

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией: Результаты одноцентрового длительного проспективного наблюдения 2009–2024 гг.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Волков Александр Витальевич,
sandyvkl@yahoo.com
Contacts:
Alexander V. Volkov,
sandyvkl@yahoo.com

Поступила 21.03.2025
Принята 29.04.2025

А.В. Волков, Н.Н. Юдкина, Е.В. Николаева, Е.Л. Насонов

Цель исследования — анализ выживаемости и влияния на нее этиологии, факторов неблагоприятного прогноза и терапии у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), ассоциированной с системной склеродермией (ССД).

Материал и методы. Наблюдались 76 больных ССД с ЛАГ, которым назначалась ЛАГ-специфическая терапия, с последующим мониторингом эффективности и переносимости не менее 5 лет. Группа сопоставления («исторический контроль») — 20 пациентов с ССД, наблюдавшихся в годы, когда ЛАГ-специфическая терапия была не доступна. Конечная точка исследования — смерть от всех причин.

Результаты. Применение ЛАГ-специфической терапии на 67% снижает 5-летний риск смерти больных ССД с ЛАГ в сравнении с «историческим контролем». На современном этапе 1-, 2-, 3- и 5-летняя выживаемость при ССД с ЛАГ составила 88%, 76%, 68% и 51% соответственно. В качестве факторов, ассоциированных с летальностью, определялись возраст, функциональный класс, дистанция теста 6-минутной ходьбы, давление в правом предсердии, сердечный выброс, легочное сосудистое сопротивление, повышение уровня биомаркеров. Применение мацитентана и/или риоцигуата в виде монотерапии или в комбинации с другим ЛАГ-специфическим препаратом статистически значимо снижало 5-летний риск наступления летального исхода (относительный риск — 0,44; 95%-й доверительный интервал: 0,19–1,07; $p=0,07$). Иммуносупрессивная терапия влияния на выживаемость не оказывала.

Заключение. Выживаемость больных ССД с ЛАГ остается низкой, необходимы дальнейшие исследования, направленные на поиск новых патогенетических мишеней; применение современных ЛАГ-специфических препаратов (мацитентан и/или риоцигуат) модифицирует течение болезни, увеличивая выживаемость.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, системная склеродермия, выживаемость, факторы, ассоциированные с летальностью, ЛАГ-специфические препараты

Для цитирования: Волков АВ, Юдкина НН, Николаева ЕВ, Насонов ЕЛ. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией: Результаты одноцентрового длительного проспективного наблюдения 2009–2024 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):262–272.

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: RESULTS OF A SINGLE-CENTER LONG-TERM FOLLOW-UP IN 2009–2024

Alexander V. Volkov, Natalia N. Yudkina, Ekaterina V. Nikolaeva, Evgeny L. Nasonov

The aim of this study was to investigate the survival and the impact of various factors on it in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with systemic sclerosis (PAH-SSc).

Methods. We analyzed the data of 76 patients diagnosed with PAH-SSc who received PAH-specific therapy and were followed-up for at least 5 years. A group of “historical control” consisted of 20 patients who did not receive PAH-specific treatment. The primary endpoint of the study was death from any causes.

Results. The use of PAH-specific therapy significantly reduces the 5-year risk of death in patients with PAH-SSc by 67%, compared to the “historical control” group. At the present time, 1-, 2-, 3-, and 5-year survival rates for patients with PAH-SSc are 88%, 76%, 68%, and 51%, respectively. Factors associated with mortality include age, functional class, 6-minute walking distance, right atrial pressure, cardiac output, pulmonary vascular resistance, and elevated biomarkers. The use of macitentan and/or riociguat as monotherapy or in combination with other PAH-specific medications significantly reduced the risk of death after 5 years (hazard ratio — 0.44 [0.19; 1.07]; $p=0.07$). However, immunosuppressive therapy did not improve survival.

Conclusion. The survival rate for patients with PAH-SSc remains low. Further research is needed to identify new treatments targets. The use of modern PAH-specific drugs, such as macitentan and riociguat, can modify the course of disease and improve survival.

Key words: pulmonary arterial hypertension, systemic sclerosis, survival, predictor of death, PAH-specific therapy

For citation: Volkov AV, Yudkina NN, Nikolaeva EV, Nasonov EL. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis: Results of a single-center long-term follow-up in 2009–2024. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):262–272 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-262-272

Системная склеродермия (ССД) — системное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), характеризующееся васкулопатией,

аутоиммунным воспалением и фиброзом, которые могут развиваться в разных органах и на разных этапах эволюции заболевания,

что приводит к гетерогенности клинических сценариев [1]. Вне зависимости от варианта течения и клинической формы ССД поражение легких в виде легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) или интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) является основной причиной преждевременной смерти [2]. ССД — редкое СЗСТ с заболеваемостью 0,5–5,6 на 100 тыс. взрослого населения и распространенностью 7,2–44,3 на 100 тыс. взрослых [3].

ССД как самая частая причина ЛАГ при СЗСТ является эксклюзивной моделью с позиций уникальности как этой формы ЛАГ, так и самой ССД. Распространенность ЛАГ среди пациентов с ССД составляет 6,4%, а общая заболеваемость — 18,2 случая на 1000 человеко-лет [4]. ЛАГ, ассоциированная с ССД (ЛАГ-ССД), имеет неблагоприятный прогноз как при естественном течении, так и при использовании специфических препаратов, что отличает эту форму от других вариантов ЛАГ [5, 6]. До 2018 г. ЛАГ диагностировалась при среднем давлении в легочной артерии (СрДЛА) 25 мм рт. ст., легочном сосудистом сопротивлении (ЛСС) более 3 единиц Вуда и давлении заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) менее 15 мм рт. ст., измеренных при чрезвенной катетеризации сердца (ЧВКС) [7]. Исключение наиболее распространенных причин легочной гипертензии (ЛГ) при ССД, в первую очередь ИЗЛ и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), позволяет с высокой вероятностью установить диагноз ЛАГ [8].

Изучение эндотелиальной дисфункции как одного из патогенетических механизмов васкулопатии при ССД послужило толчком для разработки класса препаратов, оказавших существенное влияние на течение заболевания [9, 10]. Так называемая ЛАГ-специфическая терапия объединяет несколько схожих по механизму действия групп, разработанных в разные временные интервалы за последние четверть века. Препараты 1-го поколения, одобренные для использования в конце прошлого — начале нынешнего столетия (аналоги простаглицина), используются преимущественно для парентерального введения (в нашей стране зарегистрирован лишь ингаляционный илопрост); антагонисты рецепторов эндотелина 1 (АРЭ) бозентан и амбризентан, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (иФДЭ-5) силденафил и тадалафил в непродолжительных (12–16 недель) рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) продемонстрировали хороший краткосрочный эффект в виде улучшения переносимости физических нагрузок и качества жизни [11–15]. К препаратам 2-го поколения, зарегистрированным после 2010 г., относят тканеспецифичный антагонист рецепторов эндотелина (мацитентан), пероральный селективный агонист простаглицлиновых рецепторов селексипаг, а также стимулятор растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат), оказавшие влияние на прогрессирование заболевания и/или смертность [16–18].

