

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

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

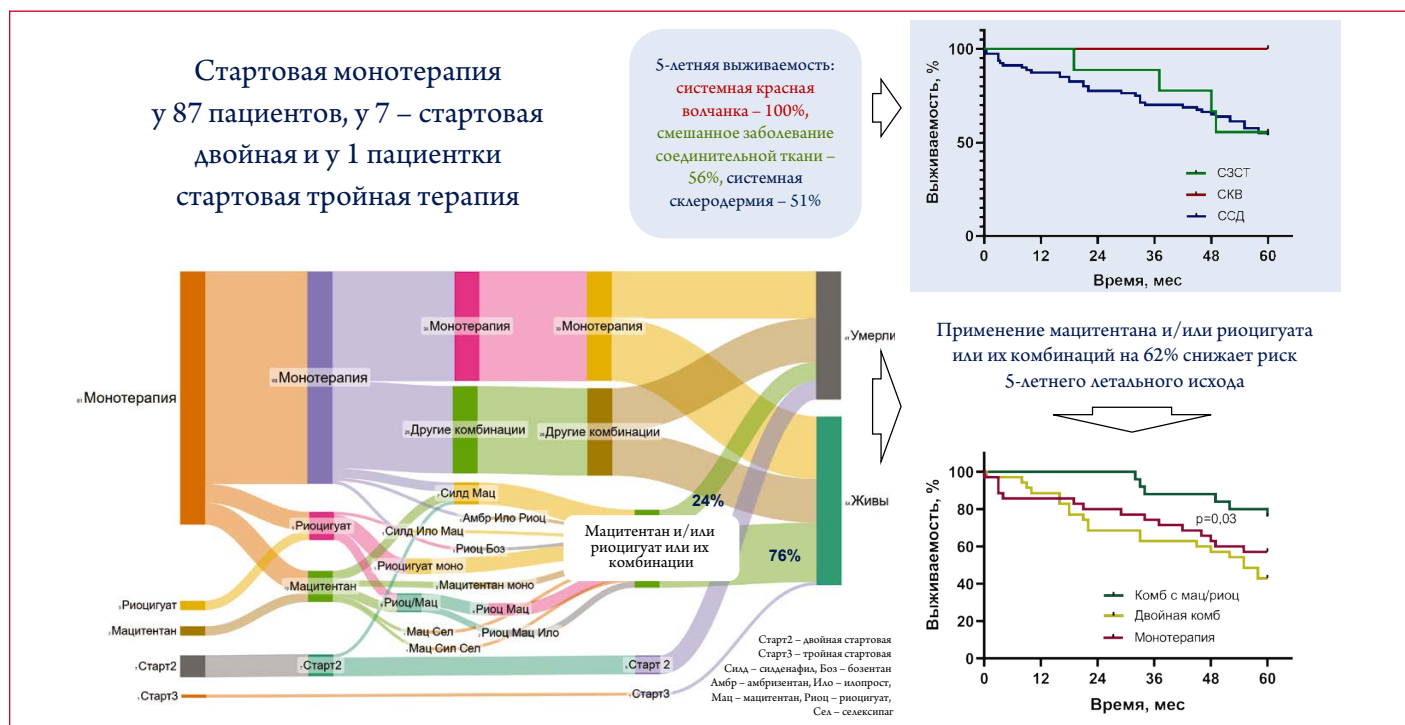
Цель	Анализ выживаемости и влияние на нее этиологии, факторов неблагоприятного прогноза и терапии пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ЛАГ-ИВРЗ).
Материал и методы	В исследование включено 95 пациентов: 76 – с системной склеродермией (ССД), 9 – со смешанным заболеванием соединительной ткани (СЗСТ), 8 – с системной красной волчанкой (СКВ), по одному – с ревматоидным артритом и болезнью Шегрена с диагностированной легочной артериальной гипертензией. Всем пациентам назначалась ЛАГ-специфическая терапия, на фоне приема которой пациенты наблюдались не менее 5 лет. Конечная точка исследования – смерть от всех причин.
Результаты	За 5-летний период наблюдения умерли 37 пациентов с ЛАГ-ССД и 4 с ЛАГ-СЗСТ (43%). Летальных исходов при ЛАГ-СКВ не было. 1, 2, 3 и 5-летняя выживаемости в общей группе пациентов составили 91%, 80%, 73% и 57% соответственно. У пациентов с ЛАГ-ССД 1-, 2-, 3- и 5-летняя выживаемости были хуже, чем при ЛАГ-СЗСТ – 88%, 76%, 68%, 51% и 100%, 89%, 89%, 56% соответственно. В качестве факторов, ассоциированных с летальностью, определялись возраст, пол, функциональный класс, дистанция теста 6-минутной ходьбы, давление в правом предсердии, сердечный выброс, легочное сосудистое сопротивление, уровни биомаркеров (мочевой кислоты и N-концевой пропептид натрийуретического гормона). Обнаружено, что применение мацитентана и/или риоцигуата, в виде монотерапии или комбинации с другим ЛАГ-специфическим препаратом, статистически значимо снижало 5-летний риск наступления летального исхода (ОР 0,38 (0,16; 0,89), $p=0,027$).
Заключение	Выживаемость пациентов с ЛАГ-ИВРЗ 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; иммуновоспалительные ревматические заболевания; системная склеродермия; выживаемость
Для цитирования	Volkov A.V., Yudkina N.N., Nasonov E.L. Long-Term Prospective Observation Study of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Connective Tissue Diseases. <i>Kardiologiia</i> . 2025;65(4):23–30. [Russian: Волков А.В., Юдкина Н.Н., Насонов Е.Л. Длительное проспективное наблюдение пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. <i>Кардиология</i> . 2025;65(4):23–30].
Автор для переписки	Волков Александр Витальевич. E-mail: sandyvilk@yahoo.com

