

Легочная артериальная гипертензия у пациентов с системной красной волчанкой — редкое проявление редкой болезни

А.В. Волков, Н.Н. Юдкина, Ю.О. Корсакова, И.А. Андрианова, Е.А. Асеева

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 Volkov,
sandyvkl@yahoo.com

Поступила 21.05.2025
Принята 17.06.2025

Цель исследования — определить частоту, оценить выживаемость и охарактеризовать клиническую картину системной красной волчанки (СКВ) при ассоциации ее с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). **Материал и методы.** По результатам эхокардиографического скрининга после верификации диагноза с помощью чрезвенной катетеризации сердца выявлено 8 больных СКВ с ЛАГ. В группу сравнения включены две когорты больных СКВ, наблюдающихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: первая — историческая, с большой длительностью наблюдения ($n=154$), вторая — современная, с небольшой длительностью заболевания ($n=400$). Анализируемые группы пациентов обследованы по единой схеме, оценивались различия признаков и выживаемость. Внутригоспитальная частота ЛАГ при СКВ оценивалась по статистическим данным за период с 2008 по 2017 г. **Результаты.** Несмотря на небольшое количество пациентов в основной группе, были выявлены признаки, связанные с наличием ЛАГ: преимущественно хроническое течение СКВ с длительным периодом (6–11 лет) течения заболевания до первых клинических признаков ЛАГ; наличие синдрома Рейно без капилляроскопических изменений, аутоантител к Ro- и Smith-антигенам. Выживаемость больных СКВ с ЛАГ и длительно наблюдавшихся пациентов с СКВ не различалась. Внутригоспитальная распространенность СКВ с ЛАГ по данным эхокардиографического скрининга составила 0,29%. **Заключение.** ЛАГ — редкое проявление СКВ, ассоциирующееся с особенностями течения и клинической картины, при использовании ЛАГ-специфической терапии не оказывающее существенного влияния на выживаемость. **Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, системная красная волчанка, редкие заболевания, чрезвенная катетеризация сердца, выживаемость. **Для цитирования:** Волков АВ, Юдкина НН, Корсакова ЮО, Андрианова ИА, Асеева ЕА. Легочная артериальная гипертензия у пациентов с системной красной волчанкой — редкое проявление редкой болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(4):365–373.

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IS A RARE MANIFESTATION OF A RARE DISEASE

Alexander V. Volkov, Natalia N. Yudkina, Yulia O. Korsakova, Irina A. Andrianova, Elena A. Aseeva

The aim of the study was to determine the frequency, assess survival, and characterize the clinical features of systemic lupus erythematosus (SLE) in association with pulmonary arterial hypertension (PAH). **Material and methods.** According to the results of echocardiographic screening, 8 patients with PAH-SLE were identified after verification of the diagnosis on a right heart catheterization. Two cohorts of patients with SLE observed at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology were taken as a comparison group: the first is historical, with a long follow-up period ($n=154$), the second is modern, with a short duration of the disease ($n=400$). The analyzed patient groups were examined according to a single scheme, differences in signs and survival were assessed. The intrahospital frequency of PAH in SLE was estimated based on statistical data for the period from 2008 to 2017. **Results.** Despite the small number of patients in the main group, signs associated with the presence of PAH were identified: predominantly chronic course of SLE, with a long period (6–11 years) the course of the disease before the first clinical signs of PAH, the presence of Raynaud's syndrome without capillaroscopic changes, Ro- and Smith-autoantibodies. The survival rate of patients with PAH-SLE and the long-term observed SLE cohort did not differ. The in-hospital prevalence of SLE with echocardiographic screening was 0.29%. **Conclusion.** PAH is a rare manifestation of SLE associated with the features of the course and clinical picture, which does not significantly affect survival when using PAH-specific therapy. **Key words:** pulmonary arterial hypertension, systemic lupus erythematosus, rare diseases, right heart catheterization, survival. **For citation:** Volkov AV, Yudkina NN, Korsakova YuO, Andrianova IA, Aseeva EA. Pulmonary arterial hypertension in patients with systemic lupus erythematosus is a rare manifestation of a rare disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(4):365–373 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2025-365-373

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), ассоциированная с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), является второй по частоте формой ЛАГ после идиопатического/наследствен-

ного варианта [1]. В американском регистре REVEAL больные ИВРЗ с ЛАГ составляют примерно 34%, основная доля таких пациентов приходится на системную склеродермию (ССД) — 21%, а системная красная волчанка

(СКВ) занимает второе по частоте место — 5,8% [2]. Аналогичные результаты получены и в Европейском регистре COMPERA, где больные СКВ с ЛАГ составляют 5,6% от всей группы ИВРЗ с ЛАГ [3].

СКВ — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [4, 5]. СКВ до настоящего времени остается одним из самых сложных заболеваний; многогранность клинической картины, многоликость и непредсказуемость течения хорошо известны ревматологам и терапевтам [6].