Реальную эффективность новых терапевтических и диагностических подходов демонстрируют результаты открытых одноцентровых или регистровых исследований пациентов с ЛАГ, в том числе с ЛАГ-ССД [19–23]. Первые доступные зарубежные оригинальные исследования свидетельствуют о крайне низкой 5-летней выживаемости — менее 10% [19, 20], что согласуется с нашими данными, опубликованными несколько позднее [5]. Прорывом в лечении сосудистых нарушений при ССД в 1990-х годах явились простагоиды, вначале использовавшиеся для ле-

чения синдрома Рейно [24], а затем и для ЛАГ [11]. Основным недостатком их применения — парентеральное и непрерывное введение, необходимость специальной аппаратуры и наблюдения, а также высокая стоимость. Из всех известных простагоидов к настоящему времени в Российской Федерации (РФ) зарегистрирован только ингаляционный илопрост; также необходимо отметить, что лекарственная терапия ЛАГ в РФ началась ориентировочно на 10 лет позже, чем в других странах, с таблетированных препаратов 1-го поколения. Эти препараты показали великолепную краткосрочную эффективность, что вселяло оптимизм и иллюзию глубокого понимания проблемы [25–28]. Как показали дальнейшие исследования, пациенты с ЛАГ-ССД не имели существенного преимущества при сопоставлении с идиопатической ЛАГ [6], а в реальной практике после кратковременных периодов клинического благополучия доминировал прогрессивный характер заболевания. Данные о влиянии препаратов 1-го поколения на прогноз подтверждают наши наблюдения и свидетельствуют о низкой 5-летней выживаемости — от 37% [29] до 51% [6]. Как показывают современные исследования, пациенты, лечившиеся в течение последних 10 лет, имеют более высокие показатели выживаемости, чем те, которые лечились раньше [29, 30]. Уровень 5-летней выживаемости у пациентов с ЛАГ-ССД увеличился до 60–63% [29, 30]. Тем не менее, выводы многоцентровых регистров достаточно скромные. В недавно опубликованном анализе европейской базы данных COMPERA выживаемость при ЛАГ-ССД в течение 1, 3 и 5 лет составила 85%, 59% и 42% соответственно [23].

Таким образом, несмотря на все имеющиеся достижения, прогноз у пациентов с ЛАГ-ССД по-прежнему неблагоприятный, что актуализирует эту проблему, стоящую на повестке дня многих исследовательских центров.

Цель исследования — анализ выживаемости и влияния на нее этиологии, факторов неблагоприятного прогноза и терапии пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией.

Материал и методы

В исследование включены 76 пациентов, госпитализированных и регулярно наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2009–2019 гг.; обязательным условием включения была ЧВКС, проведенная в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Другим главным критерием включения пациентов была доступность ЛАГ-специфической терапии; пациенты не принимающие препараты или прервавшие их прием, в статистическую обработку не включались. Группа «исторического контроля» (20 человек) включала пациентов, находившихся под наблюдением в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в годы, когда ЛАГ-специфическая терапия была недоступна [5] (рис. 1).

Диагноз ССД у всех пациентов соответствовал действующим классификационным критериям [31]. Диагностика ЛАГ осуществлялась в соответствии с текущими на момент верификации диагноза Российскими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ [32, 33]. Верификация диагноза ЛАГ осуществлялась при ЧВКС. Поскольку работа началась в 2009 г. (время, когда ЛАГ-специфическая терапия оригинальными препаратами в РФ стала официально доступной), диагноз устанавливался при наличии следующих критериев:

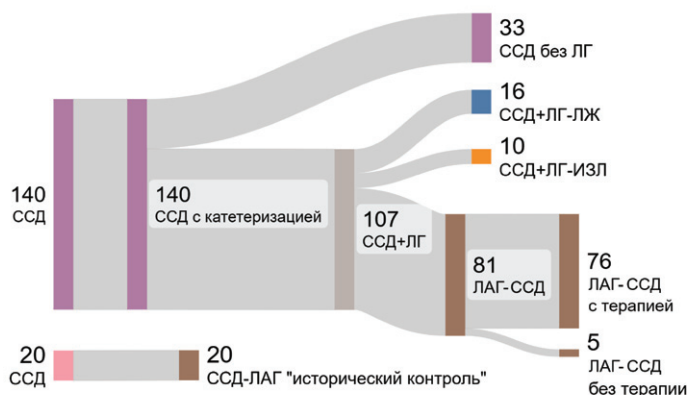


Рис. 1. Схема процесса отбора в исследование: ССД – системная склеродермия; ЛГ – легочная гипертензия; ЛГ-ЛЖ – легочная гипертензия, обусловленная заболеваниями левого желудочка; ЛГ-ИЗЛ – легочная гипертензия, обусловленная интерстициальным заболеванием легких; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

- СрДЛА ≥ 25 мм рт. ст.;
- давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛК) ≤ 15 мм рт. ст.;
- легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 3 единиц Вуда.

Критериями исключения являлись факторы, свидетельствующие о развитии ЛГ иных групп, кроме 1, а также нарушение плана исследования и/или отказ от проспективного наблюдения:

- наличие признаков ИЗЛ по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) вне зависимости от распространенности изменений;

- снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) менее 80% от должного;
- поражение левых отделов сердца (миокарда и клапанов) клинически и по данным эхокардиографии;
- наличие значимых ССЗ, онкологических заболеваний, возрастных изменений нервной системы.
- тромбофилия, указания на перенесенные тромбозы (в том числе легочные), а также признаки хронической тромбоэмболической легочной гипертензии по данным контрастных методов исследования;
- другие состояния, ассоциированные с ЛАГ: врожденные пороки сердца, положительные результаты исследования на ВИЧ-инфекцию, портальная гипертензия;
- перерыв в приеме ЛАГ-специфических препаратов вне зависимости от его длительности;
- невозможность динамического обследования и наблюдения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в соответствии с планом исследования, включая повторные ЧВКС.

После установления диагноза пациентам назначалась ЛАГ-специфическая терапия оригинальными препаратами. В качестве стартовой превалировала монотерапия (89%), наиболее часто назначаемым препаратом был силденафил ($n=35$; 46%), на втором месте – бозентан ($n=22$; 29%), реже назначались амбризентан ($n=5$; 7%), мацитентан ($n=3$; 4%), и по одному пациенту получали риоцигуат, селексиаг и ингаляционный илопрост. 7 больным назначалась стартовая двойная (силденафил и мацитентан – в 1 случае, силденафил и бозентан – в 6 случаях) и одной пациентке – стартовая тройная терапия – силденафил, бозентан и илопрост (рис. 2). Группа пациентов «исторического контроля», наблюдаемая в Институте в 1999–2009 гг.,

