* * *

doi: 10.17116/terarkh2015871162-67

© Коллектив авторов, 2015

Влияние терапии силденафилом на выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертонией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (результаты проспективного наблюдения)

А.В. ВОЛКОВ, Е.В. НИКОЛАЕВА, Н.Н. ЮДКИНА, И.А. КУРМУКОВ, Е.Л. НАСОНОВ

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

Survival in pulmonary arterial hypertension, associated with connective tissue diseases, treated by sildenafil: results of the prospective study

A.V. VOLKOV, E.V. NIKOLAEVA, N.N. YUDKINA, I.A. KURMUKOV, E.L. NASONOV

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние силденафила на выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертонией (ЛАГ), ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), наблюдаемыми в ревматологическом экспертном центре.

Материалы и методы. Обследовали 16 женщин с ЛАГ-СЗСТ, госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой в 2013—2015 гг. У большинства ЛАГ соответствовала II функциональному классу. После подтверждения диагноза при катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии все пациентки получали оригинальный силденафил (ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа, мощный вазодилататор, эффективность которого доказана у пациентов с ЛАГ) 20 мг 3 раза в день. В процессе проспективного наблюдения оценивали выживаемость и время наступления клинического ухудшения.

Результаты. Трехлетняя выживаемость в обследуемой группе составила 94%, в то время как в группе «исторического» контроля — 25% ($p<0,05$). Время до наступления клинического ухудшения связано с длительностью наблюдения и гемодинамическими параметрами (давление в правом предсердии и динамика легочного сосудистого сопротивления в течение 4 мес от начала терапии).

Заключение. Применение силденафила существенно улучшает выживаемость пациенток ЛАГ-СЗСТ по сравнению с «историческим» контролем. Выявление факторов неблагоприятного прогноза у данной категории больных, а также ранняя диагностика будут способствовать персонификации терапии этого фатального проявления СЗСТ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертония, системные заболевания соединительной ткани, силденафил, системная склеродермия, выживаемость.

Aim. To investigate the effect of sildenafil on the survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with connective tissue diseases (CTD), who have been followed up at the Rheumatology Expert Center.

Subjects and methods. A total of 16 patients (all women) with PAH associated with CTD, who had been admitted to the V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2013—2015, were examined. PAH corresponded to Functional Class II in the majority of the patients. After the diagnosis was verified by catheterization of the right heart and pulmonary artery, all the patients received original sildenafil (a phosphodiesterase type 5 inhibitor, a potent vasodilator, the efficiency of which was proven in patients with PAH) at a dose of 20 mg thrice daily. Survival rates and time to clinical deterioration were estimated during a prospective follow-up).

Results. Three-year survival rates were 94% in the study group and 25% in the group of historical control ($p<0.05$). The time to clinical deterioration was associated with the duration of the follow-up and hemodynamic parameters (right atrial pressure and changes in vascular resistance within 4 months after therapy initiation).

Conclusion. The administration of sildenafil substantially improves survival in patients with PAH associated with CTD as compared with the historical control. The identification of poor prognostic factors in this cohort of patients and early diagnosis will favor the personification of therapy for the fatal manifestation of CTD.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, connective tissue diseases, sildenafil, systemic sclerosis, survival.

ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров
ДЛА — давление в легочной артерии
ДН — дыхательная недостаточность
ДПЖ — давление в правом желудочке
ДПП — давление в правом предсердии
ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертония
ЛА — легочная артерия
ЛАГ — легочная артериальная гипертония
ЛАГ-СЗСТ — ЛАГ, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани
ЛСС — легочное сосудистое сопротивление
НК — недостаточность кровообращения
СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани
СКВ — системная красная волчанка
СрДЛА — среднее ДЛА
ССД — системная склеродермия
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких
ФК — функциональный класс
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
6-МТХ — тест с 6-минутный ходьбой
N-проМНП — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида

Легочная артериальная гипертония (ЛАГ), ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), — наиболее тяжелое и прогностически неблагоприятное проявление, в большей степени характерное для системной склеродермии (ССД) [1, 2]. Развитие этого синдрома у ряда больных драматическим образом влияет на продолжительность их жизни, особенно в отсутствие современной терапии. Так, по данным наблюдения, проведенного в Институте ревматологии в 1998—2008 гг., годичная, 3- и 5-летняя выживаемость с момента первых симптомов ЛАГ составляла соответственно 85, 25 и 5% по сравнению с 99, 82 и 77% у больных ССД без ЛАГ (p<0,001), а средняя продолжительность жизни в группе ССД-ЛАГ — 32 мес [3]. Аналогичные данные получены и другими авторами, наблюдавшими больных ССД-ЛАГ, в эпоху до применения современных ЛАГ-специфических препаратов [4, 5].