ЛАГ является редким проявлением СКВ, распространенность которого существенно различается в зависимости от пола, возраста, региона, года публикации, исследуемой группы больных, профиля исследовательского центра и метода диагностики [7]. В европейской популяции частота СКВ с ЛАГ составляет менее 4%, когда диагностика основана на золотом стандарте, а именно на чрезвенной катетеризации сердца (ЧВКС) [8, 9]. В то же время в программах скрининга ЛАГ на основе эхокардиографии в рамках одномоментного анализа, проведенного в двух когортах среди 152 и 245 пациентов с СКВ, не было обнаружено ни одного нового случая СКВ с ЛАГ [10, 11].

Повышенное давление в сосудах малого круга кровообращения у пациентов с СКВ может быть обусловлено множеством механизмов, таких как, например, гипоксия вследствие интерстициального заболевания легких (ИЗЛ), легочная венозная гипертензия как результат поражения левых отделов сердца, тромбоэмболия легочной артерии как проявление антифосфолипидного синдрома и тяжелая форма легочной веноокклюзионной болезни неизвестной этиологии. Выживаемость больных СКВ с ЛАГ остается умеренно сниженной, как и при всех ИВРЗ. По данным регистра REVEAL, однолетняя выживаемость составила 94% [2], в Европейском регистре COMPERA 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила соответственно 97%, 77% и 61% [3].

Некоторые клинические проявления СКВ и иммунологические нарушения были идентифицированы как предикторы ЛАГ в наблюдательных когортных исследованиях. Феномен Рейно, активное заболевание почек, кожные васкулитные проявления, позитивность по антителам к U1-рибонуклеопротеину и антифосфолипидным антителам, как считает ряд авторов, ассоциированы с развитием ЛАГ [12–14]. Разработка скринингового и прогностического алгоритма имеет решающее значение для выявления пациентов, которым следует пройти клинический и инструментальный скрининг на ЛАГ (аналогично алгоритму ОБНАРУЖЕНИЕ для ССД), а также для оптимизированного мониторинга и стратификации заболевания. Тем не менее, в настоящее время отсутствуют стандартизированные диагностические и терапевтические протоколы, что делает это редкое проявление настоящей проблемой для врача-ревматолога.

В 2017 г. была создана ERN ReCONNET (European Reference Network on Rare and Complex Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases) — Европейская справочная сеть о заболеваниях соединительной ткани и опорно-двигательного аппарата, разработанная с целью улучшения ведения пациентов с редкими заболеваниями соединительной ткани, в том числе с СКВ [15]. Существующие

клинические рекомендации сосредоточены преимущественно на общих проявлениях и наиболее часто встречающихся вариантах поражения органов и тканей. В настоящее время для СКВ классифицировано по крайней мере 24 редких проявления заболевания, в число которых входит и ЛАГ [16].

Наша работа следует девизу ERN ReCONNET «rare inside rare» («редкие среди редких»), обозначающему уникальные ревматологические состояния, поскольку одной из конкретных задач ERN является распространение знаний и стимулирование исследований редких заболеваний и их редких проявлений, которые могут быть упущены из виду и оказать негативное влияние на исходы и прогноз. Несмотря на малое количество таких наблюдений, это побудило нас изучить и представить «ревматологические» аспекты больных СКВ с ЛАГ, подтвержденной ЧВКС, наблюдаемых в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, а также сравнить их с больными СКВ без ЛАГ.

Цель данного исследования — определить частоту, оценить выживаемость и охарактеризовать клиническую картину системной красной волчанки при ее ассоциации с легочной артериальной гипертензией.

Материал и методы

В исследование включались пациенты, госпитализированные в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2009–2018 гг., с подтвержденным диагнозом СКВ, а также с наличием результатов ЧВКС, верифицирующих ЛАГ, согласно текущим рекомендациям [17, 18].

Скрининг на легочную гипертензию (ЛГ) проводился всем пациентам с СКВ, поступавшим в данный временной период (в том числе повторно), в добавление к обязательному эхокардиографическому обследованию, назначаемому для выявления перикардита и поражения клапанов. При определении риска ЛГ учитывались скорость трикуспидальной регургитации и наличие косвенных признаков ЛГ. Больные с подозрением на ЛГ направлялись на ЧВКС; также проводилась дифференциальная диагностика ЛАГ с целью исключения принадлежности ЛГ к группам 2, 3 и 4: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, в том числе с контрастированием и определением коронарной кальцификации, перфузионная сцинтиграфия легких, дуплексное сканирование артерий и вен для оценки выраженности атеросклероза и наличия тромбозов, коагулограмма, определение антифосфолипидных антител.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Наличие достоверного диагноза СКВ по обновленным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1997 г.
3. Верификация диагноза ЛАГ при ЧВКС: среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. в состоянии покоя; давление заклинивания легочной артерии (PAWP, pulmonary artery wedge pressure) ≤ 15 мм рт. ст.; легочное сосудистое сопротивление > 240 дин. с. см^{-5} (3 единицы Вуда).