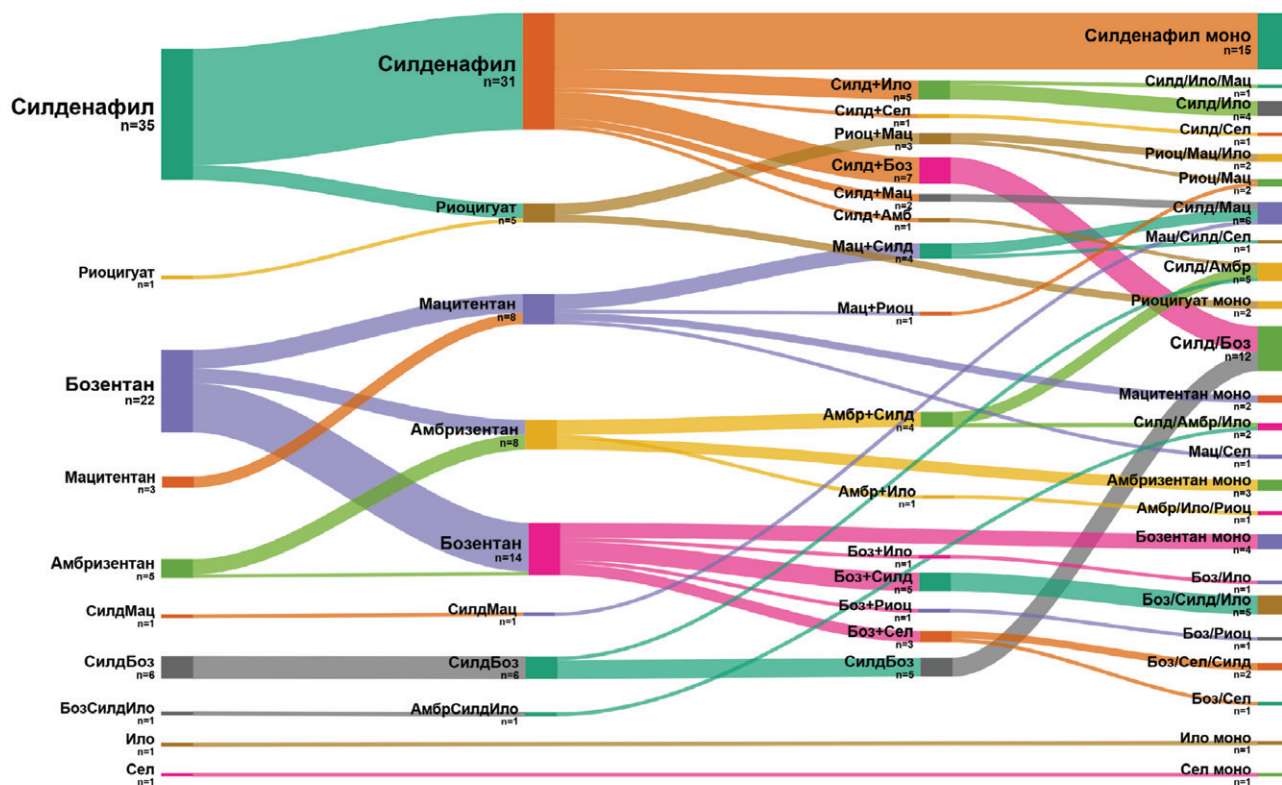


Рис. 2. ЛАГ-специфическая терапия у больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), ассоциированной с системной склеродермией (ССД): Силд – силденафил; Боз – бозентан; Амбр – амбризентан; Ило – ингаляционный илопрост; Мац – мацитентан; Рио – риоцигуат; Сел – селексиаг

получала терапию блокаторами кальциевых каналов, диуретиками, сердечными гликозидами, антиагрегантами, часть пациентов — альпростадилем.

В дальнейшем при развитии клинического ухудшения (снижение дистанции теста 6-минутной ходьбы (6МТХ) более чем на 15% в двух повторных тестах; ухудшение функционального класса (ФК); нарастание правожелудочковой недостаточности; потребность в парентеральных диуретиках), подтвержденного ЧВКС, проводилась эскалация или переключение терапии (рис. 2). Для оценки 5-летней выживаемости пациенты наблюдались проспективно до ноября 2024 г. В соответствии с этим общая медиана наблюдения составила 60 [33; 60] мес., для умерших — 32 [16; 48] мес.

Анализировались демографические данные, этиология ЛАГ, показатели гемодинамики (ЧВКС), биомаркеры (мочевая кислота (МК) и N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide)), 6МТХ, ФК по NYHA (New York Heart Association), функциональные легочные тесты — ФЖЕЛ и диффузионная способность легких (ДСЛ), результаты эхокардиографии (наличие гидроперикарда и площадь правого предсердия). Оценивалась проводимая терапия. Последующие визиты проводились каждые 3–6 месяцев, и всякий раз, когда у пациента наблюдалось клиническое ухудшение, серьезные нежелательные явления (НЯ), госпитализация, изменение терапии ЛАГ или смерть. Первичной конечной точкой была летальность от всех причин; выживаемость определялась с даты постановки диагноза ЛАГ по данным ЧВКС до смерти.

Статистические методы

Результаты представлены как медиана с межквартильным размахом — Ме [25-й; 75-й перцентили]. Групповые различия сравнивались с помощью U- критерия Манна — Уитни. Выживаемость оценивалась с помощью анализа Каплана — Майера; минимальное время наблюдения ограничивалось пятью годами. Различия по выживаемости и предикторы летального исхода изучались с помощью регрессионного анализа Кокса с обратным отбором. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено на заседании Комитета по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 5 от 09.02.2012). Все участники исследования подписали информированные согласия. Исследование проводилось в рамках фундаментальных научных тем «Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний взрослых и детей» (2009–2014 гг.) и «Разработка концепции персонализированной медицины на основе инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний» (2015–2019 гг.).

Результаты

Сравнительная характеристика пациентов с ЛАГ-ССД и «исторического контроля» представлена в таблице 1. Средний возраст на момент установления диагноза в исследуемой группе (54,0±11,5 года) и «историческом контроле» (56,4±12,3 года) был сопоставим. Длительность ССД до первых симптомов ЛАГ также не различалась, ее медиана составила 15 лет. У пациентов группы «исторического контроля» чаще выявлялись кальциноз и остеолит, были больше кожный счет, ниже уровень гемоглобина и выше скорость оседания

эритроцитов. Остальные клинические проявления ССД встречались с одинаковой частотой, уплотнение кожи реже диагностировалось в изучаемой группе за счет 14 пациентов с висцеральной формой. Частота выявления клинических форм ССД также не различалась; нужно отметить, что в группе «исторического контроля» отсутствовали пациенты с висцеральной и перекрестными формами. ФК на момент диагноза был сопоставим: большинство представлено III ФК, однако в изучаемой группе ЛАГ-ССД очевидна тенденция к увеличению числа пациентов с IV ФК (табл. 1). Таким образом, изучаемые группы были сопоставимы по основным прогностическим признакам — возрасту, полу, ФК.