Одним из первых прорывов в терапии ЛАГ была разработка 3 основных групп ЛАГ-специфических препаратов, мишенью которых является дисфункция эндотелия — один из наиболее изученных механизмов поражения сосудов при ЛАГ и ССД [6, 7]. Место в терапии различных вариантов ЛАГ для простаноидов, антагонистов рецепторов эндотелина-1, ингибиторов фосфодиэстеразы-5, подтвердилось [8—12] и они с успехом применяются и в нашей стране [13—16].

Силденафила цитрат — селективный ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа способствует увеличению концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к вазодилатирующему эффекту за счет расслабления гладких мышечных клеток легочных сосудов и активации калиевых каналов под действием цГМФ, а также уменьшению пролиферации сосудистых гладких мышечных клеток за счет стимуляции зависимых от цГМФ пептидных киназ [17—19]. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил у больных с идиопатической ЛАГ, ЛАГ-СЗСТ, врожденными пороками сердца, при тромбоэмболии легочной артерии (ЛА) улучшал легочную гемодинамику и толерантность к физическим нагрузкам [20, 21].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании по оценке эффективности и безопасности силденафила (SUPER-1) у 278 больных ЛАГ разной этиологии, получавших силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки, отмечалось улучшение клинической симптоматики, гемодинамических показателей, толерантности к физическим нагрузкам [22]. Статистический анализ в подгруппе пациентов с ЛАГ на фоне СЗСТ также показал существенное улучшение толерантности к физической нагрузке, функционального класса (ФК), гемодинамических показателей, а также хорошую переносимость [23]. Однако данные о влиянии силденафила на выживаемость при ЛАГ-СЗСТ представлены лишь в одном рандомизированном исследовании, а публикации в отечественной периодике отсутствуют.

Для оценки влияния силденафила в дозе 20 мг, принимаемого 3 раза в день, на выживаемость и продолжительность периода до клинического ухудшения больных ЛАГ-СЗСТ, наблюдавшихся в ревматологическом экспертном центре, предпринято настоящее исследование.

Материал и методы

В исследование включили 16 женщин с ЛАГ-СЗСТ, госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2013—2015 гг. Пациентки имели достоверный диагноз ССД (у 12) или системной красной волчанки — СКВ (у 4). Все пациенты получали оригинальный силденафил в дозе 20 мг, зарегистрированный в РФ по показанию «легочная артериальная гипертония», в суточной дозе 60 мг.

У 15 пациенток в качестве монотерапии силденафил был препаратом первого ряда, у одной пациентки назначалась начальная комбинированная терапия силденафилом с бозентаном. Перед включением все пациентки подписали информированное согласие, исследование одобрено Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Обязательным условием назначения терапии силденафилом было проведение катетеризации правых отделов сердца. Период с момента проведения катетеризации до назначения терапии составлял не более 3 дней.

Все пациентки получили стандартную терапию, включая диуретики и другие симптоматические препараты. Силденафил назначали в начальной дозе 20 мг 3 раза в день, в дальнейшем дозу препарата не меняли.

Все пациенты удовлетворяли диагностическим критериями ССД и СКВ. Также учитывались анамнестические данные: длительность заболевания с начала первых симптомов, длительность заболевания (ССД или СКВ) до начала ЛАГ, время установления диагноза ЛАГ.

Диагностический алгоритм основывался на Российских рекомендациях по диагностике и лечению ЛАГ [24].

Для исключения связи ЛАГ с поражением легких всем пациенткам проведена оценка функциональных легочных тестов, включая определение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), общей емкости легких, диффузионной способности легких (ДСЛ) согласно общепринятым протоколам. Данные представлены в виде процента от ожидаемого значения. Всем пациенткам проведена компьютерная томография легких для исключения текущего интерстициального поражения легких согласно принятым критериям [25].