4. Подписанное информированное согласие для участия в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. Пациенты с перекрестными формами ИВРЗ.
2. Наличие ИЗЛ, подтвержденное КТ органов грудной клетки.

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп пациентов с системной красной волчанкой

Признаки	СКВ с ЛАГ (n=8)	СКВ, 2003 г. (n=154)	СКВ, 2023 г. (n=400)
Годы наблюдения	2008–2019	1982–2001	2013–2020
Возраст на момент включения в исследование (лет), $M \pm \sigma$	32,8 $\pm$ 7,0	41,1 $\pm$ 13,1	34,2 $\pm$ 11,5
Пол (жен.), n (%)	8 (100)	142 (92)	363 (91)
Возраст на момент начала СКВ (лет), $M \pm \sigma$	22,1 $\pm$ 8,5	25,7 $\pm$ 10,5	25,8 $\pm$ 11,0
Возраст на момент установления диагноза ЛАГ (лет), $M \pm \sigma$	32,6 $\pm$ 7,1	–	–
Длительность СКВ до момента установления ЛАГ (мес.), $M \pm \sigma$	130 $\pm$ 52	–	–
Длительность СКВ до первых симптомов ЛАГ (мес.), $M \pm \sigma$	108 $\pm$ 58	–	–
Длительность СКВ от первых симптомов до окончания исследования (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	18 [15; 24]*	15,2 $\pm$ 10,7	6 [3; 12]

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; * – $p < 0,05$

3. Наличие признаков поражения левого желудочка, связанное как с СКВ (миокардит, панкардит), так и с сердечно-сосудистой коморбидностью.

4. Наличие вено-окклюзионной болезни легких.

5. Наличие любых признаков антифосфолипидного синдрома (серологических и клинических), а также анамнестических данных о тромбозомболических осложнениях.

По результатам скрининга в исследуемую группу вошли 8 больных СКВ с ЛАГ женского пола, соответствующих критериям включения и исключения. В процессе набора пациентов выявлялись и другие варианты ЛГ: левожелудочковая, ассоциированная с поражением легких и хроническая тромбозомболическая ЛГ, – но, согласно цели исследования, они включены не были (рис. 1).

Проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность СКВ оценивалась на момент поступления в клинику с помощью индекса SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000). Оценка необратимых повреждений органов проводилась при помощи индекса повреждения (ИП) SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)/ACR. Уровень антинуклеарного фактора (АНФ) определяли методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием коммерческого набора реа-

гентов (IMMCO Diagnostics, США). Специфические аутоантитела к отдельным ядерным антигенам, включая антитела к двуспиральной ДНК, антитела к Smith- (Sm-), Ro/SSA-, La/SSB-антигенам, антифосфолипидные антитела, IgG/IgM антитела к кардиолипину, IgG/IgM антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I класса, определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов реагентов (ORGENTEC Diagnostika, Германия); определяли содержание C3- и C4-компонентов комплемента методом иммунонефелометрического анализа.

Для выявления признаков, ассоциированных с ЛАГ, в группу сравнения включены две непересекающиеся когорты пациентов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Первая – «историческая», наблюдавшаяся с 1982 по 2001 г. и обследованная в период с 1997 по 2001 г., с длительным периодом наблюдения. Пациенты соответствовали диагностическим критериям ACR 1982 г. [19], в когорту были включены пациенты (154 человека), дожившие до момента начала исследования (1997 г.); умершие в предшествующий период не учитывались. Вторая – современная, отобранная в период с 2013 по 2020 г., с небольшим сроком наблюдения; диагноз был верифицирован согласно классификационным критериям SLICC 2012 г. [20]. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Оценка внутригоспитальной частоты ЛАГ при СКВ проводилась по ежегодным статистическим отчетам ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с кодами диагноза М.32.1 и М32.8. за период с 2008 по 2017 г. (10 лет).

Статистические методы

Результаты представлены как медиана с межквартильным размахом (Me [25-й; 75-й перцентили]), а также как средняя со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$). Групповые различия сравнивались с помощью U-критерия Манна – Уитни и в таблицах сопряженности с поправкой на малые выборки. Выживаемость оценивалась по методу Каплана – Майера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено на заседании Комитета по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой № 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