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Параметры	ЛАГ-ССД (n=76)	Исторический контроль (n=20)	p
Возраст (лет), М±σ	54,0±11,5	56,4±12,3	n/з
Мужской пол, n (%)	7 (9)	2 (10)	n/з
Клиническая форма, n (%)			
диффузная	4 (6)	2 (10)	n/з
лимитированная	55 (72)	18 (90)	
висцеральная	14 (18)	—	
перекрестный синдром	3 (4)	—	
ФК, n (%)			
I	3 (4)	—	n/з
II	19 (25)	2 (10)	
III	39 (51)	16 (80)	
IV	15 (20)	2 (10)	
Длительность ССД с начала синдрома Рейно (мес.), М±σ	15,4±10,7	15,3±9,4	n/з
Синдром Рейно, n (%)	76 (100)	20 (100)	n/з
Дигитальные язвы/рубцы, n (%)	31 (41)	8 (40)	n/з
Остеолит, n (%)	13 (17)	14 (70)	0,05
Кальциноз, n (%)	15 (20)	12 (60)	0,05
Нарушение пигментации, n (%)	31 (41)	11 (55)	n/з
Телеангиэктазии, n (%)	70 (92)	16 (80)	n/з
Склеродактилия, n (%)	62 (82)	20 (100)	n/з
Кожный счет	4 [2; 6]	6 [4; 8]	0,05
Артрит, n (%)	4 (5)	2 (10)	n/з
Сгибательные контрактуры, n (%)	33 (43)	10 (50)	n/з
Минимальное ИЗЛ (КТ ОГК), n (%)	0	4 (20)	n/з
Гипотония пищевода, n (%)	71 (93)	18 (90)	n/з
Гемоглобин (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	135 [124; 148]	124 [118; 140]	0,05
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [6; 30]	20 [10; 32]	0,05
СРБ (мг/дл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [2,2; 10,0]	—	—
Антицентромерные антитела, n (%)	49 (65)	—	—
Антитела к Scl-70, n (%)	1 (1,3)	—	—

Примечание: ЛАГ-ССД — легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией; ФК — функциональный класс; ИЗЛ — интерстициальное заболевание легких; КТ — компьютерная томография; ОГК — органы грудной клетки; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; n/з — различия статистически не значимы

У пациентов целевой группы медиана отсрочки установления диагноза ЛАГ составила 17 мес. Признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) на момент выявления ЛАГ наблюдались у большинства пациентов с ЛАГ-ССД. Медиана дистанции 6МТХ составила 357 м, счета Борга — 4. При исследовании уровня биомаркеров обращал на себя внимание высокий уровень как МК, так и NT-proBNP (табл. 2).

При оценке центральной гемодинамики полученная картина соответствовала изменениям, характерным для ЛАГ. Имелось повышение дилатации правого предсердия (ДПП), СрДЛА, ЛСС; медианы ДЗЛА, сердечного выброса (СВ) и ударного индекса (УИ) соответствовали нормальным значениям. ДСЛ была значительно снижена (до 43,8% от должного), отношение ФЖЕЛ/ДСЛ было существенно увеличено (больше 2). По эхокардиографическим данным у большинства пациентов обнаружены гидроперикард и дилатация правого предсердия (табл. 2).

В течение всего исследования пациенты без перерывов получали ЛАГ-специфическую терапию. В таблице 3 представлены данные по терапии на момент окончания исследования. Менее чем у половины пациентов проводилась монотерапия, 44% пациентов получали двойную и 14% — тройную комбинацию ЛАГ-специфических препаратов. За время наблюдения у 21% пациентов произведено «переключение» терапии как по медицинским, так и по немедицинским показаниям (табл. 2).

Помимо ЛАГ-специфической, пациенты по показаниям получали иммуносупрессивную терапию (табл. 3).

Таблица 2. Характеристика пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией, включенных в исследование (n=76)

Параметры	Значение
Длительность болезни с первых симптомов ЛАГ, мес.	17 [10; 42]
ФК по NYHA	3 [2; 3]
Признаки ХСН на момент выявления ЛАГ, n (%)	60 (79)
6МТХ, м	357 [231; 405]
Одышка по Боргу	4 [3; 6]
МК, мкмоль/л	466 [355; 577]
NT-proBNP, пг/мл	1998 [597; 4535]
ДПП, мм рт. ст.	7 [4; 11]
СрДЛА, мм рт. ст.	51 [45; 56]
ДЗЛА, мм рт. ст.	8 [6; 12]
СВ, л/мин	4,3 [3,5; 5,4]
УИ, мл/мин	32 [25; 40]
ЛСС, ед. Вуда	10 [7,1; 12,6]
ДСЛ, % от должной	43,8 [32,4; 55,9]
ФЖЕЛ/ДСЛ	2,06 [1,63; 2,84]
Перикардальный выпот, %	86
ППП, см ²	23,9 [19,9; 31,1]

Примечание: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ФК — функциональный класс; NYHA — New York Heart Association; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; 6МТХ — тест 6-минутной ходьбы; МК — мочевая кислота; NT-proBNP — N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide); ДПП — дилатация правого предсердия; СрДЛА — среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии; СВ — сердечный выброс; УИ — ударный индекс; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ДСЛ — диффузионная способность легких; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ППП — площадь правого предсердия; данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе

Около четверти больных не принимали глюкокортикоиды, у 59% пациентов иммуносупрессивная терапия не проводилась.

За 5-летний период наблюдения умерло 19 пациентов в группе исторического контроля [5] и 37 пациентов с ЛАГ-ССД. Выживаемость (1-, 2-, 3- и 5-летняя) у пациентов с ЛАГ-ССД составила 88%, 76%, 68% и 51% соответственно (рис. 3).

Таблица 3. Терапия пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией, включенных в исследование (n=76), n (%)

Параметры	Значения
Вариант терапии легочной артериальной гипертензии	
монотерапия	28 (37)
последовательная двойная	27 (35)
стартовая двойная	7 (9)
последовательная тройная	13 (18)
стартовая тройная	1 (1)
Переключение	
силденафил → риоцигуат	4 (5)
бозентан → мацитентан	6 (8)
амбризентан → бозентан	1 (1)
бозентан → амбризентан	5 (7)
Глюкокортикоиды, суточная доза	
0 мг	21 (28)
5 мг	33 (43)
10 мг	18 (24)
15 мг	3 (4)
20 мг	—
25 мг	1 (1)
Иммуносупрессивная терапия	
нет	45 (59)
плаквенил	9 (12)
микофенолата мофетил	2 (3)
хлорбутин	2 (3)
ритуксимаб	6 (7)
азатиоприн	3 (4)
циклофосфан	7 (9)
метотрексат	2 (3)

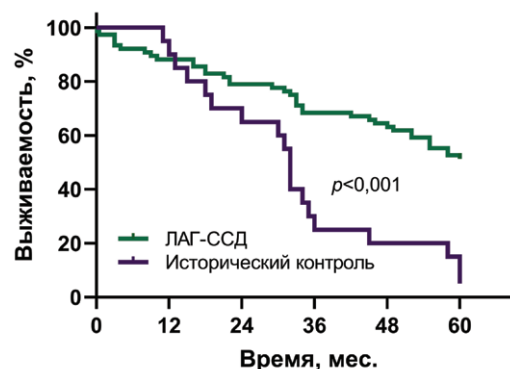


Рис. 3. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией (ЛАГ-ССД) в сравнении с исторической когортой

Различия выживаемости между группами были статистически значимыми ($p < 0,001$). В модели пропорциональных рисков Кокса эта закономерность подтверждена статистически значимым снижением 5-летнего риска смерти пациентов с ЛАГ-ССД в сравнении с «историческим контролем» на 67% (табл. 4). Также из таблицы 4 видно, что в нашей выборке в качестве признаков, ассоциированных с летальностью, определялись классические, общепризнанные факторы – ФК, дистанция 6МТХ, индекс Борга, ДПП, СВ, УИ, ЛСС, ДСЛ, ФЖЕЛ/ДСЛ, биомаркеры. Из немодифицируемых факторов большую роль в прогнозировании выживаемости играет возраст; пол пациента при оценке 5-летней выживаемости статистически значимого влияния не имел.