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – это редкое, но характерное проявление иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), таких как системная склеродермия (ССД), системная красная волчанка (СКВ), смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), гораздо реже ревматоидный артрит (РА), дерматомиозит (ДМ) и синдром Шегрена (СШ) [1,2]. ИВРЗ представляют собой сложную и гетерогенную группу системных аутоиммунных болезней, характеризующихся нарушением регуляции врожденной и адаптивной иммунных систем, что проявляется широким спектром клинических симптомов (поражением кожи, суста-

вов, мышц, сосудов, сердца и т.д.) [2]. До 2018 года ЛГ диагностировалась при среднем давлении в легочной артерии (СрДЛА) ≥ 25 мм рт. ст., измеренном при чрезвешной катетеризации сердца (ЧВКС) [3]. Исключение наиболее распространенных причин ЛГ [интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)] у больных ИВРЗ позволяет установить диагноз ЛАГ.

ССД, как самая частая причина ЛАГ-ИВРЗ, представляет собой уникальное состояние как с позиций особенностей ЛАГ, так и самой ССД. По данным мета-анализа общая распространенность ЛАГ среди пациентов с ССД

Центральная иллюстрация. Длительное проспективное наблюдение пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями



составляет 6,4%, а общая заболеваемость 18,2 случая на 1000 человеко-лет [4]. Прогноз ЛАГ-ССД неблагоприятный, в ранних исследованиях имеются данные о 30% 3-летней выживаемости при естественном течении, медиана выживания едва превышала 2,5 года [5, 6].

Значительное влияние на течение болезни оказала разработанная в последние десятилетия терапия, нацеленная на эндотелиальную дисфункцию, как наиболее полно изученное звено патогенеза [7, 8]. Специфическая терапия ЛАГ включает в себя препараты 1-го поколения – аналоги простагличина – препараты преимущественно для парентерального введения (в нашей стране зарегистрирован лишь ингаляционный илопрост), антагонисты рецепторов эндотелина-1 – АРЭ (бозентан, амбризентан), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 – иФДЭ5 (силденафил, тадалафил), которые в непродолжительных РКИ (12–16 недель) показали краткосрочный эффект в виде улучшения переносимости физических нагрузок и качества жизни [9–12]. К препаратам 2-го поколения, зарегистрированным после 2010 г., относят тканеспецифичный антагонист рецепторов эндотелина мацитентан, пероральный селективный агонист простагличинового рецепторов селексипаг, а также стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат, оказавшим влияние на прогрессирование заболевания и/или смертность [13–15].