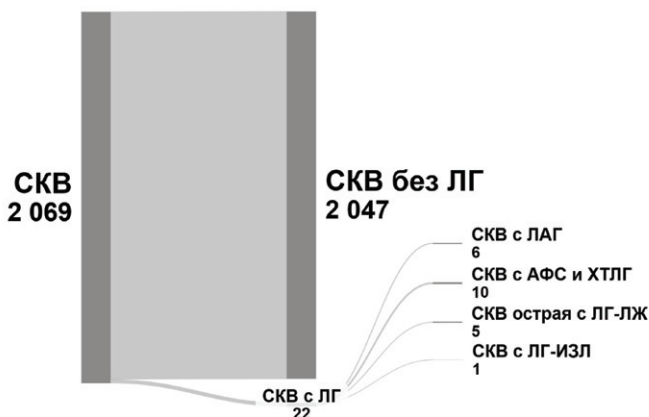


Рис. 1. Распределение пациентов по результатам скрининга и дифференциальной диагностики (Sankey – диаграмма). (СКВ – системная красная волчанка; ЛГ – легочная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; АФС – антифосфолипидный синдром; ХТЛГ – хроническая тромбозомболическая легочная гипертензия; ЛГ-ЛЖ – легочная гипертензия, обусловленная поражением левых отделов сердца)

инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний» (2015–2019 гг.).

Результаты

Медиана возраста больных СКВ с ЛАГ на момент включения в исследование (установление диагноза ЛАГ при ЧВКС) составила 30,5 [28,5; 34,5] лет, все пациенты были женского пола. У троих заболевание началось до 20 лет, у остальных – в период от 21 до 38 лет. Медиана длительности наблюдения с момента первых симптомов СКВ составила более 18 лет (от 13 до 27 лет).

Дебют заболевания у большей части больных (75%) носил хронический характер (чаще всего с артрита/артралгий) с постепенным присоединением конституциональных нарушений (лихорадка, потеря веса), кожных изменений, распространенного поражения суставов с постепенным присоединением изменений со стороны внутренних органов (табл. 2). У 2 пациенток было подострое

по началу течение с полисиндромной клинической картиной. Поражение кожи в дебюте заболевания имело место в 2 случаях. Иммунологические нарушения выявлялись у всех на начальных этапах болезни. Диагноз СКВ у пациентов с подострым течением был установлен в течение первых месяцев заболевания, с хроническим – от полугода до нескольких лет. ЛАГ не была диагностирована в дебюте заболевания ни в одном случае. Медиана длительности СКВ до момента верификации ЛАГ составила 110 [76; 134] месяцев.

Самыми частыми проявлениями у больных СКВ с ЛАГ были лихорадка, поражение кожи и артрит (табл. 2). У половины пациентов лихорадка была одним из первых проявлений заболевания. Поражение кожи у большей части пациентов (75%) выявлялось в острой фазе заболевания по типу высыпаний на скуловых областях, фотосенсибилизации и макулопапулезной сыпи. Хроническое поражение кожи в виде дискоидных очагов определялось у 3 пациентов, у 1 пациентки носило распространенный характер с торпидностью к проводимой терапии. У этой же

Таблица 2. Характеристика проявлений системной красной волчанки за весь период болезни

Признаки	СКВ с ЛАГ (n=8)	СКВ (n=154)	СКВ (n=400)
Характер течения СКВ по началу заболевания (по В.А. Насоновой)			
– острое	0	19 (12)	105 (26)
– подострое	2 (25)	60 (39)	106 (26)
– хроническое	6 (75)	75 (49)	189 (48)
Лихорадка, n (%)	6 (75)	26 (16,9)	52 (13)
Острое, активное поражение кожи	6 (75)	109 (70,8)	244 (61)
Хроническое поражение кожи	3 (38)	76 (49,4)	107 (48)
Нерубцовая алопеция	1 (13)	22 (14,3)	50 (13)
Язвы слизистых оболочек	4 (50)	50 (32,5)	132 (33)
Артрит	7 (88)	100 (69)	352 (88)
Серозит	4 (50)	83 (53,9)	155 (39)
Поражение почек	5 (63)	83 (59)	192 (48)
Нейропсихические нарушения	1 (13)	22 (14,3)	52 (15)
Гемолитическая анемия	2 (25)	30 (20,4)	40 (10)
Лейкопения	4 (50)	44 (30)	157 (39)
Тромбоцитопения	5 (63)	43 (27,9)	114 (28)
Антиядерные антитела	8 (100)	–	400 (100)
Антитела к ДНК	6 (75)	–	400 (100)
Антитела к Smith	4 (50)*	–	37 (9)
Антитела к кардиолипину	0 (0)	–	36 (24)
Низкий уровень комплемента	5 (63)	–	168 (42)
Антитела к Ro	4 (50)*	–	54 (14)
Антитела к La	3 (38)	–	26 (7)
РФ	1 (13)	–	19 (5)
АФС	0	4 (2,6)	48 (12)
СШ	2 (25)	–	44 (11)
Синдром Рейно	4 (50)*	32 (20,8)	64 (16)
SLEDAI-2K, M±σ	9,6±6,5	9,1±9,0	9,4±8,1
ИП (SLICC), M±σ	3,0±2,1*	2,5±2,2	1,6±1,2
ИП (SLICC)≥1	8 (100)*	–	223 (56)
Беременности в процессе наблюдения	1 (13)	–	38 (11)

Примечание: данные представлены как n (%), если не указано иначе; СКВ – системная красная волчанка; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; РФ – ревматоидный фактор; АФС – антифосфолипидный синдром; СШ – синдром Шергена; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; ИП – индекс повреждения; SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics; * – p<0,05

пациентки имела место нерубцовая алопеция. Язвы слизистых были отмечены в анамнезе в первые годы заболевания у половины пациентов и на момент включения в исследование не рецидивировали.