Поражение левых отделов сердца диагностировали по результатам трансторакальной эхокардиографии, а также при повышении давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) при катетеризации ЛА. Пациенток с изменениями левых отделов сердца (клапанов и/или миокарда) в исследование не включали.

У пациенток с СКВ исключали антифосфолипидный синдром как возможную причину тромбоэмболической ЛАГ. При необходимости пациенткам проводили перфузионную сцинтиграфию, ангиопульмонографию. Пациенток с тромбоэмболической ЛАГ в исследование не включали.

ФК ЛАГ оценивали по шкале Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), результатам теста с 6-минутный ходьбой (6-МТХ) согласно рекомендациям Американского торакального общества с оценкой одышки по Боргу (в баллах) [26]. Катетеризация правых отделов сердца также выполнена с использованием стандартного протокола [27]. Риск неблагоприятного исхода у пациенток с диагностированной ЛАГ рассчитывали согласно оценке риска регистра REVEAL (в баллах) [28].

Сведения об авторах:

Николаева Екатерина Владимировна — зав. отд-нием интенсивной терапии

Юдкина Наталья Николаевна — м.н.с

Курмуков Ильдар Анварович — к.м.н., врач-реаниматолог

Насонов Евгений Львович — д.м.н., проф., директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, акад. РАН

Контактная информация:

Волков Александр Витальевич — к.м.н., зав. лаб; e-mail: sandyvlk@yahoo.com

Через 16 нед от начала терапии пациенткам проведено исследование в динамике, включавшее клиническую оценку, определение ФК по классификации NYHA, расстояние, пройденное в 6-МТХ, концентрацию биомаркеров, а также обязательную повторную катетеризацию правых отделов сердца и ЛА. Результаты этого краткосрочного исследования представлены в нашей предыдущей публикации [16]. Для изучения влияния изменений некоторых показателей оценивали их динамику (разность между результатами последовательных измерений в двух временны**х** точках наблюдения). В дальнейшем пациенток наблюдали амбулаторно, в том числе при помощи телефонных контактов не реже раза в 3 мес. При наличии признаков клинического ухудшения для его подтверждения пациентку госпитализировали.

Для сопоставления выживаемости у пациенток с ЛАГ, получавших терапию силденафилом и не получавшими ее, мы использовали нашу ранее описанную когорту («исторический» контроль) из 20 пациенток с ЛАГ-ССД, наблюдавшихся, когда терапия ЛАГ-специфическими препаратами была не доступна [3].

Все результаты представлены в виде абсолютных значений со стандартным отклонением при соответствии нормальному распределению показателя и медианы с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентили) при неправильном. Различия признаков в двух группах анализировали с использованием непараметрических методов (критерий Манна—Уитни). Для оценки выживаемости использовали метод Каплана—Майера. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

В наше исследование включены 16 пациенток с СЗСТ, большинство из которых страдали ССД. Основное заболевание у большинства носило хронический характер, и средняя его длительность на момент включения в исследование составила 188±107 мес. Средняя длительность ЛАГ с момента первых симптомов (чаще всего одышки) не превышала 3 лет **(табл. 1)**. ЛАГ-специфическая терапия в нашем наблюдении в среднем проводилась в течение 22,1±9,5 мес. Поскольку препаратом первого ряда у данных больных служил силденафил, этот показатель является средней длительностью наблюдения в нашем исследовании.

Нужно отметить, что учитывая сложности с обеспечением дорогостоящими препаратами в регионах проживания пациенток, при перебоях выдачи силденафила пациентка госпитализировалась в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой для получения беспрерывного лечения. Это обусловлено тем, что при перерывах в ЛАГ-специфической терапии возможны резкие ухудшения состояния, вплоть до смерти, и реально оценить эффективность терапии в таких случаях не представлялось бы возможным. Уникальность настоящего исследования состоит в наблюдении когорты пациенток, непрерывно получающих ЛАГ-специфическую терапию оригинальным препаратом в стандартной дозе.