Более надежные данные о выживаемости были получены из регистров ЛАГ, включающих ИВРЗ [16–19]. Пациенты, лечившиеся в течение последних 10 лет, имели лучшую выживаемость, чем те, кто лечился раньше (3-летняя выживаемость 73% против 65%) [17]. Показатели

были хуже при ССД по сравнению с СКВ и СЗСТ. В недавно опубликованном анализе европейского регистра COMPERA продолжительность жизни через 1, 3 и 5 лет составила 85%, 59% и 42% для ЛАГ-ССД, 97%, 77% и 61% для ЛАГ-СКВ и 97%, 70% и 59% для ЛАГ-СЗСТ [20]. Таким образом, несмотря на достижения, прогноз у пациентов с ЛАГ-ИВРЗ останется неблагоприятным, что актуализирует эту проблему.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является анализ выживаемости и влияние на нее этиологии, факторов неблагоприятного прогноза и терапии пациентов с ЛАГ-ИВРЗ.

Материал и методы

В исследование включены 95 больных, госпитализированных и длительно наблюдавшихся в НИИ ревматологии в 2009–2019 годах, обязательным условием включения была проведенная в этом НИИ ЧВКС. Другим критерием включения пациентов была доступность ЛАГ-специфической терапии, пациенты, не принимающие препараты или прервавшие их прием, в исследование не включались. ЛАГ была диагностирована у 76 (80%) пациентов с ССД, у 8 (8%) – с СКВ, у 9 (10%) – с СЗСТ и по одному пациенту (1%) – с РА и СШ. Диагностика ЛАГ осуществлялась в соответствии с текущими на момент установления диагноза Российскими рекомендациями [21, 22].

Поскольку работа начиналась до 2018 года, диагноз ЛАГ устанавливался при СрДЛА ≥ 25 мм рт. ст., давлении

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	ЛАГ-ССД (n = 76)	ЛАГ-СКВ (n = 8)	ЛАГ-СЗСТ (n = 9)	p
Возраст, лет	54 (47; 61)	31 (29; 35)	28 (27; 35)	0,0001
Пол, м/ж	7/69	0/8	1/8	0,65
Общая длительность заболевания, мес.	151 (78; 258)	127 (109; 154)	63 (38; 127)	0,02
Время до первых симптомов ЛАГ, мес.	114 (47; 237)	99 (76; 123)	55 (26; 106)	0,215
ФК, n (%):				
I	3 (4)	-	-	0,461
II	19 (25)	3 (37)	5 (55)	
III	39 (51)	5 (63)	3 (34)	
IV	15 (20)	-	1 (11)	
Признаки ХСН на момент диагностики ЛАГ, n (%)	60 (79)	6 (75)	4 (67)	1,00
6МТХ, м	357 (231; 405)	457 (356; 526)	436 (350; 459)	0,01
Одышка по Боргу	4 (3; 6)	3 (2; 4)	3 (3; 5)	0,349
Мочевая кислота, мкмоль/л	466 (355; 577)	335 (276; 457)	411 (350; 431)	0,03
NT-proBNP, пг/мл	1998 (597; 4535)	585 (443; 1120)	382 (265; 1099)	0,02
ДПП, мм рт. ст.	7 (4; 11)	7 (3; 8)	3 (1; 5)	0,06
СрДЛА, мм рт. ст.	51 (45; 56)	50 (45; 59)	40 (36; 62)	0,721
ДЗЛА, мм рт. ст.	8 (6; 12)	6 (4; 7)	8 (4; 9)	0,04
СВ, л/мин	4,3 (3,5; 5,4)	4,8 (3,2; 5,4)	4,5 (4,4; 5,3)	0,494
ЛСС, ед. Вуда	10 (7,1; 12,6)	10,8 (9,1; 11,4)	7,4 (5,3; 12,2)	0,314
ДСЛ, % должного	43,8 (32,4; 55,9)	58,6 (50,5; 63,9)	50,0 (38,8; 62,8)	0,03
ФЖЕЛ/ДСЛ	2,06 (1,63; 2,84)	1,56 (1,41; 1,7)	1,96 (1,53; 2,32)	0,001
Перикардальный выпот, %	86	38	67	0,137
ППП, см ²	23,9 (19,9; 31,1)	19,2 (17,4; 21,0)	18,9 (17,5; 22,0)	0,02

ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, 6МТХ – 6-минутный тест ходьбы, NT-proBNP – N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида, ДПП – давление в правом предсердии, СрДЛА – среднее давление в легочной артерии, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, СВ – сердечный выброс, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ДСЛ – диффузионная способность легких, ФЖЕЛ/ДСЛ – отношение форсированной жизненной емкости легких к диффузионной способности легких, ППП – площадь правого предсердия. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме (Q1; Q3).