Поражение суставов в виде нестойкого артрита мелких суставов кистей в первые годы болезни имелось у 88% пациентов (табл. 2), в одном случае оно имело затяжной характер (более 10 лет) и определялось на момент включения в исследование, однако при этом отсутствовали эрозивные изменения и не определялся ревматоидный фактор.

Поражение серозных оболочек обнаружено у 50% пациентов, преимущественно в виде плеврита, в одном случае — асептического перитонита; трактовать причину выпота в перикарде не представлялось возможным.

Волчаночный гломерулонефрит в течение первых лет заболевания диагностирован у одной пациентки, у остальных он развивался в периоды обострений. У 4 больных гломерулонефрит проявлялся мочевым, у 1 пациентки — нефротическим синдромом, во всех случаях — без нарушения азотвыделительной функции почек. У 2 пациенток, в том числе у больной с нефротическим синдромом, гломерулонефрит носил рецидивирующий характер, у остальных на момент включения в исследование был в ремиссии на фоне иммуносупрессивной терапии. Нейропсихические нарушения имелись у 1 пациентки — они развились на фоне ремиссии и поддерживающей терапии в виде психоза и когнитивных расстройств.

Гематологические нарушения имелись у всех пациентов (табл. 2) в виде лейкопении (у 50%) и тромбоцитопении (у 64%). У 2 (25%) пациентов имела место Кумбс-позитивная анемия.

Поражение легких, миокарда и клапанов сердца у представляемых пациентов отсутствовало в соответствии с критериями включения/исключения.

Иммунологические нарушения отмечены у всех включенных в исследование пациентов (табл. 2), АНФ выявлялся в 100% случаев. Чаще всего выявлялись антитела к ДНК, реже — к Sm- и Ro-антигенам, антитела к La-ан-

тигену обнаруживались в 38% случаев. Низкое содержание комплемента (С3- и С4-компоненты) определялось у 5 пациентов. Антифосфолипидные антитела в изучаемой группе пациентов не выявлялись — это определено критериями исключения.

Помимо вышеперечисленных классических признаков, у половины пациентов с СКВ выявлялись синдром Рейно (без изменений капилляроскопической картины) и у двух — синдром Шегрена.

У большинства пациентов имела место умеренная активность заболевания по SLEDAI-2K.

В процессе наблюдения у 1 пациентки имела место беременность, закончившаяся в срок кесаревым сечением, у троих отмечались беременности после установления диагноза СКВ, но до появления симптомов ЛАГ.

При сопоставлении анализируемых когорт максимальная длительность заболевания отмечена в группе СКВ с ЛАГ, незначительные различия имелись с группой СКВ, обследованных в 1997–2001 гг. и существенные — с современной когортой (табл. 1).

Обращает внимание, что единственным клиническим проявлением, ассоциированным с ЛАГ, по нашим данным, явился синдром Рейно без изменений при капилляроскопии. Из иммунологических маркеров более характерными для СКВ с ЛАГ были антитела к Sm- и Ro-антигенам. Вызывает интерес отсутствие различий по активности заболевания, несмотря на разную длительность его течения.

При оценке терапии анализировались, что логично, данные современных когорт: продолжительность приема ГК была статистически значимо больше в изучаемой группе, других различий обнаружено не было (табл. 3).

В исследуемой группе закономерен более высокий ИП, а также количество пациентов с хотя бы одним необратимым повреждением органов, учитывая, что ЛГ является одним из его вариантов. Другими наиболее частыми компонентами ИП были катаракта, поражение костно-мышечной системы, а также ранняя аменорея (табл. 4).

Таблица 3. Терапия системной красной волчанки, применяемая в реальной клинической практике

Признаки	СКВ с ЛАГ (n=8)	СКВ (n=154)	СКВ (n=400)
Длительность терапии ГК (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	202 [135; 242]*	—	48 [18; 106]
Длительность терапии ГК до развития ЛАГ (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	83 [57; 132]	—	—
Максимальная доза ГК до развития ЛАГ (мг), Ме [25-й; 75-й перцентили]	40 [28; 60]	—	—
Среднесуточная доза ГК на момент диагностики ЛАГ (мг), Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [10; 10]	—	—
ЦФ, n (%)	6 (75)	106 (68,8)	92 (23)
Кумулятивная доза ЦФ, мг	16900±14100*	—	7720±5856
АЗА, n (%)	2 (25)	36 (23,4)	52 (13)
ММФ, n (%)	4 (50)	—	72 (18)
МТ, n (%)	1 (15)	—	56 (14)
Гидроксихлорохин, n (%)	8 (100)	91 (59,1)	268 (67)
Ритуксимаб, n (%)	3 (38)	—	136 (34)
Белимумаб, n (%)	0	—	24 (6)