У большинства пациенток на момент включения в исследование ЛАГ соответствовала II ФК, признаки НК и ДН были выражены умеренно. Толерантность к физической нагрузке была снижена умеренно — расстояние в 6-МТХ составило в среднем 425 м, одышка по Боргу 3,4 балла.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии легких, у пациентов отсутствовали признаки активного интерстициального процесса в легких, ФЖЭЛ в среднем составляла 92,8%. ДСЛ была снижена значимо, что является одним из характерных признаков ЛАГ-ССД,

Таблица 1. **Общая характеристика пациенток, включенных в исследование**

Параметр	Значение
Возраст, годы	46,6±14,7
Основное заболевание, ССД/СКВ	12/4
Длительность основного заболевания, мес	188±107
Длительность ЛАГ с момента первых симптомов, мес	31,3±24,1
Длительность ЛАГ-специфической терапии, мес	22,1±9,5
ФК	2,4±0,8
НК	2,2±0,7
ДН	1,8±0,4
Оценка риска ЛАГ по REVEAL, баллы	9,7±3,1
6-МТХ, м	425±90
Оценка одышки по Боргу, баллы	3,4±1,3
ФЖЕЛ, %	92,8±17,1
ДСЛ, %	45,3±12,2
ФЖЕЛ/ДСЛ	2,2±0,7
N-проМНП, пг/мл	853 (407; 1239)
Мочевая кислота, мкмоль/л	369±117

Примечание. НК — недостаточность кровообращения; ДН — дыхательная недостаточность; N-проМНП — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 2. **Гемодинамическая характеристика больных, включенных в исследование**

Параметр	Значение
АД систолическое, мм рт.ст.	127±18
АД диастолическое, мм рт.ст.	84±11
ЧСС в минуту	79±13
ДПП, мм рт.ст.	5,6±4,3
ДПЖ систолическое, мм рт.ст.	72,3±19,9
ДПЖ диастолическое, мм рт.ст.	5,1±3,2
ДПЖ среднее, мм рт.ст.	27,4±12,1
ДЛА систолическое, мм рт.ст.	71,8±19,7
ДЛА диастолическое, мм рт.ст.	28,9±8,9
$ДЛА_{ср}$, мм рт.ст.	45,2±12,2
ДЗЛК, мм рт.ст.	9,4±2,8
СВ, л/мин	4,8±1,3
СИ, л/мин/м^2	2,8±0,8
ЛСС, ед. Вуда	9,2±5,8

Примечание. АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ДПП — давление в правом предсердии; ДПЖ — давление в правом желудочке; ДЛА — давление в ЛА; $ДЛА_{ср}$ — среднее ДЛА; СВ — сердечный выброс; СИ — сердечный индекс; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

средние значения этого показателя находились в пределах 45% от должного.

Биомаркеры ЛАГ у наблюдаемых пациенток значительно увеличены. Уровень мочевой кислоты стойко повышен в среднем до 369 мкмоль/л (с учетом женского пола включенных в исследование). Медиана уровня N-проМНП соответствовала 853 пг/мл; ввиду того что возраст большинства пациенток был старше 55 лет значения этого показателя повышены у 75% больных.

Показатели гемодинамики, оцененные при катетеризации правых отделов сердца и ЛА, характерны для ЛАГ **(табл. 2)**. Уровни ДПП, а также всех измеряемых параме-

Таблица 3. **Различия между пациентками в зависимости от наступления клинического ухудшения за время наблюдения**

Параметр	Пациентки с клиническим ухудшением (n=3)	Пациентки без клинического ухудшения (n=13)	p
Длительность ЛАГ-специфической терапии, мес	4,3±2,1	22,4±9,6	0,01
ФК	3,0±1,0	2,2±0,8	Нд
Оценка риска развития ЛАГ по REVEAL, баллы	12,7±1,5	8,4±3,4	0,03
Длительность с момента первых симптомов ЛАГ, мес	14,3±2,3	24,8±19,0	Нд
6-МТХ, м	332±107	446±74	Нд
Одышка по Боргу, баллы	4,3±1,2	3,2±1,2	Нд
Гемодинамика:			
ДПП, мм рт.ст.	10,3±5,8	4,5±3,2	0,03
$ДЛА_{ср}$, мм рт.ст.	45,7±9,5	45,1±13,1	Нд
СВ, л/мин	4,3±1,4	4,9±1,3	Нд
ЛСС, ед. Вуда	8,4±4,0	9,4 ±6,2	Нд
ΔЛСС, ед. Вуда	0,6 (–0,8; 3,9)	–1,9 (–2,7; –0,5)	0,08
Биомаркеры:			
мочевая кислота, мкмоль/л	433±217	354±89	Нд
N-проМНП, пг/мл	1239 (374; 4900)	737 (407; 1040)	Нд