Нами также проанализировано воздействие различных вариантов терапии на выживаемость. Оказалось, что последовательная комбинированная терапия не имела преимуществ перед монотерапией. Также не оказала влияния на выживаемость, используемая у части пациентов иммуносупрессивная терапия (табл. 4). При дополнительном ретроспективном анализе обнаружилось, что приме-

нение препаратов 2-го поколения, а именно риоцигуата и мацитентана, в монотерапии или в комбинации между собой или с другими ЛАГ-специфическими препаратами на 56% снижало риск наступления летального исхода ($p = 0,07$) по сравнению с группами моно- и последовательной комбинированной терапии.

В связи с обнаруженными закономерностями пациенты ретроспективно разделены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. В первую вошли больные, получавшие моно- или комбинированную терапию мацитентаном и/или риоцигуатом ($n = 19$); во вторую – пациенты, которым проводилась иная терапия ($n = 57$). Нами дополнительно проанализированы клинико-лабораторно-инструментальные прогностические параметры пациентов этих двух групп. Как видно из таблицы 5, различия между группами отсутствовали, то есть они были сопоставимы.

Дополнительно оценена выживаемость пациентов этих двух групп. Проведенный анализ Каплан – Майера показал положительное влияние использования мацитентана и/или риоцигуата на прогноз пациентов с ЛАГ-ССД (рис. 4).

Таблица 4. Факторы, ассоциированные с общей 5-летней смертностью в однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса

Факторы	ОР (95% ДИ)	p
Возраст на момент включения	1,04 (1,01; 1,07)	0,008
Мужской пол	2,09 (0,81; 5,39)	н/з
Длительность болезни с первых симптомов	1,00 (0,99; 1,02)	н/з
Функциональный класс	2,65 (1,62; 4,31)	0,00009
6МТХ, каждые 50 м	0,84 (0,75; 0,92)	0,0005
Индекс Борга	1,24 (1,09; 1,43)	0,002
ДПП	1,08 (1,02; 1,15)	0,02
СрДЛА	1,01 (0,98; 1,04)	н/з
ДЗЛА	1,03 (0,96; 1,10)	н/з
СВ	0,59 (0,44; 0,81)	0,0008
УИ	0,94 (0,91; 0,98)	0,0009
ЛСС	1,01 (1,00; 1,01)	0,02
ДСЛ	0,96 (0,93; 0,98)	0,0004
ФЖЕЛ/ДСЛ	1,79 (1,33; 2,43)	0,0002
Log (МК)	6,1 (2,2; 16,7)	0,0005
Log10 (NT-proBNP)	2,98 (1,59; 5,60)	0,0007
Применение ЛАГ-специфической терапии в сравнении с «историческим контролем»	0,33 (0,19; 0,59)	0,0001
Последовательная комбинированная терапия в сравнении с монотерапией	1,18 (0,59; 2,36)	н/з
ЛАГ-специфическая терапия, включающая мацитентан и/или риоцигуат	0,44 (0,19; 1,07)	0,07
Иммуносупрессивная терапия	0,86 (0,38; 1,96)	н/з

Примечание: ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; 6МТХ – тест 6-минутной ходьбы; ДПП – дилатация правого предсердия; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; СВ – сердечный выброс; УИ – ударный индекс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ДСЛ – диффузионная способность легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; МК – моче-вая кислота; NT-proBNP – N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide); ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; н/з – различия статистически не значимы

Таблица 5. Сравнительная характеристика пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией, получающих различные варианты ЛАГ-специфической терапии

Параметры	Терапия, включающая риоцигуат и/или мацитентан ($n = 19$)	Последовательная моно- или комбинированная терапия другими препаратами ($n = 57$)	p
Возраст на момент включения, лет	55 [48; 58]	53 [47; 61]	н/з
Мужской пол, n (%)	1 (5)	6 (11)	н/з
Длительность с первых симптомов, мес.	26 [10; 51]	17 [10; 36]	н/з
ФК по NYHA	3 [2; 3]	3 [2; 3]	н/з
ФК, n (%)			
I	–	3 (5)	н/з
II	6 (32)	13 (23)	
III	12 (63)	27 (47)	
IV	1 (5)	14 (25)	
6МТХ, м	322 [238; 425]	375 [227; 404]	н/з
Индекс Борга	4 [3; 6]	4 [3; 6]	н/з
ДПП, мм рт. ст.	5 [4; 10]	7 [4; 14]	н/з
СрДЛА, мм рт. ст.	51 [47; 59]	50 [45; 55]	н/з
ДЗЛА, мм рт. ст.	9 [5; 12]	8 [6; 12]	н/з
СВ, л/мин	4,4 [3,8; 5,3]	4,2 [3,3; 5,4]	н/з
УИ, мл/мин	34 [29; 46]	30 [24; 39]	н/з
ЛСС, ед. Вуда	10 [8; 12]	10 [7; 13]	н/з
ДСЛ	53,0 [37,3; 64,4]	41,9 [31,8; 55,3]	н/з
ФЖЕЛ/ДСЛ	1,88 [1,53; 2,79]	2,19 [1,72; 2,84]	н/з
NT-proBNP, пг/мл	1654 [515; 3682]	1998 [633; 4811]	н/з

Примечание: ФК – функциональный класс; NYHA – New York Heart Association; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; 6МТХ – тест 6-минутной ходьбы; ДПП – дилатация правого предсердия; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; СВ – сердечный выброс; УИ – ударный индекс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ДСЛ – диффузионная способность легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; NT-proBNP – N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide); н/з – различия статистически не значимы; данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе

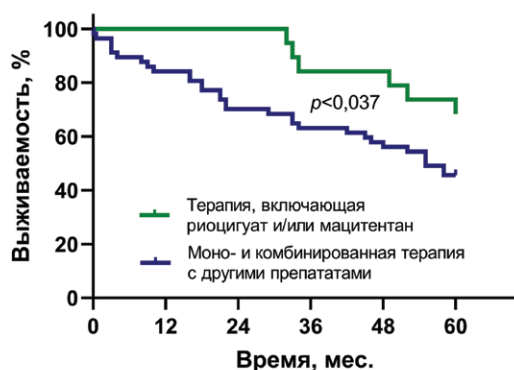


Рис. 4. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией в зависимости от варианта терапии

Выживаемость (1-, 2-, 3- и 5-летняя) составила 100%, 100%, 84% и 68% соответственно для пациентов, получавших мацитентан и/или риюцигуат в монотерапии или в комбинации с другими препаратами, и 84%, 68%, 63% и 46% при использовании других вариантов терапии; различия статистически значимы (рис. 3).