Таблица 2. Терапия пациентов ЛАГ-ИВРЗ, включенных в исследование

Параметры	ЛАГ-ССД (n = 76)	ЛАГ-СКВ (n = 8)	ЛАГ-СЗСТ (n = 9)	p
Вариант терапии ЛАГ, n (%):				
Монотерапия	28 (37)	5 (62)	7 (78)	0,01
Последовательная двойная	26 (34)	3 (38)	2 (22)	
Последовательная тройная	13 (18)	-	-	
Стартовая двойная	8 (10)	-	-	
Стартовая тройная	1 (1)	-	-	
Переключение, n (%)				
силденафил → риоцигуат	4 (5)	1 (12)	-	н.д.
бозентан → мацитентан	6 (8)	-	1 (11)	
амбризентан → бозентан	1 (1)	1 (12)	-	
бозентан → амбризентан	5 (7)	-	-	
Иммуносупрессивная терапия, n (%)	31 (41)	8 (100)	9 (100)	0,01

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ССД – системная склеродермия, СКВ – системная красная волчанка, СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани. Результаты представлены в виде n (%).

Рисунок 2. Выживаемость пациентов с ЛАГ-ИВРЗ в зависимости от этиологии

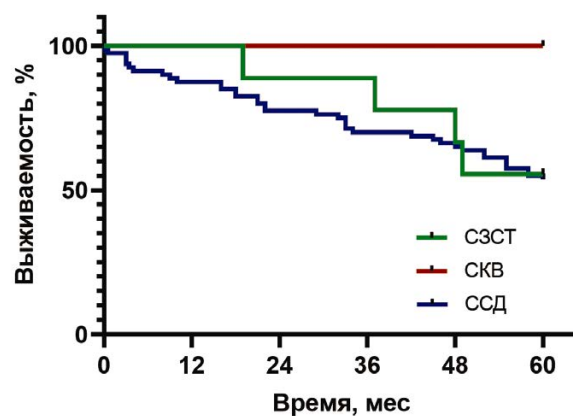


Рисунок 3. Выживаемость пациентов с ЛАГ-ИВРЗ в зависимости от варианта терапии

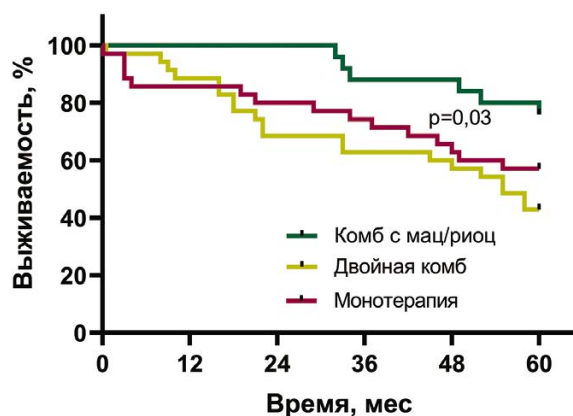


Таблица 3. Факторы, ассоциированные с общей 5-летней смертностью в однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса

Факторы	ОР (95% ДИ)	p
Возраст на момент включения, лет	1,05 (1,02; 1,07)	0,0004
Мужской пол, n	2,86 (1,19; 6,83)	0,018
Длительность с первых симптомов ЛАГ, мес.	1,02 (0,98; 1,04)	0,283
Функциональный класс	2,32 (1,48; 3,65)	0,0002
6МТХ, каждые 50 метров	0,83 (0,75; 0,91)	0,0001
Индекс Борга	1,28 (1,12; 1,46)	0,0002
ДПП, мм рт.ст.	1,09 (1,03; 1,15)	0,002
СрДЛА, мм рт.ст.	1,01 (0,98; 1,04)	0,544
ДЗЛА, мм рт.ст.	1,05 (0,98; 1,13)	0,152
СВ, л/мин	0,61 (0,46; 0,82)	0,0008
ЛСС, ед. Вуда	1,07 (1,01; 1,12)	0,014
ДСЛ, % должного	0,96 (0,93; 0,98)	0,00009
ФЖЕЛ/ДСЛ	1,90 (1,43; 2,53)	0,00001
Log10 NT-proBNP	3,39 (1,87; 6,17)	0,00006
Последовательная комбинированная терапия в сравнении с монотерапией	0,98 (0,49; 1,92)	0,487
ЛАГ-специфическая терапия, включающая мацитентан и/или риоцигуат	0,38 (0,16; 0,89)	0,027
Иммуносупрессивная терапия	0,70 (0,35; 1,39)	0,308
СКВ в сравнении с СЗСТ в сравнении с ССД	0,40 (0,18; 0,90)	0,027

6МТХ – 6 минутный тест ходьбы, ДПП – давление в правом предсердии, СрДЛА – среднее давление в легочной артерии, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, СВ – сердечный выброс, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ДСЛ – диффузионная способность легких, ФЖЕЛ/ДСЛ – отношение форсированной жизненной емкости легких к диффузионной способности легких, NT-proBNP – N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида.

да и Комитета по этике при ФГБУ НИИР РАМН протокол № 5 от 09 февраля 2012 года. Все участники исследования подписали информированные согласия.

Результаты

Пациенты с ЛАГ-ССД на момент диагностики были значительно старше, чем с СКВ и СЗСТ. Медиана длительности системного заболевания до появления первых симптомов ЛАГ также различалась, при СЗСТ она была короче. ФК на момент постановки диагноза был сопоставим, выявлена тенденция к его увеличению при ССД за счет пациентов с IV ФК. Признаки ХСН на момент диагностики ЛАГ выявлялись у большинства пациентов, различий не выявлено. Дистанция 6МТХ была меньше при ССД. При исследовании уровня биомаркеров обращено внимание на статистически значимо более высокий их уровень у пациентов с ССД (табл. 1).

Среди гемодинамических параметров статистически значимые различия имелись только по величине давления в правом предсердии (ДПП): у пациентов с ССД и СЗСТ оно было выше. Имелась тенденция к увеличению ДЗЛА при ССД и СКВ. ЛСС было практически одинаковым в группах ССД и СКВ (10 и 10,8 единиц Вуда), при СЗСТ – несколько ниже (7,4 ед. Вуда). ДСЛ была значительно снижена как при ССД, так и при СЗСТ, при СКВ показатель был выше. По аналогии, самым высоким отношение ФЖЕЛ/ДСЛ было при ССД, затем при СЗСТ и СКВ (табл. 1).

На момент окончания исследования менее половины пациентов принимали монотерапию, 41% пациентов лечились двойной и 15% – тройной комбинацией ЛАГ-специфических препаратов (табл. 2). У пациентов с СКВ и СЗСТ превалировала монотерапия. За время наблюдения у 20% пациентов произведено «переключение» терапии как по медицинским, так и по немедицинским показаниям. Помимо ЛАГ-специфической, пациенты по показаниям принимали иммуносупрессивную терапию (табл. 2).

За 5-летний период наблюдения умерло 37 пациентов с ЛАГ-ССД и 4 – с ЛАГ-СЗСТ. Летальных исходов при ЛАГ-СКВ не было. 1, 2, 3 и 5-летняя выживаемость в общей группе пациентов составила 91%, 80%, 73% и 57% соответственно. Выживаемость (1-, 2-, 3- и 5-летняя) у пациентов с ЛАГ-ССД составила 88%, 76%, 68% и 51%, для пациентов с ЛАГ-СЗСТ – 100%, 89%, 89% и 56% соответственно (рис. 2). Различия выживаемости были значимыми ($p=0,049$).

В модели пропорциональных рисков Кокса эта закономерность подтверждается снижением риска 5-летней смерти пациентов с СКВ в сравнении с СЗСТ и ССД на 60% (табл. 3). Также из таблицы 3 видно, что в качестве факторов, ассоциированных с летальностью, определялись классические. Из немодифицируемых факторов большую роль в прогнозировании выживаемости играли пол и возраст.