тров ДПЖ и ДЛА повышены. $ДЛА_{ср}$ составило 45,2±12,2 мм рт.ст. ДЗЛК у всех пациенток соответствовало норме **(см. табл. 2)**. Средние показатели систолической функции сердца находились в пределах нормы у большинства пациенток. ЛСС повышено более 3 ед. Вуда у всех пациенток **(см. табл. 2)**.

Нами проанализированы различия клинико-инструментальных параметров у пациенток с клиническим ухудшением и со стабильным течением заболевания или улучшением. Несмотря на малое число больных с клиническим ухудшением, выявлены достоверные различия по длительности ЛАГ-специфической терапии, оценке риска развития ЛАГ, а также таким гемодинамическим показателям, как ДПП и динамика ЛСС за 4 мес на фоне терапии (последнее имело различие, близкое к достоверным; p=0,08). По остальными показателям, представленным в **табл. 3**, имелась лишь тенденция к ухудшению параметров в группе больных с клиническим ухудшением.

При анализе кривых выживаемости **(см. рисунок)** на фоне применения силденафила отмечается достоверное ее увеличение по сравнению с таковой в «историческом» контролем. За время наблюдения в группе пациенток, получающих силденафил, умерла 1 пациентка. Таким образом, по нашим данным, 3-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 94%, в то время как в группе «исторического» контроля — 25% (p<0,05).

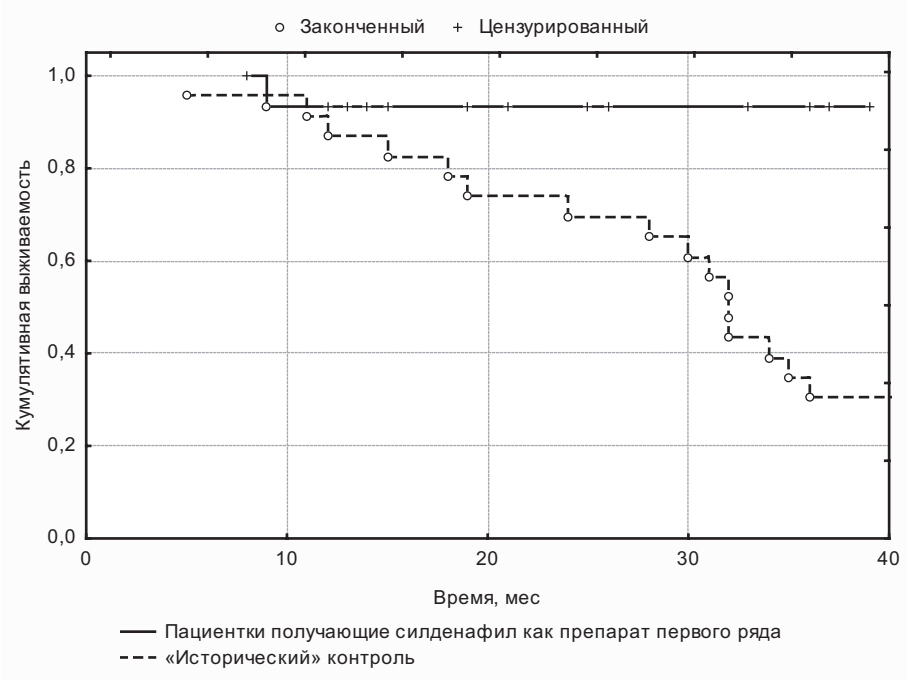
Прием силденафила обычно хорошо переносился, нежелательные явления, потребовавшие отмены лечения, не встречались. У 4 больных отмечалось покраснение лица, у 3 — головная боль, у 5 выявлена склонность к артериальной гипотонии.