Обсуждение

Последние четверть века в медицинской периодике практически ежегодно публикуются результаты наблюдательных исследований и метаанализы выживаемости наиболее тяжелого варианта ЛАГ — ЛАГ-ССД. Более 10 лет назад нами было представлено собственное ретроспективное исследование первой когорты пациентов с ЛАГ, которым была недоступна современная терапия, продемонстрировавшее фатальную природу заболевания [5]. Затем наше внимание сосредоточилось на препаратах первого поколения, которые изучались по научным темам Института [25–28]. Не имея опыта использования простаноидов, мы были воодушевлены яркими эффектами бозентана и силденафила в виде отчетливого улучшения переносимости физических нагрузок, уменьшения потребности в диуретиках и улучшения качества жизни. Дальнейшие исследования выживаемости маленьких групп с короткой продолжительностью наблюдения внушали неоправданный оптимизм и притупляли бдительность [26, 28]. Лишь время и, следовательно, увеличение длительности наблюдения позволили сформировать объективное мнение о месте препаратов 1-го поколения в лекарственной терапии ЛАГ. Помимо этого, стало понятно, что имеются различия в краткосрочных и долгосрочных предикторах, которые используются как конечные точки в РКИ и что идеальной конечной точкой является выживаемость, оцененная при длительном наблюдении. Но, к сожалению, не все идеальное доступно к воплощению.

Показатель общей выживаемости (схожее значение — смертность от всех причин) в качестве первичной конечной точки является «золотым стандартом», демонстрирующим клиническую эффективность методов лечения, диагностики и т. д. тяжелых, жизнеугрожающих заболеваний. В связи с неэтичностью использования плацебо с появлением эффективных методов лечения требуется более длительный период наблюдения для выявления летальных исходов с целью достижения статистической мощности

исследования. Учитывая наличие иных действенных методов лечения, применяемых после окончания исследования, интерпретация результатов может быть искажена, и это необходимо учитывать не только при планировании, но и при математической обработке и интерпретации полученных данных.

Настоящая работа представляет более чем 5-летнее проспективное наблюдение самой большой в РФ популяции пациентов с ССД, ассоциированной с ЛАГ. Нами проведено сопоставление изучаемой группы ЛАГ-ССД с «историческим контролем» — группой пациентов с естественным течением заболевания, «историческим» плацебо, наблюдавшихся и оценивавшихся по единому алгоритму в рамках скромного прототипа знаменитого регистра G.E. D’Alonzo и соавт. [34].

Непрерывное пятилетнее проспективное исследование продемонстрировало сопоставимую с зарубежными данными выживаемость у пациентов с ЛАГ-ССД, которая статистически значимо различалась с соответствующим показателем «исторического контроля». Однофакторная модель пропорциональных рисков Кокса показала снижение риска летального исхода при применении ЛАГ-специфической терапии на 67% (табл. 4). Возраст на момент включения в исследование, ФК, дистанция 6МТХ, индекс Борга, ДПП, СВ, УИ, ЛСС, ДСЛ, ФЖЕЛ/ДСЛ, биомаркеры были предикторами неблагоприятного исхода. Интересно, что в нашей группе пол не оказывал подобного влияния на 5-летнюю выживаемость. Анализ влияния различных вариантов терапии, а в нашей когорте это были монотерапия и последовательная комбинация препаратов, также не выявил существенных различий (табл. 4).

Оптимальная терапия ЛАГ-ССД, увеличивающая продолжительность жизни пациентов, остается неопределенной; текущие рекомендации основаны на общих подходах к терапии для всей группы ЛАГ, что неоднократно подвергалось критике [6, 35]. Нужно отметить, что всего несколько РКИ рассматривали смертность от всех причин в ряду конечных точек; обычно для доказательств эффективности использовались суррогатные маркеры или комбинированные конечные точки, включающие наряду с летальностью совокупность таких сугубо субъективных показателей, как клиническое прогрессирование, госпитализация, необходимость назначения простаноидов. При проведении РКИ также имеет большое значение выделение (чаще ретроспективное) группы пациентов с ЛАГ различной этиологии, в том числе ассоциированной с СЗСТ. Из всех РКИ только три оценивали выживаемость пациентов с ЛАГ-ССД: два в заслепленной фазе и одно — в открытой (табл. 5).

Исследование AMBITION (амбризентан и тадалафил у пациентов с ЛАГ) показало, что комбинация амбризентан+тадалафил увеличивала время до клинического события неудачи (относительный риск (ОР) — 0,44; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,22–0,89) для ССД; одновременно с этим выявлена тенденция к снижению летальности (за 24 недели умерло 5,6% в сравнении с 10,6% в группе плацебо), хотя различия не были статистически значимы [36]. К сожалению, тадалафил был зарегистрирован в РФ относительно недавно, и использовать эту комбинацию в клинической практике не представляется возможным.

Интересны данные исследования GRIPHON [17]. Из 170 пациентов с ЛАГ-ССД 93 получали плацебо,

Таблица 5. Клинические исследования эффективности препаратов при легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией, с наличием конечной точки «смерть от всех причин»

Название, препарат(ы)	Вид исследования	Первичная конечная точка	Длительность	Препарат, всего пациентов, умерло (%)	Плацебо, всего пациентов, умерло (%)
Стартовая комбинированная					
AMBITION Амбризентан + тадалафил NCT01178073	РКИ	Время до первого клинического события неудачи: смерть, госпитализация из-за ухудшения ЛАГ, прогрессирование заболевания или неудовлетворительный долгосрочный клинический ответ	24 нед.	71 с ССД; 4 (5,6%) умерли	47 с ССД, 5 (10,6%) - умерли
Последовательная комбинированная					
GRIPHON Селексилаг NCT01106014	РКИ	Время до первого случая прогрессирования заболевания или смерти (все причины)	70,7 [0,3; 216,7] нед. в группе селексилага и 63,7 [0,7; 192,0] нед. в группе плацебо	77 с ССД; 17 (22,1%) умерли	93 -ССД, 22 (23,7%) умерли
PATENT-2 Риоцигуат NCT00863681	ОРИ	Количество нежелательных явлений, возникших во время лечения, смерть от всех причин	ССД – 29±15 мес.	55 с ССД; 6 (11%) умерли 2-летняя выживаемость при ЛАГ-ССД – 94%	

Примечание: РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ССД – системная склеродермия; ОРИ – открытое рандомизированное исследование; ЛАГ-ССД – легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией

а 77 — селексилаг. Медиана продолжительности лечения плацебо и селексилагом составила 63,7 и 70,7 недели соответственно. Селексилаг задержал прогрессирование заболевания, снизив риск комбинированных событий заболеваемости/смертности на 44% (ОР=0,56; 95% ДИ: 0,34–0,91), но в то же время, как это ни парадоксально, 22 (23,7%) пациента в группе плацебо и 17 (22,1%) пациентов в группе селексилага умерли, что указывает на отсутствие влияния препарата на выживаемость и большую долю субъективных событий при достижении конечной точки.

Анализ подгруппы ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ ($n=224$), в исследовании SERAPHIN показал вероятную клиническую пользу мацитентана, значительно уменьшавшего прогрессирование заболевания и смертность (45%) у всех пациентов по сравнению с плацебо. Анализ летальности в зависимости от этиологии ЛАГ не проводился (поэтому не внесен в таблицу 5), но при отдельном анализе конечной точки «смерть вследствие ЛАГ» отмечена тенденция к ее снижению в группе мацитентана (ОР=0,44; 95% ДИ: 0,16–1,21; $p=0,07$). Эффект мацитентана также сохранялся у пациентов, получавших исходную фоновую специфическую терапию [18].

При анализе эффективности риоцигуата в двойном слепом исследовании выживаемость не оценивалась, но при длительном открытом наблюдении в исследовании PATENT-2 (в среднем 29 мес. для группы ССД) оценена двухлетняя выживаемость, составившая 94%, сопоставимая с чуть меньшей в подгруппе идиопатической ЛАГ (93%) [16].

Метаанализы с осторожностью оценивают влияние ЛАГ-специфических препаратов на выживаемость в РКИ, заключая, что она по-прежнему хуже при ССД, чем при других этиологических формах, но отмечая ее некоторое улучшение в последние 10 лет, связанное с применением новых препаратов и их комбинаций [22]. Скептики же и пессимисты констатируют отсутствие этого эффекта в РКИ с ЛАГ-ССД [37].

Нами был проведен тщательный анализ влияния терапии на выживаемость пациентов, учитывались различные комбинации, препараты, наличие переключений, форсированность эскалации терапии. В результате кро-

потливой работы были определены ЛАГ-специфические препараты, модифицирующие риск летального исхода в нашем исследовании. Было обнаружено, что применение мацитентана и/или риоцигуата в виде монотерапии или в комбинации с другим ЛАГ-специфическим препаратом на 56% снижало 5-летний риск наступления летального исхода (табл. 3).

РКИ так же, как и их метаанализы, имеют временные ограничения, поэтому, как уже сообщалось выше, оценить в них реальную летальность не представляется возможным. В связи с этим большой интерес представляют когортные или регистровые исследования — как ретро-, так и проспективные, не лимитированные временем. Мы обсудим только те, в задачи которых входила оценка эффективности терапии. Самое известное ретроспективное исследование регистра PHAROS, включающее 98 пациентов с ЛАГ-ССД, стимулировало дискуссию об оптимальном терапевтическом подходе у вновь диагностированных пациентов [38]. Авторы показали, что исходная терапия АРЭ была связана с худшим прогнозом, нежели применение иФДЭ-5 или стартовой комбинации АРЭ+иФДЭ-5. Предположение о том, что АРЭ, а именно бозентан (у 2/3 пациентов в исследовании PHAROS), оказывает меньшее воздействие на долгосрочную выживаемость, согласуется и с результатами настоящей работы, поскольку к ее окончанию 60% пациентов получали монотерапию силденафилом и только 12% — бозентаном, а в группе последовательной комбинации, двойной и тройной терапии — 43%. По-видимому, это было одной из причин низкой выживаемости в группе последовательной терапии у наших больных.

Пациенты с ЛАГ-ССД, включенные в когорту Центра легочной гипертензии Университета Джона Хопкинса, были сгруппированы в две когорты в зависимости от времени начала терапии: когорта А — с 1999 по 2010 г., когорта Б — с 2010 по 2021 г. Когорта В имела значительно лучшую выживаемость, чем когорта А (оценочные показатели выживаемости в течение 1, 3, 5 и 8 лет — 91%, 74%, 60% и 51% против 85%, 62%, 37% и 27% соответственно) [29]. Примечательно, что стартовая, но не последовательная, двойная терапия иФДЭ-5 или риоцигуатом

и антагонистом рецептора эндотелина была связана с более низким риском смерти или трансплантации для пациентов с ЛАГ по сравнению с монотерапией (ОР=0,52; 95% ДИ: 0,30–0,91; $p=0,02$).

Наша когорта ближе и по срокам проведения, и по дизайну к регистру COMPERA [23], отличия – в одном исследовательском центре и в недоступности парентеральных простаноидов (не зарегистрированы в РФ). Статус выживаемости на момент последнего доступного визита был известен у 96,4% (в нашем исследовании – у 100%) всех пациентов со средним временем наблюдения 32 мес. для ЛАГ-ССД, в связи с чем реальные показатели могут быть существенно ниже. В регистре COMPERA в течение первых 5 лет после постановки диагноза и начала терапии ЛАГ-ССД 158 (41%) из 390 больных умерли, расчетная 5-летняя выживаемость была самой низкой для ЛАГ-ССД (42,0%), что хуже, чем полученные нами результаты (рис. 3). Регистр включает данные более чем из 60 центров; говорить о стандартизации можно лишь с опаской, хотя авторы с гордостью сообщают, что всем пациентам выполнялась катетеризация. Интересен анализ терапии: самая низкая выживаемость была у пациентов, лечение которым было начато с иФДЭ-5 ($n=147$) – 37%; чуть выше – при использовании в качестве первого препарата АРЭ ($n=124$) – 41%; самая высокая – у тех, кому была сразу назначена стартовая комбинация ($n=81$) – 61%. Данные согласуются с нашими результатами: прогноз в группе стартовой комбинации схож с таковым у наших пациентов, получавших мацитентан и/или риоцигуат (выживаемость – 63%). Отличия заключаются в большем количестве пациентов, которым назначалась стартовая комбинация, а также в более высокой летальности групп последовательной комбинации. Этот регистр, несомненно, имеет большое значение для продвижения проблемы, но, учитывая вышеизложенное, к интерпретации полученных данных нужно относиться настороженно.

Сильные стороны нашего исследования включают его высокую внешнюю (данные пациентов подлинные, полные, собраны по единому алгоритму) и внутреннюю валидность (верификация ЛАГ и прогрессирования заболевания по данным ЧВКС). Все пациенты отслежены

в течение того же периода. Мы признаем, что имелись некоторые ограничения. 5 пациентов были исключены из обработки данных в связи с недоступностью для них современной терапии. Исследование проводилось длительное время, в течение которого менялись подходы к терапии ЛАГ, а также были получены дополнительные данные об эффективности применяемых лекарственных препаратов, которые невозможно было учесть на этапе планирования исследования.

Таким образом, исходя из представленных результатов, проблема ЛАГ-ССД далека от решения, что в первую очередь обусловлено низкой выживаемостью. Обращает внимание ее зависимость от возраста, а также классических критериев риска неблагоприятного исхода. По литературным данным, назначение стартовой комбинированной терапии улучшает исходы пациентов с ЛАГ-ССД. Применение ЛАГ-специфических препаратов второго поколения (риоцигуат и мацитентан) по сравнению с монотерапией или последовательной комбинацией в нашем наблюдении увеличили выживаемость пациентов с ЛАГ-ССД. Необходимы дальнейшие поиски новых патогенетических мишеней с целью создания препаратов для более эффективно модифицирования прогноза.

Исследование проводилось в рамках фундаментальных научных тем «Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний взрослых и детей» (2009–2014 гг.) и «Разработка концепции персонализированной медицины на основе инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний» (2015–2019 гг.).

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Гусева НГ. Системная склеродермия – мультидисциплинарная проблема. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(2):10–14. [Guseva NG. Systemic scleroderma is a multidisciplinary problem. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(2):10–14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-596
- Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):208–219. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.010
- Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):223–240. doi: 10.1016/j.berh.2018.08.005
- Rubio-Rivas M, Homs NA, Cuartero D, Corbella X. The prevalence and incidence rate of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(1):102713. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102713
- Волков АВ, Мартынюк ТВ, Юдкина НН, Данилов НМ, Глухова СИ, Гусева НГ, и др. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):24–28. [Volkov AV, Martynyuk TV, Yudkina NN, Danilov NM, Glukhova SI, Guseva NG, et al. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension, associated with systemic sclerosis. *Tерапевтический архив*. 2012;84(5):24–28 (In Russ.)].
- Rubinfeld M, Huffman MD, Krishnan S, Seibold JR, Schiopu E, McLaughlin VV. Survival in systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension has not improved in the modern era. *Chest*. 2013;144(4):1282–1290. doi: 10.1378/chest.12-0653
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018
- Волков АВ, Мартынюк ТВ. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани: современное состояние проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):474–485. [Volkov AV, Martynyuk TV. Pulmonary arterial hypertension in systemic connective tissue diseases: The current state of the problem. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):474–485 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-474-485

9. Correale M, Chirivi F, Bevere EML, Tricarico L, D'Alto M, Badagliacca R, et al. Endothelial function in pulmonary arterial hypertension: From bench to bedside. *J Clin Med*. 2024;13(8):2444. doi: 10.3390/jcm13082444
10. Волков АВ, Мач ЭС, Гусева НГ. Дисфункция эндотелия при системной склеродермии — клинико-патогенетические корреляции. *Терапевтический архив*. 2008;80(10):68-71. [Volkov AV, Mach ES, Guseva NG. Endothelial dysfunction in systemic sclerosis — clinicopathogenetic correlations. *Terapevticheskii arkhiv*. 2008;80(10):68-71 (In Russ.)].
11. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132(6):425-434. doi: 10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002
12. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: A subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1336-1340. doi: 10.1136/ard.2005.048967
13. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galiè N, et al.; SUPER Study Group. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2007;34(12):2417-2422.
14. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al.; Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117(23):3010-3019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510
15. Galiè N, Denton CP, Dardi F, Manes A, Mazzanti G, Li B, et al. Tadalafil in idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension (PAH) compared to PAH associated with connective tissue disease. *Int J Cardiol*. 2017;235:67-72. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.094
16. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, Grimminger F, He JG, Riemekasten G, 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;76(2):422-426. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209087
17. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1602493. doi: 10.1183/13993003.02493-2016
18. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al.; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-818. doi: 10.1056/NEJMoa1213917
19. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1986;29(4):515-524. doi: 10.1002/art.1780290409
20. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: An analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol*. 1996;35(10):989-993. doi: 10.1093/rheumatology/35.10.989
21. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2412-2423. doi: 10.1002/art.38029
22. Khanna D, Zhao C, Sagar R, Mathai SC, Chung L, Coghlan JG, et al. Long-term outcomes in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era: Meta-analyses of randomized, controlled trials and observational registries. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(5):837-847. doi: 10.1002/art.41669
23. Distler O, Ofner C, Huscher D, Jordan S, Ulrich S, Stähler G, et al. Treatment strategies and survival of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: A COMPERA analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(4):1139-1146. doi: 10.1093/rheumatology/kead360
24. Torley HI, Madhok R, Capell HA, Brouwer RM, Maddison PJ, Black CM, et al. A double blind, randomised, multicentre comparison of two doses of intravenous iloprost in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis*. 1991;50(11):800-804. doi: 10.1136/ard.50.11.800
25. Волков АВ, Мартынюк ТВ, Юдкина НН, Данилов НМ, Решетняк ТМ, Чазова ИЕ, и др. Первый российский опыт применения ингибитора рецепторов эндотелина 1 Траклира у пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(6):22-27. [Volkov AV, Martynyuk TV, Yudkina NN, Danilov NM, Reshetnyak TM, Chazova IE, et al. The first Russian experience with the endothelin 1 receptor inhibitor traclir used in patients with pulmonary hypertension associated with systemic connective tissue diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(6):22-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-515
26. Волков АВ, Юдкина НН, Николаева ЕВ, Курмуков ИА, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Бозентан: существенное увеличение продолжительности жизни пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2014;86(5):32-39. [Volkov AV, Yudkina NN, Nikolaeva EV, Kurmukov IA, Glukhova SI, Nasonov EL. Bosentan: A considerable increase in the survival of patients with pulmonary hypertension associated with systemic rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(5):32-39 (In Russ.)].
27. Волков АВ, Юдкина НН, Курмуков ИА, Николаева ЕВ, Насонов ЕЛ. 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. [Volkov AV, Yudkina NN, Kurmukov IA, Nikolaeva YeA, Nasonov YeL. Effect of sildenafil on clinical evidence and hemodynamic parameters in patients with pulmonary arterial hypertension, associated with systemic rheumatic diseases. *Systemic Hypertension*. 2014;11(3):61-66 (In Russ.)].
28. Волков АВ, Николаева ЕВ, Юдкина НН, Курмуков ИА, Насонов ЕЛ. Влияние терапии силденафилом на выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (результаты проспективного наблюдения). *Терапевтический архив*. 2015;87(11):62-67. [Volkov AV, Nikolaeva EV, Yudkina NN, Kurmukov IA, Nasonov EL. Survival in pulmonary arterial hypertension, associated with connective tissue diseases, treated by sildenafil: Results of the prospective study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(11):62-67 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2015871162-67
29. Hassan HJ, Naranjo M, Ayoub N, Houston T, Hsu S, Balasubramanian A, et al. Improved survival for patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: The Johns Hopkins Registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(3):312-322. doi: 10.1164/rccm.202204-0731OC
30. Kolstad KD, Li S, Steen V, Chung L; PHAROS Investigators. Long-term outcomes in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry (PHAROS). *Chest*. 2018;154(4):862-871. doi: 10.1016/j.chest.2018.05.002
31. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
32. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6(6 S2):3-

28. [All-Russian Scientific Society of Cardiologists. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Russian recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(6 S2):3-28 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2007-0-3-28
33. Чазова ИЕ, Авдеев СН, Царева НА, Волков АВ, Мартынюк ТВ, Наконечников СН. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):4-23. [Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, Volkov AV, Nakonechnikov SN. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(9):4-23 (In Russ.)].
34. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-349. doi: 10.7326/0003-4819-115-5-343
35. Khan SL, Mathai SC. Scleroderma pulmonary arterial hypertension: The same as idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Curr Opin Pulm Med*. 2023;29(5):380-390. doi: 10.1097/MCP.0000000000001001
36. Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, et al.; AMBITION investigators. 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;76(7):1219-1227. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210236
37. Erdogan M, Esatoglu SN, Kilickiran Avci B, Hatemi G. Treatment of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: A systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2024;19(3):731-743. doi: 10.1007/s11739-024-03539-1
38. Lammi MR, Mathai SC, Saketkoo LA, Domsic RT, Bojanowski C, Furst DE, et al.; Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma Investigators. Association between initial oral therapy and outcomes in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):740-748. doi: 10.1002/art.39478

Волков А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1784-3699>

Юдкина Н.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8469-8423>

Николаева Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6906-0621>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>