Проанализировано влияние различных вариантов терапии на выживаемость. Оказалось, что последовательная комбинированная терапия не имела преимуществ перед монотерапией. Также не влияла на выживаемость используемая у части пациентов иммуносупрессивная терапия. При дополнительном анализе обнаружилось, что применение препаратов 2-го поколения – риоцигуата и мацитентана в монотерапии или в комбинации между собой или другими ЛАГ-специфическими препаратами на 62% снижало риск наступления летального исхода ($p=0,027$) по сравнению с группами моно- и последовательной комбинированной терапии (табл. 3).

Проведенный анализ Каплан–Майера также показал положительное влияние использования мацитентана

на и/или риоцигуата на прогноз пациентов с ЛАГ-ИВРЗ. Выживаемость (1-, 2-, 3- и 5-летняя) составила 83%, 77%, 74% и 57% для пациентов на монотерапии, 91%, 68%, 62% и 43% на комбинированной двойной терапии и 100%, 100%, 88% и 76% для пациентов, получавших мацитентан и/или риоцигуат в монотерапии или в комбинации с другими препаратами, различия были статистически значимыми (рис. 3).

Обсуждение

Наше исследование основано на самой большой в РФ по количеству и длительности наблюдения популяции пациентов с ИВРЗ, ассоциированными с ЛАГ. Мы столкнулись с определенными трудностями, связанными как с редкостью ИВРЗ, так и с крайне низкой встречаемостью ЛАГ при СКВ и СЗСТ. Тем не менее появление зарубежных публикаций с оценкой выживаемости побудило нас завершить работу.

Непрерывное пятилетнее проспективное наблюдательное исследование продемонстрировало худшую выживаемость у пациентов с ССД и СЗСТ по сравнению с СКВ. Дистанция 6МТХ, биомаркеры (МК и NT-proBNP), ДПП, ДСА, ППП статистически значимо различались в исследуемых группах. Интересно, что гемодинамические показатели, кроме ДПП, в группах пациентов с ССД и СКВ парадоксально сходны, а прогноз существенно различался. Подобные тенденции прослеживаются в результатах, представленных в периодике зарубежных исследований [18, 23]. При сравнении исходных характеристик, очевидно, что пациенты с ССД были старше, среди них было больше мужчин, при этом они чаще получали комбинированную терапию.

Оптимальная терапия ЛАГ-ИВРЗ, увеличивающая продолжительность жизни, остается неопределенной, текущие рекомендации основаны на общих подходах ко всей группе ЛАГ. Нужно отметить, что всего несколько исследований рассматривали смертность от всех причин в ряду конечных точек, обычно для доказательства эффективности использовались «суррогатные» маркеры или комбинированные конечные точки.

Анализ «ревматологической» подгруппы исследования AMBITION (амбризентан и тадалафил у пациентов с ЛАГ) выявил лучший ответ на эту комбинацию, определяемый по увеличению времени до клинического события неудачи (ОР 0,43 (0,24–0,77) для всех ИВРЗ. При этом отмечена тенденция к снижению летальности (за 24 недели умерло 5,6% в сравнении с 10,6% – в группе плацебо), хотя различия не были достоверны [24]. К сожалению, тадалафил был зарегистрирован в РФ недавно и использовать эту комбинацию не представлялось возможным.

В исследовании GRIPHON из 334 пациентов с ЛАГ-ИВРЗ 167 получали плацебо и 167 – селексилаг. Продолжительность составила 62,0 и 67,1 недели соответственно. Селексилаг задержал прогрессирование заболевания на 41% (ОР 0,59 (0,41–0,85), но в то же время 34 пациента в группе плацебо и 33 – в группе селексилага умерли, что указывает на отсутствие влияния на выживаемость [14].

Анализ подгрупп ЛАГ-ИВРЗ (n = 224) в исследовании SERAPHIN показал клиническую пользу мацитентана, снижая прогрессирование заболевания и смертность (45%) у всех пациентов по сравнению с плацебо [25]. Анализ летальности в зависимости от этиологии ЛАГ не проводился, но при рассмотрении в отдельности конечной точки «смерть вследствие ЛАГ» в общей когорте отмечена тенденция к ее снижению в группе мацитентана (ОР 0,44 (0,16; 1,21), p = 0,07) [15].

