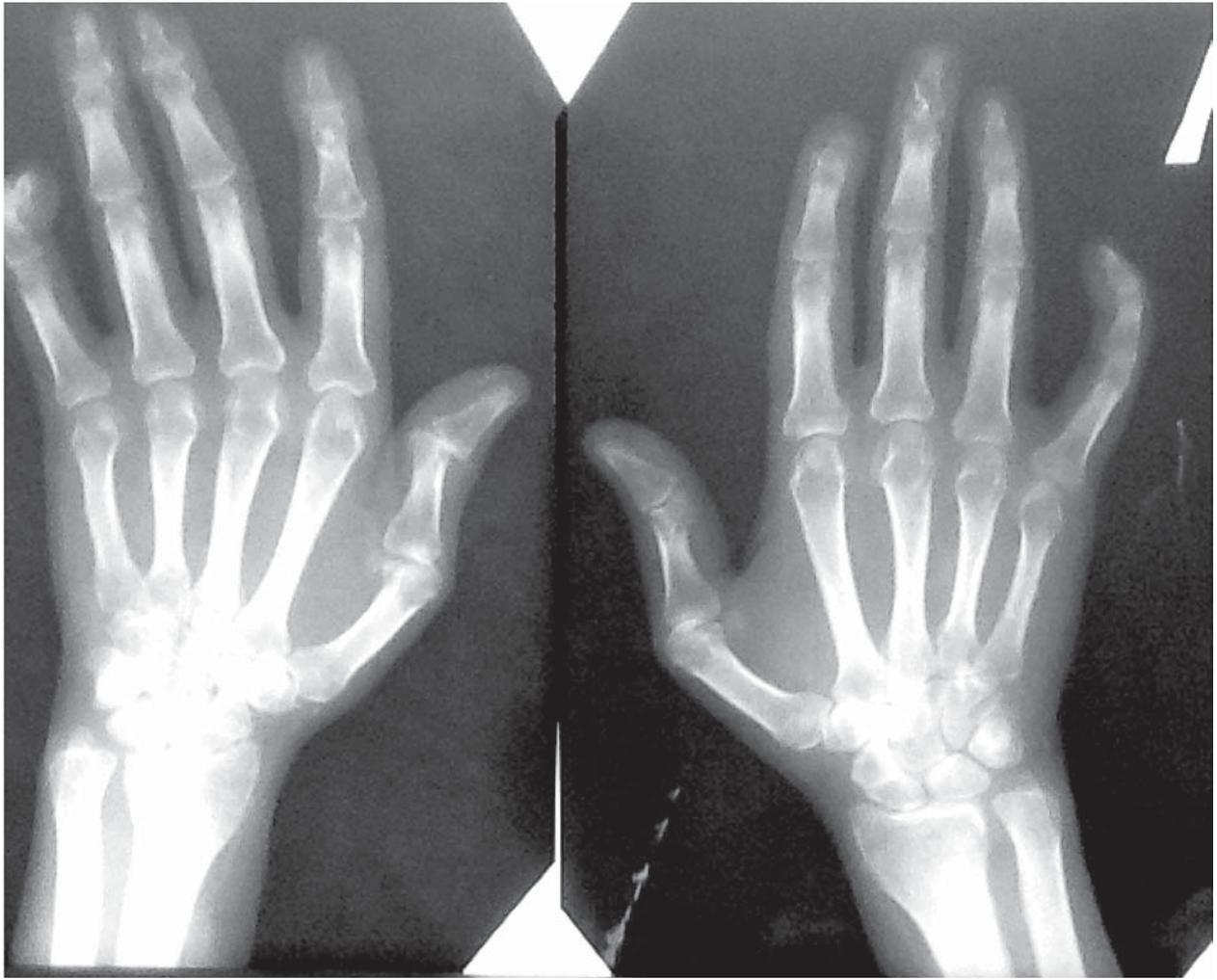


Рис. 1. Рентгенографія кистей больної Н.

фагия, эзофагит с сужением нижней трети пищевода), сердца (выраженная относительная недостаточность трикуспидального клапана, СН ПБ стадии, IV ФК по NYHA).

К комплексу лечения добавлены силденафил («Потенциале») по 50 мг 2 раза в сутки, дилтиазем по 90 мг 2 раза в сутки, фраксипарин по 0,4 мг/сут, который в дальнейшем заменен на «Кардиомагил» по 75 мг/сут. Кроме того, больная продолжала получать преднизолон по 15 мг/сут, «Плаквенил» по 200 мг/сут, дексаметазон по 2 мг/сут внутривенно (в стационаре), L-тироксин по 50 мг/сут, фуросемид по 80 мг раз в 3 сут, верошпирон по 50 мг/сут.

Клинический случай 2

Больная Р, 57 лет, жительница Луганской обл., находилась на лечении в 1-м инфарктном отделении Александровской клинической больницы г. Киева с 28.09.2013 г. по 04.10.2013 г. Доставлена машиной скорой помощи в связи с потерей сознания. Предъявляла жалобы на одышку при минимальном физическом усилии, в том числе при изменении положения тела в постели, боль в левой половине

грудной клетки, сухой кашель, общую слабость, боль в фалангах кистей.

Считает себя больной 1,5 года. Впервые обратилась в клинику по месту жительства с жалобами на отек кистей, зябкость, одышку при умеренной физической нагрузке. Тогда же был поставлен диагноз: ССД, активная фаза, с поражением кожи (телеангиэктазии), сосудов (синдром Рейно), сердечно-сосудистой системы (экссудативный перикардит), синдром Шегрена. В феврале 2013 г. стала нарастать одышка, появились обмороки при физической нагрузке, отеки нижних конечностей.

Состояние при поступлении в клинику средней тяжести. Отмечались акроцианоз, отечность голеней, цианоз, плотный индуративный отек кистей, пигментация кожи, телеангиэктазии в области лица. Пульс 90 в 1 мин, ритмичный, артериальное давление 110/70 мм рт. ст., частота дыхания 22 в 1 мин. Шейные вены набухшие. При перкуссии — границы сердца смещены вправо и влево на 2 см, над легкими перкуторный звук ясный. При аускультации — тоны сердца значительно приглушены, акцент 2-го тона над ЛА, над легкими дыха-

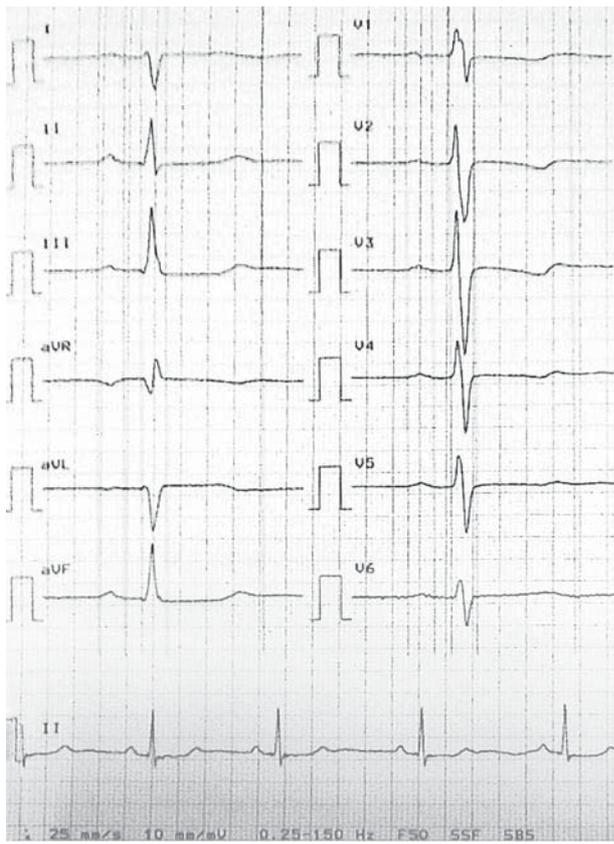


Рис. 2. ЭКГ больной Н.

ние везикулярное. Печень +3 см, свободная жидкость в брюшной полости не определялась.

Общий анализ крови (04.10.2013 г.): гемоглобин — 143 г/л, эритроциты — $4,47 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты — $8,5 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 5 мм/ч.

Биохимические исследования (04.10.2013 г.): общий белок — 67,1 г/л, креатинин — 109,9 мкмоль/л, глюкоза — 5,1 ммоль/л, мочевины — 7,5 ммоль/л, общий билирубин — 20,2 ммоль/л, АЛТ — 51 ед./л, АСТ — 48 ед./л, холестерин — 4,55 ммоль/л.

ЭКГ (04.10.2013 г.). Ритм синусовый, регулярный, 100 в 1 мин, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Резкое отклонение электрической оси сердца вправо. Признаки перегрузки ПЖ (рис. 3).

ЭхоКГ (04.10.2013 г.). ЛЖ: КДО — 42 мл, КСО — 14 мл, ТЗС — 0,9, ТМЖП — 0,9 см (парадоксальное движение). ФВ 65%, диаметр аорты 3,5 см, ЛП — 3,4 см, ЛА — 3,6 см, ПП умеренно дилатировано, ПЖ — 5,4 см, трикуспидальный клапан — обратный ток умеренный. В перикарде жидкость по задней стенке ЛЖ 2,1 см, в области ПП — 1,1 см. Систолическое давление в ПЖ — 85 мм рт. ст. НПВ 2,2 см, спадается менее 50%.

Спирометрия: ЖЕЛ 95%, ОФВ₁ 91%, ПОС_{выд} 58%, индекс Тиффно 97%.

Заключение: нарушений функции внешнего дыхания по рестриктивному и обструктивному типам не выявлено. SaO₂ 96%.

04.10.2013 г. произведена пункция перикарда. Анализ пунктата: количество — 500 мл, мутный, относительная плотность 1010, белок — 36,5 г/л, глюкоза — 5,3 ммоль/л, эритроциты, лейкоциты, мезотелий — в небольшом количестве.

Ангиопульмонография, коронарография (04.10.2013 г.): НПВ проходима, просвет свободный. Данных о тромбоэмболии ЛА нет. Давление в ЛА 90/40 мм рт. ст. Стенозы коронарных артерий не выявлены.

Клинический диагноз: системная склеродермия, хроническое течение, генерализованная стадия, активность I, с поражением кожи (индурация, отек, телеангиоэктазии), сосудов (синдром Рейно), экзокринных желез (синдром Шегрена), сердечно-сосудистой системы (экссудативный перикардит, относительная недостаточность трикуспидального клапана, СН ПБ стадии, III–IV ФК по NYHA с сохраненной ФВ), легких (ЛАГ III стадии).

В данном случае признаки ЛГ и ССД появились почти одновременно. Ведущими являются кардиальные жалобы, связанные с высокой степенью ЛАГ и экссудативным перикардитом. Известно, что в большинстве случаев выпот в перикарде у пациентов с ССД обусловлен ЛГ, поскольку высокое давление в правых отделах сердца затрудняет отток крови. Как правило, этот симптом (при объеме выпота от умеренного до значительного) является неблагоприятным прогностическим признаком при ССД.

Частота легочной артериальной гипертензии при системной склеродермии

Распространенность ЛГ при ССД точно не установлена [11, 24, 25]. По данным разных авторов, она варьирует от 9 до 65%, что, возможно, обусловлено разными подходами к ее диагностике [1]. Так, по данным Британского регистра ЛГ, при катете-

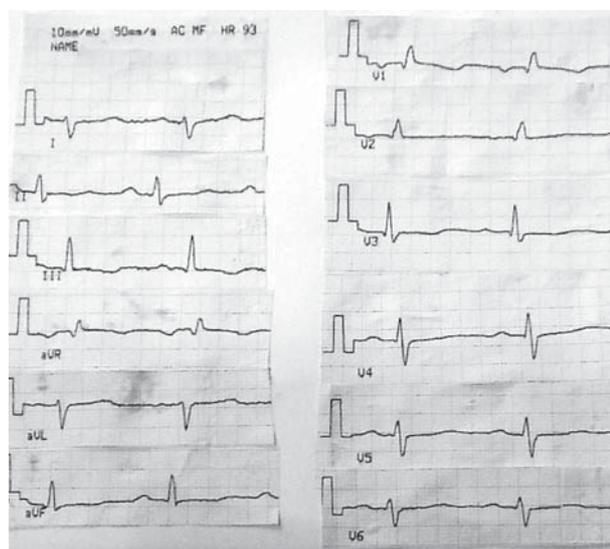


Рис. 3. ЭКГ больной Р.

ризации правых отделов сердца 722 пациентов с ССД ЛГ выявлена в 12 % случаев [24]. В другом исследовании, включавшем 930 больных ССД, частота ЛГ составила 13 % [21]. По данным М. Humbert и соавторов [18], доля пациентов с ЛАГ (674 с ССД) была равна 15,3 %. В исследовании U. Kumar и соавторов [19] из 100 пациентов с ССД у 32 была ЛАГ 1-й степени. По мнению некоторых авторов, частота ЛГ у больных с ССД достигает 60 % [14, 34].

Считается, что в большинстве случаев при ССД ЛАГ развивается у пациентов старшего возраста с длительным сроком заболевания или с его бессимптомным течением на протяжении многих лет. Однако у пациентов с диффузной ССД ЛАГ может развиваться в любом возрасте и при любой продолжительности заболевания, что обуславливает значимость регулярного проведения трансторакальной ЭхоКГ [3, 7].

Патогенез легочной артериальной гипертензии при системной склеродермии

Причиной повышения давления в малом круге кровообращения у больных ССД может служить как поражение левых отделов сердца [1, 16], так и портальная гипертензия, развившаяся вследствие цирроза печени, тромбоемболия ЛА при венозном тромбозе, а также из-за интерстициального фиброза и его последствий как проявления основного заболевания. Однако только у немногих пациентов с ССД развивается тяжелое рестриктивное поражение легких в течение 4–6 лет от момента дебюта заболевания. ЛАГ может быть, кроме того, обусловлена изолированными изменениями стенки сосудов малого круга в отсутствие значимых изменений паренхимы легких. В таких случаях необходима иная, чем при интерстициальном фиброзе, терапевтическая тактика, в связи с крайне тяжелым и прогностически неблагоприятным течением заболевания [1, 23].

В основе современных теорий патогенеза ЛАГ лежит сосудистая эндотелиальная дисфункция, которая приводит к преобладанию синтеза вазоконстрикторов (эндотелин-1, тромбоксан A_2) над вазодилататорами (простациклин, азота оксид). Высвобождение биологических агентов из поврежденных клеток эндотелия вызывает миграцию гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол и повышенную пролиферацию всех слоев сосудистой стенки. Секреция местных активных медиаторов с выраженным вазоконстрикторным действием способствует развитию тромбоза *in situ*. В результате образуется порочный круг: повреждение эндотелия неуклонно прогрессирует и приводит к ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции. Кроме того, в плазме крови больных с ЛАГ повышены уровни провоспалительных цитокинов, в тромбоцитах нарушен метаболизм серотонина

[35]. Развитие и прогрессирование патологических процессов в легочных сосудах при ЛАГ приводит к увеличению легочного сосудистого сопротивления, перегрузке и декомпенсации ПЖ [1, 12].

У больных ССД, также как и при других формах ЛАГ, нарушена эндотелийзависимая вазодилатация, что связано со снижением активности NO-синтетазы. Имеются данные о снижении продукции NO в легких при ССД с ЛАГ [29, 32]. Кроме азота оксида, эндотелиальные клетки в ответ на повреждение эндотелия, а также деструкцию субэндотелия продуцируют фактор фон Виллебранда. Повышение его концентрации у 17 больных ССД на 225 % по сравнению со здоровыми донорами в 1981 г. впервые обнаружили М. В. Kahaler и соавторы [11], это подтверждено и результатами последующих исследований [19].

К важным патогенетическим механизмам развития ЛАГ при ССД относят васкулит, сопровождающийся ремоделированием сосудов за счет утолщения интимы и гипертрофии меди, обструкцией сосудистого русла, периваскулярным склерозом, тромботической ангиопатией и тромбозом *in situ* [13, 27, 28, 33]. Патогистологические изменения в ветвях ЛА при ЛАГ на фоне ССД схожи с картиной, наблюдаемой при ИЛГ.

Диагностика легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией

ЛАГ, ассоциированную с ССД, выявляют в основном у женщин старшего возраста. Продолжительность жизни у них более короткая (в среднем 14 лет после постановки диагноза) по сравнению с больными с ИЛГ. Как известно, ЛАГ не имеет патогномоничных признаков и на начальных этапах развития клинически не диагностируется [16, 17]. Одышка, как правило, — первое проявление ЛГ, неспецифический симптом, который сам по себе требует проведения дифференциальной диагностики. Наиболее частыми причинами одышки у пациентов с ССД могут быть интерстициальное поражение легких, СН вследствие поражения сердца, анемия, сопутствующие заболевания (ХОЗЛ, астма и др.). В таких случаях, кроме клинической диагностики, существенное значение имеет исследование функции внешнего дыхания и SpO_2 . Смертность таких больных в течение года при развернутой стадии заболевания достигает до 40 %. На неблагоприятный прогноз указывают высокое давление в правом предсердии и ЛА, а также низкий сердечный индекс.

Все это обуславливает необходимость в ежегодном эхокардиографическом исследовании даже у асимптоматических больных с ССД. Катетеризация правых отделов сердца необходима для подтверждения диагноза, оценки тяжести и исключения патологии левых отделов сердца [26].

Лечение легочной артериальной гипертензии при склеродермии

Лекарственная терапия ЛАГ при ССД аналогична таковой при ИЛГ. В настоящее время применяются: блокаторы кальциевых каналов, которые должны назначать после проведения вазореактивного теста, простаноиды, антагонисты эндотелина, ингибиторы ФДЕ-5 [6, 9, 15, 22, 27, 30]. Непрерывная терапия эпопростенолом улучшает переносимость физической нагрузки, уменьшает клинические проявления и гемодинамические нарушения, хотя и не улучшает выживаемость [9, 22]. Эффективность непрерывного подкожного введения тре-

простирила в течение 12 нед (улучшение переносимости физических нагрузок, клинических проявлений и гемодинамических показателей) была доказана у 90 больных с ЛАГ и заболеваниями соединительной ткани, в том числе с системной красной волчанкой и ССД [31]. Аналогичные результаты получены при лечении 47 пациентов с заболеваниями соединительной ткани босентаном по сравнению с плацебо [8]. Однако можно отметить, что у больных с ЛАГ, связанной с заболеваниями соединительной ткани, эффект лечения известными препаратами и долговременный прогноз пока остаются худшими, чем при ИЛГ.

Литература

1. Волков А. В. Диагностика легочной гипертензии при системной склеродермии // Совр. ревматол. — 2008. — № 4. — С. 22–25.
2. Коноплева Л. Ф. Легочная гипертензия // Therapia. — 2011. — № 12. — С. 15–24.
3. Коноплева Л. Ф. Синдром легочной гипертензии // Здоровье Украины. — 2010. — Тематический номер. — С. 46–48.
4. Милованов А. Л. Опыт патологоанатомической классификации легочной гипертонии // Арх. патол. — 1983. — № 9. — С. 18–22.
5. Нефедов В. П., Цибулькин Н. А. Легочная гипертензия и патология легочной артерии // Казанский мед. журн. — 2004. — № 4, Т. 85. — С. 249–251.
6. Шостак Н. А., Новиков Ю. К., Клименко А. А., Новиков П. В. Вторичная легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2009. — № 2.
7. ACCF/ANA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians American Thoracic Society, Ins., and Pulmonary Hypertension Association
8. Barst R. J., Rich S., Widlitz A. et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension // Chest. — 2002. — 121. — P. 1860–1868.
9. Barst R. J., Rubin L. I., Long W. A. et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension // N. Engl. J. Med. — 1996. — 334. — P. 296–301.
10. Battle R. W., Davitt M. A., Cooper S. M. et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma // Chest. — 1996. — 110 (6). — P. 1515–1519.
11. Blann A. D., Hopkins J., Winkles J., Wainwright A. C. Plasma and serum Von Willebrand factor antigen concentration in connective tissue disorders // Ann. Clin. Biochem. — 1992. — 29 (Pt. 1). — P. 67–71.
12. Eddahibi S., Morrell N., d'Ortho M. P., Naeije R., Adnot S. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension // Eur. Respir. J. — 2002. — 20 (6). — P. 1559–1572.
13. Fagan K. A., Badesch D. B. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease // Prog. Cardiovasc. Dis. — 2002. — 45 (3). — P. 225–234.
14. Ferri C., Cazzato M., Giuggioli D. et al. Systemic sclerosis following human cytomegalovirus infection // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — Vol. 61. — P. 937–938.
15. Galie N., Ghofrani H. A., Torbicki A. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension // N. Engl. J. Med. — 2005. — 353. — P. 2148–2157.
16. Galie N., Hoeper M. M., Humbert M. et al. Guidelines for 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. — P. 2493–2537.
17. Galie N., Torbicki A., Barst R. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2004. — 25 (24). — P. 2243–2278.
18. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2006. — 173 (9). — P. 1023–1030.
19. Kawut S. M., Horn E. M. et al. Von Willibrand factor independently predicts long-term pulmonary arterial hypertension // Chest. — 2005. — Vol. 128. — P. 2355–2362.
20. Kumar U., Ramteke R., Yadav R. et al. Prevalence and Predictors of Pulmonary Artery Hypertension in Systemic Sclerosis // J. Assoc. Physicians. India. — 2008. — 56. — P. 413–417.
21. MacGregor A. J., Canavan R., Knight C. et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival // Rheumatology (Oxford). — 2001. — 40. — P. 453–459.
22. McLaughlin V. V., Archer S. L., Badesch D. B. et al. ACCF/ANA // Circulation. — 2009. — 119 (16). — P. 2250–2294.
23. McLaughlin V. V., Presberg K. W., Doyle R. L. et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // Chest. — 2004. — 126 (suppl. 1). — P. 78S–92S.
24. Mukherjee D., St George D., Coleiro B. et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of registry approach // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — 62 (11). — P. 1088–9333.
25. Mukherjee D., St. George D., Knight C. et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis // Rheumatology (Oxford). — 2004. — 43 (4). — P. 461–466.
26. Murata I., Kihara H., Shinohara S., Ito K. Echocardiographic evaluation of pulmonary arterial hypertension in patients with progressive systemic sclerosis and related syndromes // Jpn. Circ. J. — 1992. — 56 (10). — P. 983–991.
27. Olschewski H. et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension // N. Engl. J. Med. — 2002. — 347 (5). — P. 322–329.
28. Quismoro F. P. Jr, Sharma O., Koss M. et al. Immunopathologic and clinical studies in pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus // Semin. Arthritis Rheum. — 1984. — 13 (4). — P. 349–540.
29. Rolla G., Colagrande P., Scappaticci E. et al. Exhaled nitric oxide in systemic sclerosis: relationship with lung involvement and pulmonary hypertension // J. Rheumatol. — 2000. — 27 (7). — P. 1693–1698.
30. Rubin L. J. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // Chest. — 2004. — 126 (suppl. 1). — P. 4S-6S.