Примечание: СКВ — системная красная волчанка; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ГК — глюкокортикоиды; ЦФ — циклофосфан; АЗА — азатиоприн; ММФ — микрофенолата мофетил; МТ — метотрексат; * — $p < 0,05$

Таблица 4. Сравнительная характеристика необратимых повреждений органов в исследуемых группах пациентов с системной красной волчанкой, n (%)

Система органов	СКВ с ЛАГ (n=8)	СКВ (n=154)	СКВ (n=400)
Орган зрения			
– катаракта	5 (63)	36 (23)	109 (27)
– изменения сетчатки	1 (13)	18 (12)	35 (9)
Нервная система			
– когнитивные нарушения	1 (13)	35 (23)	20 (5)
– судороги	0	4 (3)	8 (2)
– инсульты	0	1 (0,5)	12 (3)
– полинейропатия	1 (13)	19 (12)	6 (2)
Почки			
– клубочковая фильтрация <50 мл/мин или	0	4 (3)	11 (2)
– конечная стадия почечного заболевания	0	1 (0,5)	1 (0,2)
Легкие			
– легочная гипертензия	8 (100)	7 (4,5)	9 (2)
– легочный фиброз	0	6 (4)	14 (4)
– плевральный фиброз (рентгенологически)	0	8 (5)	5 (1)
Сердечно-сосудистая система			
– стенокардия	0	7 (5)	15 (4)
– инфаркт миокарда	0	4 (3)	6 (2)
– кардиомиопатия	0	9 (6)	10 (3)
– поражение клапанов сердца	0	25 (16)	36 (9)
Периферические сосуды			
– венозные тромбозы	1 (13)	5 (3)	48 (12)
Костно-мышечная система			
– мышечная атрофия или слабость	0	39 (25)	0
– артропатия Жаку	0	13 (8)	36 (9)
– осложненный остеопороз	2 (25)	11 (7)	23 (6)
– аваскулярный некроз	2 (25)	26 (17)	37 (9)
Кожа			
– рубцовая хроническая алопеция	1 (13)	5 (3)	2 (0,5)
– обширное рубцевание или	0	5 (3)	2 (0,5)
– изъязвление кожи	0	4 (3)	0
Сахарный диабет	0	4 (3)	16 (4)
Онкологические заболевания	0	2 (1)	7 (2)
Ранняя аменорея	2 (25)	9 (6)	16 (4)

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

Медиана наблюдения с момента постановки диагноза ЛАГ составила 93 [75; 112] месяца. Было проведено сравнение выживаемости больных СКВ с ЛАГ и «исторической» когорты пациентов с учетом большой длительности наблюдения обеих (рис. 2). В группе СКВ с ЛАГ 1- и 7-летняя выживаемость составила 100% и 83%, в исторической когорте – 99,4% и 99,4% соответственно. Различий между группами обнаружено не было.

Для оценки внутригоспитальной частоты ЛАГ при СКВ проанализированы ежегодные статистические отчеты ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, оценивались выписанные пациенты с кодами диагноза М.32.1 и М32.8 за период с 2008 по 2017 г. (10 лет). По данным кодам диагноза было выписано 2068 больных без учета повторных госпитализаций.

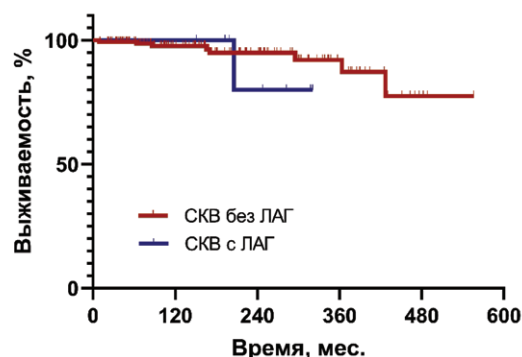


Рис. 2. Выживаемость больных системной красной волчанкой (СКВ) с и без легочной артериальной гипертензии (ЛАГ)

Таблица 4. Частота легочной артериальной гипертензии среди пациентов с системной красной волчанкой, госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за период с 2008 по 2017 г.

Параметры	Значения
Всего госпитализировано, <i>n</i>	2068
Пациенты с ЛАГ, <i>n</i> (%)	6 (0,29)
Пациенты, наблюдавшиеся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой до развития ЛАГ, <i>n</i> (%)	5 (0,24)

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

С подтвержденной при ЧВКС ЛАГ за это время выписано шестеро пациентов. Таким образом, внутригоспитальная частота ЛАГ при СКВ составляет 0,29% (табл. 4).