Обсуждение

ЛАГ-СЗСТ, особенно с ССД, — прогностически неблагоприятное состояние как в отсутствие специфического лечения, так и при назначении, особенно позднем, ЛАГ-специфических препаратов. Это продемонстрировано в работе D. Launay [29], где сопоставлена эффективность терапии у 49 пациентов с ЛАГ-ССД и 101 пациента с идиопатической ЛАГ (ИЛАГ). У этих больных в качестве начальной терапии применялся бозентан, а в дальнейшем при клиническом ухудшении назначался силденафил и/или ингаляционный илопрост. Годичная, 2- и 3-летняя выживаемость соответственно составила 80, 56 и 51% в группе ЛАГ-ССД и 92, 89 и 79% в группе ИЛАГ (p<0,0001). Нужно отметить, что в это исследование включались более тяжелые больные (ФК в среднем 3,0, 6-МТХ 268±104 м), с более выраженными гемодинамическими нарушениями (ДПП 7±5 мм рт.ст., СИ 2,51±0,69 л/мин/м^2, ЛСС 10,2±4,6 мм рт.ст.), что обусловило существенно более низкую выживаемость, чем в нашей когорте больных. В этой работе также проводился поиск факторов риска неблагоприятных исходов у пациентов, получающих ЛАГ-специфическую терапию. При многофакторном анализе установлено, что ФК в начале терапии и через 4 мес, а также СИ через 4 мес являются независимыми факторами, обусловливающими летальность.

Сопоставление выживаемости двух разных по этиологии вариантов ЛАГ проводилось и в исследовании SUPER-2 [30]. Анализ 3-летней выживаемости в подгруппах ЛАГ-СЗСТ и ИЛАГ показал ее снижение в первой группе по сравнению со второй (72 и 81% соответственно). Отмечено, что на выживаемость влияло исходное расстояние в 6-МТХ: пациенты прошедшие больше 325 м до начала терапии, имели лучшую 3-летнюю выживаемость, чем прошедшие меньше 325 м (84 и 70% соответственно). Однако экстраполяция результатов этого исследования на реальную действительность сложна, поскольку пациенты на этапе открытого исследования принимали максимальную дозу силденафила, примененную в исследованиях SUPER, — 240 мг/сут. Тем не менее выявление признаков, обусловливающих неблагоприятный исход, способствует адекватному прогнозированию течения заболевания.

В нашей когорте больных, у большинства из которых терапия начата при II ФК, 3-летняя выживаемость составила 94%. Этот показатель близок к результатам исследования EARLY [31], доказавшего эффективность ЛАГ-специфической терапии у пациенток с низким ФК на на-



Улучшение выживаемости пациенток с ЛАГ-СЗСТ на фоне терапии силденафилом: сравнение с «историческим» контролем.

чальном этапе заболевания. Общая 3-летняя выживаемость в данном исследовании составляла 95,6% [32]. При этом, как и в обсуждаемых ранее исследованиях, 3-летняя выживаемость пациенток с ЛАГ-СЗСТ была ниже, чем у больных ИЛГ (86,1 и 88,7% соответственно). Высокая 3-летняя выживаемость в нашем исследовании также может быть обусловлена тем, что у 9 больных данный параметр был цензурированным, а в рандомизированных исследованиях все без исключения пациенты заканчивают исследование.

Несмотря на небольшую величину нашей когорты пациенток, при делении ее на группы в зависимости от наступления клинического ухудшения выявляются как гемодинамические, так и клинические различия. Особенно следует отметить длительность ЛАГ-специфической терапии, которая, как отмечалось ранее, отражает продолжительность наблюдения в нашем исследовании. Клиническое ухудшение в данной группе больных наступало в среднем чуть больше чем через 4 мес лечения пациента, т.е. к моменту контрольного обследования. Это важно с позиции определения срока оценки эффективности лечения, так как при этом факторы риска неблагоприятного исхода могут быть проанализированы, а терапия усилена.

Из клинических признаков ФК, расстояние в 6-МТХ и оценка одышки по Боргу имели лишь тенденцию к ухудшению. Отчетливые различия имелись по таким гемодинамическим параметрам, как ДПП и динамика ЛСС. Это подчеркивает важность оценки гемодинамических показателей и необходимость проведения инвазивной оценки гемодинамики у пациентов ЛАГ через 3—4 мес после инициации терапии [33, 34].

Уровень биомаркеров также был более высоким в группе пациентов, развивших клиническое ухудшение, различия были недостоверны, возможно, в связи с малым числом пациентов в наблюдаемой когорте.