31. Simonneau G., Barst R.J., Galie N. et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary hypertension A double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — P. 165. — P. 800—804.
32. Thomas S.R., Kharitonov S.A., Scott S.F. et al. Nasal and exhaled nitric oxide is reduced in adult patients with cystic fibrosis and does not correlate with cystic fibrosis genotype // *Chest.* — 2000. — 117 (4). — P. 1085—1089.
33. Tormey V.J., Bunn C.C., Denton C.P. et al. Anti-fibrillar antibodies in systemic sclerosis // *Rheumatology.* — 2001. — Vol. 40. — P. 1157—1162.
34. Vachery J.L. Medical treatment of pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. Mon.* — 2003. — Vol. 26. — P. 31—39.
35. Zamora M.R., Stelzner T.J., Webb S. et al. Overexpression of endothelin-1 and enhanced growth of pulmonary artery smooth muscle cells from fawn-hooded rats // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 270. — P. 101—109.

Легенева гіпертензія, асоційована із системною склеродермією

Л. Ф. Конопльова¹, С. Х. Тер-Вартанян², Д. А. Решотько², Н. В. Шебеко², Л. З. Алексєєва²

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

² Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

У лекції розглянуто питання поширення, діагностики, клінічних виявів та лікування легеневої гіпертензії (ЛГ) у хворих із системною склеродермією (ССД), у яких її поширеність, за даними різних авторів, становить 9—65%. Смертність таких хворих протягом року в розгорнутій стадії захворювання сягає 40%. В основі сучасних теорій патогенезу ЛГ лежить ендотеліальна дисфункція, яка спричинює підвищення синтезу вазоконстрикторів, зниження активності NO-синтетази, ремоделювання судин малого кола кровообігу, збільшення легеневого судинного опору і порушення функції правого шлуночка. ЛГ не має патогномонічних ознак, і на початкових етапах розвитку її клінічно не діагностують. Для своєчасної діагностики потрібне щорічне ехокардіографічне дослідження, зокрема асимптоматичних хворих на ССД. Золотим стандартом для підтвердження діагнозу, оцінки тяжкості стану і заперечення патології лівих відділів серця є катетеризація правих його відділів. Медикаментозна терапія ЛГ при ССД аналогічна до такої у разі ідіопатичної ЛГ (блокатори кальцієвих каналів із обов'язковим проведенням вазореактивного тесту до їх призначення, простанодиди, антагоністи ендотеліну, інгібітори ФДЕ-5), однак на сьогодні ефективність лікування та віддалений прогноз для таких хворих поки що залишаються гіршими. У лекції описано два клінічних випадки пацієнтів із ЛГ, асоційованою з ССД, за якими спостерігали автори.

Ключові слова: легенева гіпертензія, легенева артеріальна гіпертензія, системна склеродермія, системні захворювання сполучної тканини, ендотеліальна дисфункція.

Pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis

L. F. Konopleva¹, S. H. Ter-Vartanyan², D. A. Reshotko², N. V. Shebeko², L. S. Alexeeva²

¹ O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

² Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv

The lecture deals with the issue of distribution, diagnosis, clinical manifestations and treatment of pulmonary hypertension (PH) in patients with systemic sclerosis (SS), in which its prevalence, according to different authors, is 9—65%. The mortality rate for these patients at the advanced stage of the disease reaches 40%. The current theories of pathogenesis of LH are based on endothelial dysfunction which leads to increased synthesis of vasoconstrictors, decreased activity of NO-synthase, vascular remodeling of the pulmonary circulation, increase in pulmonary vascular resistance and right ventricular dysfunction. PH has no pathognomonic signs, and in the early stages it is not clinically diagnosed. Early diagnosis requires annual echocardiography of SSc patients including those who are asymptomatic. Catheterization of the right part of the heart is the gold standard of confirming the diagnosis, assessing the severity of the pathology and denying the pathology of the left heart. Drug therapy for PH in patients with SS is similar to that for idiopathic PH (calcium channel blockers with mandatory vasoreactive test before their administration, prostanoids, endothelin antagonists, inhibitors of PDE-5), but today the effectiveness of treatment and remote prognosis for such patients are still not good enough. The lecture describes two clinical cases of PH associated with SS observed by the authors.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, systemic sclerosis, systemic connective tissue disease, endothelial dysfunction.