В большинстве случаев ЛАГ развилась в период наблюдения пациентов в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Обсуждение

Это первое российское исследование с проведенным сравнительным анализом собственной группы больных СКВ с ЛАГ и двух непересекающихся когорт с СКВ, наблюдаемых в разные годы – исторической и современной. Историческая когорта привлекла внимание в связи с наличием большого периода наблюдения, а в нашей группе были только пациенты с длительным течением болезни, поскольку в современной российской периодике отсутствуют сообщения об исследованиях пациентов с длительно текущей СКВ и, что самое главное, с подробным описанием признаков СКВ, соответствующим нашим запросам. Другая причина – это доступность первичных данных, поскольку работа выполнялась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и имелась возможность получить дополнительные, неопубликованные сведения.

В настоящее исследование включено 8 больных СКВ с ЛАГ, однако необходимость анализа и представления полученных данных обусловлена увеличивающимся количеством публикаций по этой теме [12, 21–24] и инициативой ERN ReCONNET [15, 16], что, конечно же, может быть взаимосвязано. В большинстве публикуемых работ целевая группа такая же небольшая (от 7 до 51 больного), несмотря на ее выделение в национальных регистрах или в многоцентровых исследованиях [12, 24].

ЛАГ – это редкое проявление СКВ; при анализе опубликованных результатов исследований создается впечатление о еще более редкой ее распространенности, поскольку очевидно отсутствие разделения в большинстве из них различных по этиологии вариантов ЛГ при СКВ – в первую очередь хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, связанной с антифосфолипидным синдромом и являющейся прогностически неблагоприятным проявлением. Создается впечатление, что снижение выживаемости в большинстве подобных групп связано в первую очередь с этим фенотипом ЛГ, имеющим патогенетические отличия [25].

Второй вариант, поддерживающий мнимый «иммуновоспалительный» характер «ЛАГ» при СКВ, – это левожелудочковая ЛГ, развивающаяся у пациентов с острым вариантом заболевания, при котором чаще всего имеет место сочетание воспалительного поражения эндо-, мио- и перикарда (так называемого «кардита») и волча-

ночного гломерулонефрита с почечной недостаточностью или без нее [26]. При своевременном назначении иммуносупрессивных препаратов возможна модификация течения заболевания вплоть до обратного развития ЛГ (нормализации давления в легочной артерии) [27], однако прогноз у таких пациентов чаще всего неблагоприятный. Такой вариант ЛГ, кстати, может быть расценен как «ЛАГ в дебюте СКВ» или «ЛАГ, отвечающая на иммуносупрессивную терапию».

Комбинация этих трех вариантов, на наш взгляд, создает разнородную клиническую картину, отражается на иммунологических особенностях, частоте ЛАГ при СКВ и оказывает существенное влияние на выживаемость. В нашем исследовании пациенты с поражением сердца, легких и с признаками антифосфолипидного синдрома исключались из обработки данных, что уменьшило группу СКВ с ЛГ приблизительно в 2,5 раза.

Сравнительная оценка выживаемости была проведена на когорте пациентов с большой длительностью наблюдения, из которой исключались случаи летальных исходов на ранних этапах заболевания. Это позволило избежать смещения выборки, обусловленного искусственным объединением пациентов с ЛАГ и почти одинаково большой длительностью течения до развития первых симптомов ЛАГ – от 76 до 134 месяцев. Нужно отметить, что в настоящее время сердечно-сосудистые заболевания и рак (как и в популяции) являются основными причинами смерти больных СКВ, что обусловлено существенными результатами применения высокоэффективной лекарственной терапии [28].

Привлечение современной когорты, в которой подробно представлены клинические, лабораторные данные, уточнены поражения висцеральных органов и достаточное количество наблюдений ($n=400$), позволило провести сопоставление клинических данных и выделить особенности проявлений СКВ, ассоциированной с ЛАГ. Два выделенных фактора – синдром Рейно и антитела к Ro – соотносятся с результатами других исследований [12, 21–24]. Антитела к Sm, возможно, связаны с большой частотой гломерулонефрита в группе ССД с ЛАГ, тем не менее, на это стоит обратить внимание, поскольку этот маркер высокоспецифичен для СКВ.

В вопросе внутригоспитальной частоты ЛАГ мы не претендовали на попытку провести эпидемиологическое исследование – этот вопрос в большей степени имел локальное и прикладное значение. Широко известна низкая встречаемость ЛАГ при СКВ; это позволило в современных клинических рекомендациях сделать заключение о том, что «ЛГ, и особенно ЛАГ, не являются серьезной клинической проблемой у пациентов с СКВ, скрининговые эхокардиограммы у пациентов с бессимптомной волчанкой без клинического подозрения на ЛГ не рекомендуются». Учитывая низкую распространенность, Европейское общество кардиологов и Европейское респираторное общество не рекомендуют систематический скрининг на ЛАГ у пациентов с СКВ [29]. Полученная нами частота в 3 промилле, как уже представлялось выше, также обусловлена сужением анализируемой группы с исключением других вариантов ЛГ. А отсутствие рекомендации по скринингу и кажущаяся его бесполезность нивелируются обязательной ежегодной эхокардиографией для исключения перикардита и клапанной патологии [30].