Заключение

Таким образом, применение силденафила в суточной дозе 60 мг/сут существенно повышает выживаемость пациентов с ЛАГ-СЗСТ по сравнению с таковой в «историческом» контроле. Выявление факторов неблагоприятного прогноза у больных данной категории, а также ранняя диагностика будут способствовать персонификации терапии этого фатального проявления СЗСТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Легочная гипертензия*. Под ред. И.Е. Чазовой и Т.В. Мартынюк. М.: Практика; 2015.
2. Волков А.В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. *Научно-практическая ревматология*. 2015;1(53):69-77.
3. Волков А.В., Мартынюк Т.В., Юдкина Н.Н., Данилов Н.М., Глухова С.И., Гусева Н.Г., Чазова И.Е., Насонова В.А. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевтический архив*. 2012;5:24-28.

4. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol*. 1996;35:989-993.
5. Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2002;45:225-224.
6. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:13S-24S.
7. Волков А.В., Мач Э.С., Гусева Н.Г. Дисфункция эндотелия при системной склеродермии — клинико-патогенетические корреляции. *Терапевтический архив*. 2008;80(10):68-71.
8. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896-903.
9. Gruenig E, Michelakis E, Vachiéry JL et al. Acute hemodynamic effects of single-dose sildenafil when added to established bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results of the COMPASS-1 study. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(11): 1343-1352.
10. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:425-434.
11. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(1):158-164.
12. D'Alto M. An update on the use of ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Ther Adv Respir Dis.* 2012;6(6):331-343.
13. Волков А.В., Юдкина Н.Н., Николаева Е.В., Курмуков И.А., Насонов Е.Л. Бозентан: существенное увеличение продолжительности жизни пациентов с легочной артериальной гипертонией, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2014;86(5):32-39.
14. Мартынюк Т.В., Зыков К.А., Антонова О.Ю., Рвачева А.В., Архипова О.А., Кобаль Е.А., Масенко В.П., Чазова И.Е. Влияние бозентана на клинический статус и клеточное звено иммунитета у больных идиопатической легочной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2013;85(1):25-31.
15. 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 годичного исследования. *Терапевтический архив*. 2013;85(3):38-43.
16. Волков А.В., Юдкина Н.Н., Курмуков И.А., Николаева Е.А., Насонов Е.Л. Влияние силденафила на клинические проявления и гемодинамические показатели у больных легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями. *Системные гипертензии*. 2014;11(3):61-66.
17. Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP phosphodiesterase-5: Target of sildenafil. *J Biol Chem*. 1999;274:13729-13732.
18. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1488-1496.
19. Tantini B, Manes A, Fiumana E et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol.* 2005;100:131-138.
20. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1149-1153.
21. Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K et al. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71(5):398-402.
22. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353: 2148-2157.
23. Badesch DB, Hill NS, Burgess et al. Sildenafil for Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Connective Tissue Disease. *J Rheumatol.* 2007;34:2417-2422.
24. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертонии. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):4-23.
25. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006;33:1789-1801.
26. 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;166:111-117.
27. Chemla D, Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y, Brimioulle S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2002;20:1314-1331.
28. 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):354-362.
29. Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, Savale L, Tchérakian C, Yaïci A, Achouh L, Parent F, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):490-500.
30. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galiè N, Simonneau G, Ghofrani HA, Oakes M, Layton G, Serdarevic-Pehar M, McLaughlin VV, Barst RJ; SUPER-2 Study Group. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest*. 2011;140(5):1274-1283.
31. Galiè N, Rubin Lj, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9630):2093-2100.
32. Simonneau G, Galiè N, Jansa P, Meyer GM, Al-Hiti H, Kusic-Pajic A, Lemarié JC, Hoeper MM, Rubin LJ. Long-term results from the EARLY study of bosentan in WHO functional class II pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Cardiol.* 2014;172(2):332-339.
33. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, Zaiman AL, Hummers LK, Boyce D, Housten T, Champion HC, Lechtzin N, Wigley FM, Girgis RE, Hassoun PM. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):252-260.
34. Chung L, Farber HW, Benza R, Miller DP, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Nicolls MR, Zamanian RT. Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the REVEAL registry. *Chest*. 2014;146(6):1494-1504.

Поступила 21.09.2015