При исследовании эффективности риоцигуата в двойном слепом исследовании PATENT-1 летальность не оценивалась, но при длительном наблюдении в исследовании PATENT-2 (в среднем 31 мес. для всей группы ИВРЗ) была определена двухлетняя выживаемость, составившая 93% и сопоставимая с аналогичной при идиопатической ЛАГ [13].

Проведенные в последние годы мета-анализы РКИ осторожно оценивают влияние ЛАГ-специфических препаратов на выживаемость при ИВРЗ [16, 17]. Последний, опубликованный в 2024 г., констатирует отсутствие этого эффекта [26].

При оценке пропорциональных рисков Кокса нами были определены ЛАГ-специфические препараты, модифицирующие риск летального исхода. Обнаружено, что применение мацитентана и/или риоцигуата в виде монотерапии или комбинации с другим ЛАГ-специфическим препаратом на 65% статистически значимо снижало 5-летний риск наступления летального исхода, что подтвердилось при расчете выживаемости (табл. 3, рис. 3).

РКИ имеют временные ограничения, оценить в них летальность сложно. В связи с этим большой интерес представляют данные регистров, в задачи которых входила оценка эффективности терапии. Известное ретроспективное исследование PHAROS, включавшее 98 пациентов с ЛАГ-ССД, стимулировало дискуссию об оптимальной терапии этой группы [27]. Авторы выявили, что исходная терапия АРЭ была связана с худшим прогнозом, нежели чем иФДЭ-5 или стартовая комбинация АРЭ+иФДЭ-5. Идея, что АРЭ, а именно бозентан (у 2/3 пациентов в исследовании PHAROS), не оказывает воздействия на долгосрочную выживаемость, имела косвенное отображение в нашем исследовании – к его окончанию 60% пациентов получали монотерапию силденафилом

и только 12% бозентаном, а в группе последовательной комбинации, двойной и тройной – 43%. По-видимому, это было одной из причин низкой выживаемости в группе последовательной комбинации.

Пациенты с ЛАГ-ИВРЗ, наблюдаемые в Университете Джона Хопкинса, имели меньшую летальность в 2010–2021 гг., чем с 1999 по 2010 г. (оценочные показатели выживаемости в течение 1, 3, 5 и 8 лет: 91%, 74%, 60% и 51% против 85%, 62%, 37% и 27% соответственно) [25]. Примечательно, что первоначальная, но не последовательная, двойная терапия иФДЭ5 или риоцигуатом и АРЭ была связана с более низким риском смерти по сравнению с монотерапией.

Наше наблюдение ближе по большинству параметров к регистру COMPERA [20], одно из отличий – недоступность использования парентеральных простаноидов (в РФ не зарегистрированы). В этом регистре медиана наблюдения колебалась от 32 до 42 мес., хотя оценивалась 5-летняя выживаемость. Обращает внимание крайне большой процент недифференцированного и других ИВРЗ, что, вероятнее всего, связано с отсутствием ревматолога. Расчетная выживаемость в течение 5 лет была наихудшей для ССД-ЛАГ – 42,0%; наилучшей для СКВ-ЛАГ – 60,6% и СЗСТ-ЛАГ – 59,3%, что близко к полученным нами результатам.

Сильные стороны нашего исследования включают его высокую внешнюю (данные полные, собраны по единому алгоритму) и внутреннюю валидность (верификация ЛАГ и прогрессирования заболевания по ЧВКС). Риск смещения устранен из-за отсутствия цензурированных наблюдений. Имеются некоторые ограничения. Исследование проводилось длительное время, в течение которого менялись подходы к терапии ЛАГ, а также были получены

дополнительные данные о лекарственных препаратах, неизвестные на этапе планирования.

Таким образом, решение проблемы ЛАГ в ревматологии далеко от завершения, что подтверждается низкой выживаемостью пациентов. Обращает на себя внимание ее зависимость от этиологии, пола, возраста, а также классических критериев риска неблагоприятного исхода. Применение ЛАГ-специфических препаратов второго поколения (риоцигуат и мацитентан) улучшают выживаемость пациентов с ЛАГ-ИВРЗ.

Благодарности

Авторы благодарят сотрудников ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики Центральной государственной медицинской академии УД Президента РФ за помощь в организации исследования.

Финансирование

Исследование проводилось в рамках фундаментальных научных тем Института ревматологии «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.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 04.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Volkov A.V., Martynyuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in systemic connective tissue diseases: the current state of the problem. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):474–85. [Russian: Волков А.В., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани: современное состояние проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):474–85]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-474-485
- Mathai SC. Pulmonary Hypertension Associated with Connective Tissue Disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2024;50(3):359–79. DOI: 10.1016/j.rdc.2024.03.005
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1):1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018
- 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. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(1):102713. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102713
- Koh E, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Rheumatology*. 1996;35(10):989–93. DOI: 10.1093/rheumatology/35.10.989
- Volkov A.V., Martynyuk T.V., Yudkina N.N., Danilov N.M., Glukhova S.I., Guseva N.G. et al. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension, associated with systemic sclerosis. *Therapeutic Archive*. 2012;84(5):24–8. [Russian: Волков А.В., Мартынюк Т.В., Юдкина Н.Н., Данилов Н.М., Глухова С.И., Гусева Н.Г. и др. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):24–8]
- Volkov A.V., Mach E.S., Guseva N.G. Endothelial dysfunction in systemic sclerosis - clinicopathogenetic correlations. *Therapeutic Archive*. 2008;80(10):68–71. [Russian: Волков А.В., Мач Э.С., Гусева Н.Г. Дисфункция эндотелия при системной склеродермии - клинко-патогенетические корреляции. *Терапевтический архив*. 2008;80(10):68–71]
- 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. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(8):2444. DOI: 10.3390/jcm13082444
- 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 ex-

- tensions. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(10):1336–40. DOI: 10.1136/ard.2005.048967
10. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galiè N et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *The Journal of Rheumatology*. 2007;34(12):2417–22. PMID: 17985403
11. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA et al. 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):3010–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510
12. 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. *International Journal of Cardiology*. 2017;235:67–72. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.094
13. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani H-A, Grimminger F, He J-G, Riemekasten G et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(2):422–6. DOI: 10.1136/annrhumdis-2015-209087
14. 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. *European Respiratory Journal*. 2017;50(2):1602493. DOI: 10.1183/13993003.02493-2016
15. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):809–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917
16. 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 & Rheumatism*. 2013;65(9):2412–23. DOI: 10.1002/art.38029
17. Khanna D, Zhao C, Saggar 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 & Rheumatology*. 2021;73(5):837–47. DOI: 10.1002/art.41669
18. Qian J, Wang Y, Huang C, Yang X, Zhao J, Wang Q et al. Survival and prognostic factors of systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(3):250–7. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.11.012
19. Hassan AB, Hozayen RF, Mustafa ZS, Lundberg IE, Jahrami HA. The prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with mixed connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2023;41(11):2301–11. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/srma43
20. 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*. 2024;63(4):1139–46. DOI: 10.1093/rheumatology/kead360
21. Chazova I.E., Avdeev S.N., Arutyunov G.P., Volkov A.V., Nakonechnikov S.N., Privalova E.V. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Russian recommendations. Cardiovascular therapy and prevention. 6(6 S2):S03–22. [Russian: Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Арутюнов Г.П., Волков А.В., Наконечников С.Н., Привалова Е.В. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(6 S2):S03–22]. Доступно на: <https://scardio.ru/content/images/recommendation/lg.pdf>
22. Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A., Volkov A.V., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Therapeutic archive. 2014;86(9):4–23. [Russian: Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014;86(9):4–23]
23. Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, Clerson P, Rottat L, Launay D et al. Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Lupus Erythematosus. *Chest*. 2018;153(1):143–51. DOI: 10.1016/j.chest.2017.08.014
24. Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoepfer MM et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(7):1219–27. DOI: 10.1136/annrhumdis-2016-210236
25. 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2023;207(3):312–22. DOI: 10.1164/rccm.202204-0731OC
26. 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. *Internal and Emergency Medicine*. 2024;19(3):731–43. DOI: 10.1007/s11739-024-03539-1
27. Lammi MR, Mathai SC, Saketkoo LA, Domsic RT, Bojanowski C, Furst DE et al. Association Between Initial Oral Therapy and Outcomes in Systemic Sclerosis–Related Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(3):740–8. DOI: 10.1002/art.39478