Инициативой ERN ReCONNET ЛАГ и миокардит были представлены как очень редкие проявления при СКВ; тем не менее, они все еще связаны с потенциально летальным исходом без своевременно назначенной специфической лекарственной терапии [16]. Таким образом, раннее распознавание и лечение ЛАГ имеют решающее значение.

Первым шагом к лучшему лечению этих редких состояний является точное знание их частоты и клинической картины, что привело к созданию ERN ReCONNET проекта под названием «редкое внутри редкого», направленного на продвижение исследований и распространение знаний о редких и сложных заболеваниях соединительной ткани.

Мы надеемся, что наши результаты внесут свою лепту в это общее благородное дело, направленное на предотвращение прогрессирования и улучшение прогноза СКВ в целом.

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

1. 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
2. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: Identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010;138(6):1383-1394. doi: 10.1378/chest.10-0260
3. 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
4. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2110-2121. doi: 10.1056/NEJMr1100359
5. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
6. Norman RA. The history of lupus erythematosus and discoid lupus: From Hippocrates to the present. *Lupus Open Access*. 2016;1(1):102. doi: 10.35248/2684-1630.16.1.102
7. Lv TT, Wang P, Guan SY, Li HM, Li XM, Wang B, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2018;187(3):723-730. doi: 10.1007/s11845-017-1727-4
8. Yang X, Mardekian J, Sanders KN, Mychaskiw MA, Thomas J. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: A systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1519-1531.
9. Pan TL, Thumboo J, Boey ML. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9:338-342.
10. Pérez-Peñate GM, Rúa-Figueroa I, Juliá-Serdá G, León-Marro F, García-Quintana A, Ortega-Trujillo JR, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: Prevalence and predictors. *J Rheumatol*. 2016;43(2):323-329. doi: 10.3899/jrheum.150451
11. Ruiz-Irastorza G, Garmendia M, Villar I, Egurbide MV, Aguirre C. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: Prevalence, predictors and diagnostic strategy. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):410-415. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.010
12. Marasco E, Düsing C, Keymel S, Bortoluzzi A, Bracaglia C, Canuet M, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: Identification of risk factors and haemodynamics characteristics in a multicentre retrospective cohort. *Lupus Sci Med*. 2025;12(1):e001471. doi: 10.1136/lupus-2024-001471
13. Lian F, Chen D, Wang Y, Ye Y, Wang X, Zhan Z, et al. Clinical features and independent predictors of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2012;32(6):1727-1731. doi: 10.1007/s00296-011-1880-4
14. Kasparian A, Floros A, Gialafos E, Kanakis M, Tassiopoulos S, Kafasi N, et al. Raynaud's phenomenon is correlated with elevated systolic pulmonary arterial pressure in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(7):505-508. doi: 10.1177/0961203307080629
15. Tani C, Elefante E, Arnaud L, Barreira SC, Bulina I, Cavagna L, et al. Rare clinical manifestations in systemic lupus erythematosus: A review on frequency and clinical presentation. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(Suppl 134(5)):93-102. doi: 10.55563/clinexprheumatol/jrz47c
16. Arnaud L, Ruiz-Irastorza G, Aranow C, Bernatsky S, Dall'Era M, Adelowo O, et al.; European Reference Network on Rare and Complex Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases; Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics group; European Lupus Society rare systemic lupus erythematosus taskforce member panel. ERN ReCONNET-SLICC-SLEuro expert consensus on the therapeutic management of rare systemic lupus erythematosus manifestations. *Lancet Rheumatol*. 2025;7(7):e505-e518. doi: 10.1016/S2665-9913(25)00063-3
17. Чазова ИЕ, Авдеев СН, Арутюнов ГП, Волков АВ, Мартынюк ТВ, Наконечников СН, и др. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6(6 S2):1-20. [Chazova IE, Avdeev SN, Arutyunov GP, Volkov AV, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Russian recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(6 S2):1-20 (In Russ.)].
18. 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, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskiei arkhiv*. 2014;86(9):4-23 (In Russ.)].
19. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
20. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-1277. doi: 10.1002/art.1780251101
21. Asif S, Rasheed A, Mahmud TE, Asghar A. Frequency and predictors of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus. *Pak J Med Sci*. 2019;35(1):86-89. doi: 10.12669/pjms.35.1.405
22. Atsumi T, Bae SC, Gu H, Huang WN, Li M, Nikpour M, et al. Risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic