View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE

УДК 616.24-008.331.1:612.75]-036-07-08 https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133696

О.О. Ханюков,
Л.І. Васильєва,
Є.Д. Єгудіна,
О.С. Калашникова

СУЧАСНА ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ЛЕГЕНЕВОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, АСОЦІЙОВАНОЮ ІЗ СИСТЕМНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра внутрішньої медицини 3
(зав. – д. мед. н., доц. О.О. Ханюков)
вул. В. Вернадського, 9 Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of internal medicine 3
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: elizavetaegudina@gmail.com

Ключові слова: *легенева артеріальна гіпертензія, системні захворювання сполучної тканини, системна склеродермія*
Ключевые слова: *легочная артериальная гипертензия, системные заболевания соединительной ткани, системная склеродермия*
Key words: *pulmonary arterial hypertension, systemic connective tissue diseases, systemic scleroderma*

Реферат. Современная тактика ведения пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани. Ханюков А.А., Васильева Л.И., Егудина Е.Д., Калашникова О.С. *Представлен обзор литературы по проблеме одного из редких проявлений системных заболеваний – легочной артериальной гипертензии. Обосновывается необходимость ранней и тщательной дифференциальной диагностики, верификации диагноза с применением инвазивных способов оценки центральной гемодинамики. Предложена модель скрининга больных с системной склеродермией, упрощающая определение показаний для назначения методов исследования, позволяющих верифицировать диагноз. Описаны современные подходы к лекарственной терапии, обсуждаются вопросы улучшения выживаемости пациентов с этой прогностически неблагоприятной патологией.*

Abstract. Modern tactics of managing patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic connective tissue diseases. Khaniukov O.O., Vasylieva L.I., Yehudina Ye.D., Kalashnykova O.S. *A review of the literature on the problem of one of the rare manifestations of systemic diseases - pulmonary arterial hypertension is presented. The necessity of early and thorough differential diagnosis, verification of the diagnosis using invasive methods for assessing central hemodynamics is substantiated. A model for screening patients with systemic scleroderma, which simplifies the determination of indications to set the research methods that allow to verify the diagnosis is proposed. Modern approaches to drug therapy are described, and questions of improving the patients' survival with this prognostically unfavorable pathology are discussed.*

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) – рефрактерна хвороба, яка характеризується прогресуючим підвищенням тиску в судинах малого кола кровообігу і підвищенням легеневого судинного опору (ЛСО). ЛАГ, асоційована із системними захворюваннями сполучної тканини (СЗСТ) – синдром патогенетично подібний до ідіопатичної ЛАГ, що розвивається як клінічний прояв СЗСТ. ЛАГ-СЗСТ входить у групу I за сучасною класифікацією легеневої гіпертензії (ЛГ) (табл. 1) і за даними різних реєстрів, знаходиться на першому місці серед усіх асоційованих форм ЛАГ [9, 31].

Серед СЗСТ найчастіше ЛАГ виявляється в пацієнтів із системною склеродермією (ССД), що підтверджується включенням її в критерії діагностики системної склеродермії [3]. ССД характеризується поширеною васкулопатією макро- й мікроциркуляторного русла з прогресуючим фіброзом шкіри та внутрішніх органів, наявністю циркулюючих антитіл до різних автоантигенів [5].

При ССД легенева гіпертензія належить до варіанту ураження легень і може бути зумовлена інтерстиціальним фіброзом або ізольованими проліферативними змінами судинної стінки при наявності значних змін паренхіми або хронічної гіпоксії (справжня ЛАГ). Крім того, причиною підвищення тиску в малому колі кровообігу може бути ураження лівих відділів серця як

клапанне, так і власне міокарда, пов'язане або не пов'язане із системним процесом (ішемічна хвороба серця, ізольована діастолічна дисфункція та ін.). При наявності факторів ризику і тромбозу вен нижніх кінцівок у пацієнтів із ССД також може виявлятися хронічна посттромбоемболічна ЛГ.

Таблиця 1

Оновлена класифікація ЛГ (згідно з NICE 2018)

1. Легенева артеріальна гіпертензія.

1.1 Ідіопатична

1.2 ЛАГ, асоційована з довгостроковою відповіддю на терапію блокаторами Са каналів

1.3 Спадкова ЛАГ

1.4 ЛГ, індукована лікарськими засобами чи токсинами

1.5 Асоційована з:
- **СЗСТ**
- **ВІЧ-інфекцією**
- **Портальною гіпертензією**
- **Вродженими вадами серця**
- **Шистосомозом**

1.6 Персистуюча ЛАГ у новонароджених

2. ЛГ, асоційована з ураженням лівої половини серця.

2.1 ЛГ внаслідок серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду

2.2 ЛГ внаслідок серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду

2.3 Хвороби клапанів

2.4 Вроджена посткапілярна обструкція

3. ЛГ, асоційована із захворюваннями легень та/чи гіпоксією.

3.1 При хронічній обструктивній хворобі легень

3.2 При інтерстиціальних хворобах легень

3.3 При інших захворюваннях легень з обструктивно-рестриктивних причин

3.4 Гіпоксія, не пов'язана із захворюваннями легень

3.5 Пов'язана з патологією легень

4. Хронічна посттромбоемболічна ЛГ.

4.1 Хронічна тромбоемболічна ЛГ

4.2 Інші обструкції легеневої артерії

5. ЛГ із невідомими та/чи багатофакторними механізмами.

5.1 Гематологічні зміни

5.2 Системні захворювання

5.3 Інші

5.4 Метаболічні порушення.

Поширеність ЛГ при ССД точно не встановлена [28]. За даними різних авторів, вона варіює від 9 до 65%, що, можливо, зумовлено різними підходами до її діагностики [2]. При використанні Ехо-КГ в якості діагностичного методу, поширеність ЛАГ оцінювалася в межах від 30% до 50% всіх досліджених пацієнтів [14], а дослідження з використанням катетеризації правих відділів виявили поширеність - від 8 до 12% [13].

Склеродермічне ураження легень при неадекватному лікуванні або відсутності його ускладнюється розвитком ЛГ, що виявляється в 25% пацієнтів, а ізольований розвиток ЛГ характерний для 23% [27]. За даними багатоцентрового дослідження, проведеного у Франції й Італії за участю понад 1100 хворих на ССД з 11 центрів, поширеність прекапілярної легеневої гіпертензії (ЛГ) становила 5%, з них 4% припадає на ЛАГ [33]. Метааналіз 5 досліджень за участю 3818 пацієнтів із ССД виявив наявність прекапілярної ЛГ у 9% з них [29].

За даними Британського реєстра ЛГ, при катетеризації правих відділів серця 722 пацієнтів із ССД ЛГ виявлена в 12% випадків [28]. В іншому дослідженні, що включало 930 хворих на ССД, частота ЛГ становила 13% [35]. За даними

M. Humbert і співавторів [32], частка пацієнтів з ЛАГ (674 з ССД) дорівнювала 15,3%. У дослідженні U. Kumar і співавторів [49] зі 100 пацієнтів із ССД у 32 була ЛАГ 1-го ступеня.

Перебіг захворювання характеризується прогресуванням гемодинамічних порушень, що призводять до правошлуночкової серцевої недостатності і несприятливого прогнозу. Незважаючи на наявність нових цільових методів лікування, середня виживаність у пацієнтів зі склеродермією, у яких є ЛАГ, становить від 1 до 3 років [6]. В останнє десятиліття ураження легень виходить на перший план причин смерті при ССД і становить 27-30%. Особливістю перебігу ЛАГ при ССД вважається торпідність до лікування та поганий прогноз, навіть на тлі патогенетичного лікування [28].

За даними авторів і власними спостереженнями [1, 21], ЛАГ при ССД частіше буває асоційована з більшою тривалістю захворювання, лімітованим шкірним синдромом, наявністю телеангіоектазій, низькою дифузійною здатністю легень (DCLO) і наявністю антицентромерних антитіл.

Однак необхідно пам'ятати і про окремі випадки ЛАГ, що зустрічаються при гострому перебігу хвороби з дифузним шкірним синдромом і наявністю U3RNP-автоантитіл [46]. Деякі дослідження свідчать про те, що присутність анти-B23 і анти-β2-глікопротеїнів I антитіл також збільшує ризик ЛАГ [7].

Золотим стандартом діагностики легеневої гіпертензії є катетеризація правих відділів серця (КПВС).

Критеріями діагностики ЛАГ є підвищення середнього тиску в легеневій артерії понад 25 мм рт. ст. у стані спокою і більше 30 мм рт. ст. при фізичному навантаженні, при цьому тиск заклинювання легеневої артерії не повинен перевищувати 15 мм рт. ст., легеневий судинний опір менше 3 одиниць Вуда, при нормальному або зниженому серцевому індексі. Однак за даними 6 world Symposium pulmonary hypertension, Nice 2018, легенева гіпертензія діагностується при підвищенні середнього тиску в легеневій артерії понад 20 мм рт. ст.

До теперішнього часу точно не встановлені процеси, які відіграють пускову роль у розвитку патологічних змін у легеневих судинах при ССД-ЛАД. Сучасні теорії патогенезу ЛАД близькі до теорії розвитку судинних проявів ССД і ґрунтуються в першу чергу на ендотеліальному пошкодженні й порушенні регуляції міжклітинних взаємодій [25].

ЛАД-ССД розвивається в результаті прогресуючого ремоделювання легеневих судин дрібного й середнього калібру. Патогенез склеродермічної васкулопатії найбільш тісно пов'язаний з розвитком ендотеліальної дисфункції (ЕДС) [12], яка закономірно супроводжується високою продукцією вазоактивного ЕТ1, що сприяє розвитку легеневої гіпертензії і посиленню судинних змін з боку нирок [43].

При ССД активація фібробластів і зміни диференціювання міофібробластів є предикторами напруги ендоплазматичної сітки і стимуляції функції перицитів, що потенціює ЕДС [18]. Судинна дисфункція при ССД проявляється дизрегуляцією ангіогенезу, яка зумовлена змінами впливу на ендотеліоцити гістону деацетилази [42], VEGF [26], гранулоцитарного хемотаксичного білка 2 та інгібітора транскрипційного фактора Id1 [18], накопиченням в ендотеліоцитах автоантитіл до центромерних протеїнів й індукованого інтерфероном білка 16 [16].

Вивільнення хемотаксичних агентів з пошкоджених клітин ендотелію викликає міграцію гладком'язових клітин в інтиму легеневих артерій [4]. Пригнічення апоптозу призводить до значної проліферації всіх шарів судинної стінки. Секреція локально активних медіаторів з вираженою вазоконстрикторною дією сприяє розвитку тромбозу in situ, трансформуючи легеневе судинне русло з антикоагулянтного стану (внаслідок виділення простацикліну й інгібітора тканинного активатора плазміногену) в прокоагулянтний [15]. У результаті утворюється порочне коло: пошкодження ендотелію неухильно прогресує і призводить до ремоделювання легеневих судин, наростання судинної обструкції й облітерації. При цьому патологічні процеси захоплюють всі шари судинної стінки й різні типи клітин (ендотеліальні, гладенькі, фібробласти) [22].

Крім ураження легеневого судинного русла, подібні патогенетичні зміни проявляються іншими судинними проявами ССД - синдромом Рейно і склеродермічним нирковим кризом. Спільність патогенезу перебачає не тільки первинний системний характер судинного ушкодження при ССД, але і схожість терапевтичних підходів, що на цей час з успіхом використовується в повсякденній клінічній практиці.

В останні роки, за даними реєстрів хворих на ССД і власного досвіду, відзначається розвиток ЛАГ у пацієнтів із ССД без явних шкірних змін (так звана вісцеральна ССД), що робить діагностику цього стану дуже складним.

Нові класифікаційні критерії ССД (табл. 2) ACR / EULAR (2013) дозволяють встановлювати достовірний діагноз на будь-яких стадіях захворювання і при відсутності ущільнення шкіри [3]. Оскільки близько 15% пацієнтів з ЛАГ-ССД мають вісцеральну форму захворювання і до впровадження критеріїв 2013 р. діагноз основного захворювання у них був недостовірним або взагалі не встановлювався, це пояснює пізню діагностику як ЛАГ, так і ССД. Особливе значення для діагностики ЛАГ і ССД має наявність телеангіоектазій, які є клінічною ознакою, асоційованою з ЛАГ-ССД [45].

Таблиця 2

Класифікаційні критерії ССД ACR/EULAR (2013)

Критерій	Бали
Потовщення шкіри вище проксимальних міжфалангових суглобів	**9**
Потовщення шкіри пальців:	
набряк пальців	**2**
набряк всіх пальців дистальніше п'ястно-фалангових суглобів	**4**
Дигітальна ішемія:	
виразки	**2**
рубчики	**3**
Телеангіоектазії	**2**
Капіляроскопічні зміни	**2**
ЛАГ/ІУЛ	**2**
Синдром Рейно	**3**
Специфічні автоантитіла	**3**
Сумарний бал достовірного діагнозу	**>9**

Примітка. ACR - Американська колегія ревматологів, EULAR - Європейська антиревматична ліга, ІУЛ – інтерстиціальне ураження легень.

В останні кілька років зарубіжні автори відзначають поєднання ССД з ураженням венулярного відділу мікроциркуляторного русла – легеневою вено-окклюзійною хворобою з легеневим капілярним ангіоматозом [33]. Вено-окклюзійна легенева гіпертензія (ВОЛГ) - рідкісна форма легеневої гіпертензії (ЛГ), що характеризується переважним ремоделюванням легеневих венул і ангіопроліферацією. Термін ВОЛГ включає в себе ідіопатичні, успадковані (біалельні мутації гена EIF2AK4), індуковані лікарськими препаратами і токсинами (алкілуючі агенти, органічні розчинники) та асоційовані із СЗСТ (особливо пов'язані із системним склерозом) форми [38].

ВОЛГ і ЛАГ мають подібну клінічну картину. Біопсія легень при ВОЛГ протипоказана через високий ризик смертельної кровотечі. Для діагностики ВОЛГ використовується неінвазивний діагностичний підхід, що включає дослідження парціального тиску кисню і вуглекислого газу в крові, низьку дифузійну здатність оксиду вуглецю і характерні ознаки ураження легень і легеневих судин на комп'ютерній томографії органів грудної клітки [30]. Прогноз у ВОЛГ гірше, ніж при інших формах ЛАД.

На сьогодні доказова база лікування ВОЛГ відсутня, а використання існуючих ЛАГ-специфічних препаратів призводить до життєзагрозливих ускладнень (набряк легенів, легенева недостатність та ін). Препарати групи простацикліну в цій категорії хворих часто викликають фатальний інтерстиціальний набряк легень [37].

З одного боку, доведеним вважається факт, що при ВОЛГ прийом ЛАГ-специфічних препаратів сприяє розвитку набряку легенів, у той же час в оригінальному дослідженні ефективності епопростенолу в пацієнтів з ЛАГ-ССД виникнення легеневого набряку не було зареєстровано ні в одного пацієнта [24].

Наявність у пацієнта із СЗСТ гіпоксемії, а також підвищеного ДЗЛА дозволяє запідозрити цю несприятливу асоціацію. Трансплантація

легенів залишається кращою терапією для таких пацієнтів [36].

Стратегія діагностики при ЛГ, асоційованій із ССД, передбачає проведення комплексного обстеження з метою встановлення діагнозу, оцінки клінічного класу і типу ЛГ, а також оцінки функціонального і гемодинамічного статусу пацієнтів. Як і при ідіопатичній ЛАГ, доцільно виділити такі етапи диференційно-діагностичного процесу:

Підозра на наявність ЛГ (скринінг):

I. Виключення найбільш частих причин ЛГ.

II. Встановлення діагнозу ЛАГ.

III. Оцінка прогнозу при ЛАГ (функціональний клас - ФК, особливості гемодинаміки).

ЕхоКГ: крім виявлення непрямих ознак ЛГ і вимірювання середнього тиску в легеневій артерії (СТЛА), цей метод дослідження допомагає диференціальній діагностиці варіантів «посткапілярної» ЛГ, зумовленої ураженням лівого шлуночка (порушення його скорочувальної здатності і / або наявність клапанних уражень). Необхідно пам'ятати, що виявлення середнього тиску в легеневій артерії >30 мм рт. ст. на Ехо-КГ не є підставою для встановлення діагнозу ЛГ або ЛАГ [14, 41].

ЕхоКГ-дефініція: м'яка (початкова) ЛГ може бути встановлена при швидкості трикуспідальної регургітації 2,8-3,4 м/с, що відповідає (в сумі з тиском у правому передсерді, що дорівнює 5 мм рт. ст.) СТЛА 36- 50 мм рт. ст.

Також для діагностики ЛАГ необхідно оцінити систолічну екскурсію площини тристулкового клапана (TAPSE), яка відображає функцію правого шлуночка. TAPSE менше 1,8 см асоціюється зі зниженням виживаності в пацієнтів з ЛАГ [48]. Недавнє дослідження показало, що легеневий судинний опір, серцевий індекс, ударний об'єм і артеріальна ємність легенів є предикторами виживання [20].

Особливе значення під час скринінгу й аналізу ризику розвитку ЛГ при ССД має дослідження функції зовнішнього дихання з визначенням дифузійної здатності легень (DLCO), яке поки не знайшло належне місце в діагностичних програмах при ЛАГ через відносно обмежену доступність. Ряд дослідників показали прогностичну роль цього методу поряд із загальноприйнятими клініко-імунологічними ознаками у визначенні групи ризику серед хворих на ССД з розвитком ЛГ. Ізольоване (при нормальних об'ємно-швидкісних показниках спірограми) зниження DLCO <55-60% норми (при відсутності інших причин інтерстиціального фіброзу, супутньої хронічної обструктивної хвороби легень або анемії) стало більш значущим предиктором розвитку ЛГ, ніж інші доступні скринінг-методики (електрокардіографія або ехокардіографії).

Steen та співавт. [46] вперше показали, що пацієнти з ЛАГ і лімітованою формою ССД мають значно нижчу DCLO за кілька років до встановлення діагнозу, ніж пацієнти, в яких у подальшому не розвинулися ЛАГ і ІУЛ. D. Mukerjee і співавт. [14] виявили, що граничне значення DCLO - 50% асоціювалося з ЛАГ з високою специфічністю (90%), але низькою чутливістю (39%). Французьке дослідження ItinerAir [13] переконливо продемонструвало, що DCLO> 60% від належного має високу специфічність для виключення ЛАГ. З цього випливає висновок, що рівень DCLO <60% повинен розглядатися як ознака, що вказує на можливу ЛАГ у пацієнтів із ССД. Це не може бути застосоване до інших варіантів ЛАГ, при яких повідомляється лише про невелике зниження DCLO [8]. Цей метод не тільки дозволяє підтвердити факт підвищення тиску, а і є диференційно-діагностичним і визначальним за прогнозом, а також при проведенні гострих проб дає можливість вибрати ефективну терапевтичну тактику.

Зниження DCLO в пацієнтів із ССД в першу чергу пов'язують з частою асоціацією ЛАГ з ВОЛГ [11]. При морфологічному дослідженні легеневої тканини в пацієнтів з ЛАГ-ССД ознаки ураження венул виявляють частіше, ніж у пацієнтів з ідіопатичною ЛГ [19].

До факторів несприятливого прогнозу при ЛАГ, асоційованою з ССД, крім параметрів гемодинаміки (СТЛА), відносять перикардит, підвищення рівня мозкової фракції натрійуретичного пептиду [44], а також сечової кислоти [39, 44].

Французькими дослідниками запропонований диференційно-діагностичний алгоритм DETECT для ранньої діагностики ЛАГ. Шість простих змінних, які асоційовані з ризиком розвитку ЛАГ, були визначені в процесі регресійного аналізу. Оцінюється наявність телеангіоектазій, антицентромерних антитіл, підвищення рівнів серологічних маркерів ЛАГ - NTproBNP і рівня сечової кислоти, а також ізольоване зниження DCLO [12]. У це дослідження було включено 466 пацієнтів із ССД з високим ризиком розвитку ЛАГ (DCLO <60% і тривалістю захворювання> 3 років [17]. У процесі обробки даних був розроблений двоступеневий алгоритм, що дозволяє визначити, яким пацієнтам потрібно проводити катетеризацію правих відділів (рис. 1). Алгоритм дозволяє диференціювати наявність ЛАГ при «суміжних» градієнтах швидкості трикуспідальної

регургітації (ТР) на ЕхоКГ. На підставі отриманих даних з 96% чутливістю і 62% специфічністю можна припустити наявність у пацієнта ЛАГ (всю інформацію про алгоритм DETECT можна знайти на сайті http://detect-pah.com/).

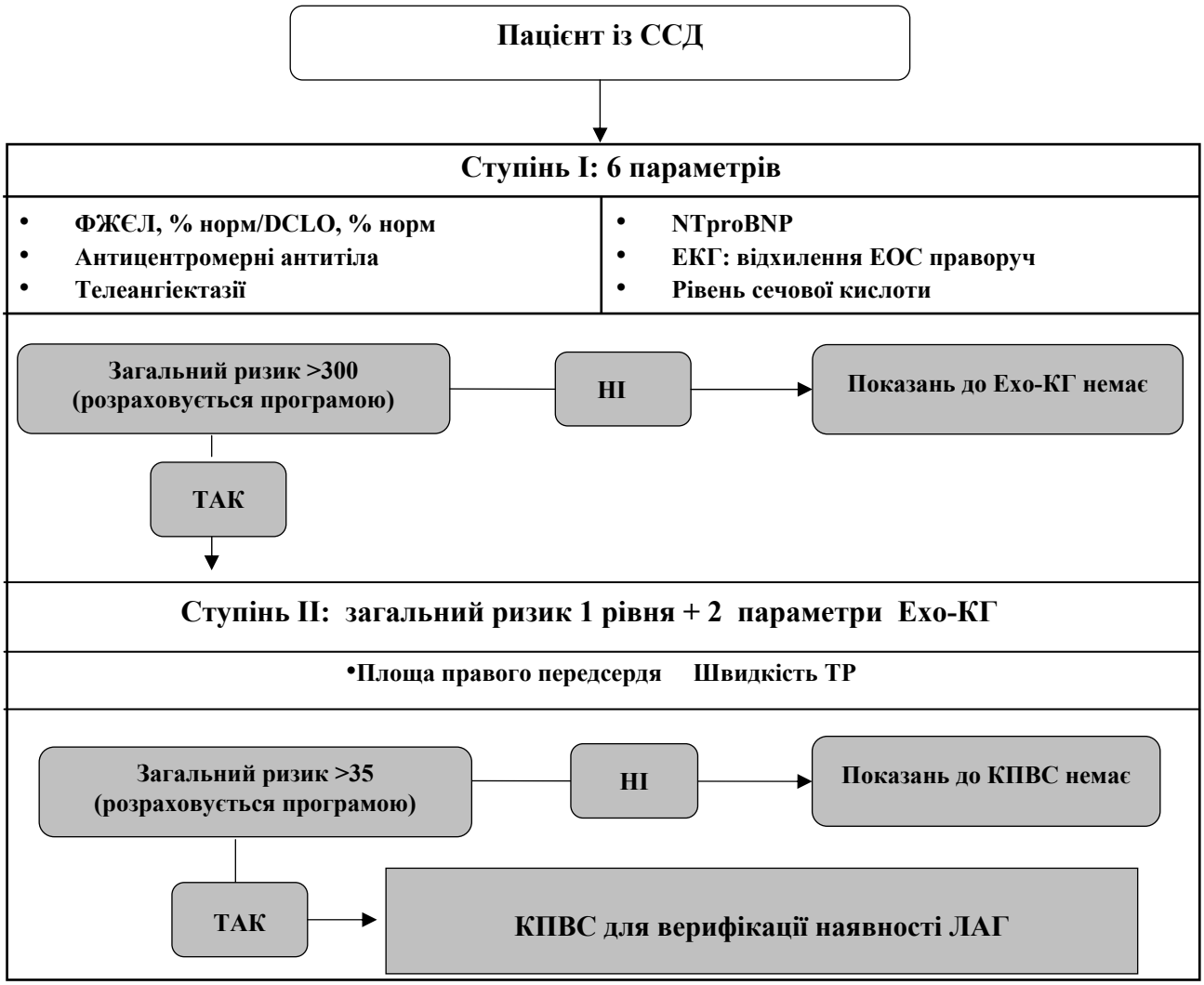

Рис. 1. Алгоритм DETECT. ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень, NTproBNP – N кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду, ЕОС – електрична вісь серця, ТР-трикуспідальна регургітація, КПВС –катетеризація правих відділів серця

Рання діагностика ЛАГ - ключ до потенційно оптимального терапевтичного ведення пацієнта. За відсутності лікування прогноз ЛАГ вкрай несприятливий, при ССД 60% хворих клінічно значущої ЛАГ помирають у перші два роки. Своєчасне виявлення сприяє ранній терапії з подальшим більш сприятливим перебігом. Всім пацієнтам із ССД слід проводити скринінг на предмет виявлення ЛАГ.

• Пацієнти із системними автоімунними захворюваннями з ознаками ССД повинні проходити скринінг, так само як пацієнти із ССД.

• Проведення КПВС необхідно для діагностики ЛАГ.

• Проведення гострого вазореактивного тесту в пацієнтів із ССД, СЗСТ або іншими системними автоімунними захворюваннями не потрібно.

• Скринінгова програма в пацієнтів із ССД або системними автоімунними захворюваннями з ознаками ССД обов'язково повинна включати дослідження DCLO. Трансторакальна ЕхоКГ, визначення NTproBNP і алгоритм DETECT повинні проводитися, якщо DCLO <60% і тривалість захворювання >3 років.

• При ССД або системних автоімунних захворюваннях з ознаками ССД трансторакальна ЕхоКГ, визначення рівня NTproBNP і оцінка DCLO повинні проводитися щорічно.

Усім пацієнтам з ЛАГ рекомендується вести активний образ життя, розглядається застосування фізичної реабілітації під спостереженням спеціаліста. Освітні, психосоціальні та тренувальні програми покращують якість життя. Медикаментозна терапія включає діуретичну терапію (петльові, калійзберігаючі діуретики) і додаткову оксигенотерапію за необхідності. Антикоагулянти використовуються, якщо немає певного ризику кровообігу. Хоча блокатори кальцієвих каналів, маючи вазодилатаційний ефект, призначаються пацієнтам з ЛАГ, ці ефекти при склеродермії двоякі. Антагоністи кальцію можуть ефективно знижувати тиск у легеневій артерії, однак це спостерігається тільки в пацієнтів з позитивною вазореактивною відповіддю при проведенні катетеризації правих відділів серця. Терапія антагоністами кальцію повинна починатися під строгим геодинамічним контролем тільки тим пацієнтам, які відповідають на застосування вазодилататорів у гострій пробі. Необхідно почати лікування антагоністами кальцію з наступним титруванням доз до максимуму (до 240 мг / добу або ділтіазем до 900 мг на добу). При відсутності ефекту через 1 місяць або не досягнення 1 або 2 функціонального класу через 3 місяці, антагоністи кальцію слід відмінити.

В останні роки число агентів, які використовуються для лікування ЛАГ, значно зросла. У клінічних дослідженнях, що тестують ці лікарські препарати при ЛАГ, число пацієнтів зі ССД становить 20%. Специфічна терапія включає деривати простагландину (епопростенол, трепростеніл, беропрост і ілопрост), антагоністи ендотеліну (босентан, ситаксентан, амбрисентан і маситентан), інгібітори фосфодіестерази-5 (силденафіл, тадалафіл і варденафіл) і розчинний стимулятор гуанілатциклази (ріосигуат). Комбінована терапія патогенетичними лікарськими засобами полягає в застосуванні одночасно двох (силденафіл + босентан) або трьох препаратів (+ ілопрост). Слід пам'ятати про те, що комбіноване лікування босентаном і силденафілом призводить до збільшення концентрації першого на 50% і зниження концентрації другого на 50%.

Інгаляційні простагландини можуть бути препаратами вибору при тяжких ситуаціях. Ці препарати покращують гемодинаміку, переносимість фізичного навантаження і якість життя пацієнтів. Немає клінічних досліджень, які доводять перевагу того чи іншого агента, однак вважається, що терапія простациклином найбільш ефективна при ЛАГ. Більшість клініцистів вказують на перевагу комбінованої терапії. Рішення, яке стосується вибору препарату, що використовується для лікування пацієнта, залежить від персональної переваги і клінічної картини в того чи іншого пацієнта. Для пацієнтів з мінімальною і помірною тяжкістю перебігу захворювання (функціональний клас I або II) переважає лікування одним пероральним агентом (силденафіл, босентан або амбрисентан). Пацієнтів з більш тяжким перебігом захворювання (клас III або IV) і тих, які не відповідають на монотерапію, слід лікувати внутрішньовенними інгаляційними простогландинами, як монотерапію або в комбінації з силденафілом і / або босентаном [6, 10].

Трансплантація легенів, легені-серце для ЛАГ залишається терапією вибору при відсутності ефекту від медикаментозного лікування. Пацієнти зі склеродермією, які мають показання до трансплантації, мають прогноз такий самий, як й інші пацієнти із захворюваннями легенів. ЛАГ при ССД - це прогресуюче захворювання, для якого немає специфічної терапії [23]. Проте тривалий моніторинг за станом пацієнта необхідний. Неінвазивні тести з клінічною оцінкою: 6-хвилинний тест з ходьбою, дослідження функції зовнішнього дихання, ЕХО-КГ - досить інформативні для оцінки динаміки патологічного процесу. При необхідності прийняття важливого терапевтичного рішення – переключення на інший або додавання нового медикаментозного агента, слід провести катетеризацію правих відділів серця [40].

На рисунку 2 представлений алгоритм ведення пацієнта з ЛАГ, асоційованою зі склеродермією. Цей алгоритм рекомендується для всіх пацієнтів зі склеродермією, які мають вперше діагностоване захворювання, або для хворих з тривалою лімітованою формою склеродермії.

Перелічені фактори свідчать про важливість проблеми необхідності мультидисциплінарного підходу та спостереження таких хворих у спеціалізованих центрах із залученням ревматологів, кардіологів, пульмонологів та фахівців з методів візуалізації у вирішенні задачі з поліпшення прогнозу в цієї категорії пацієнтів.

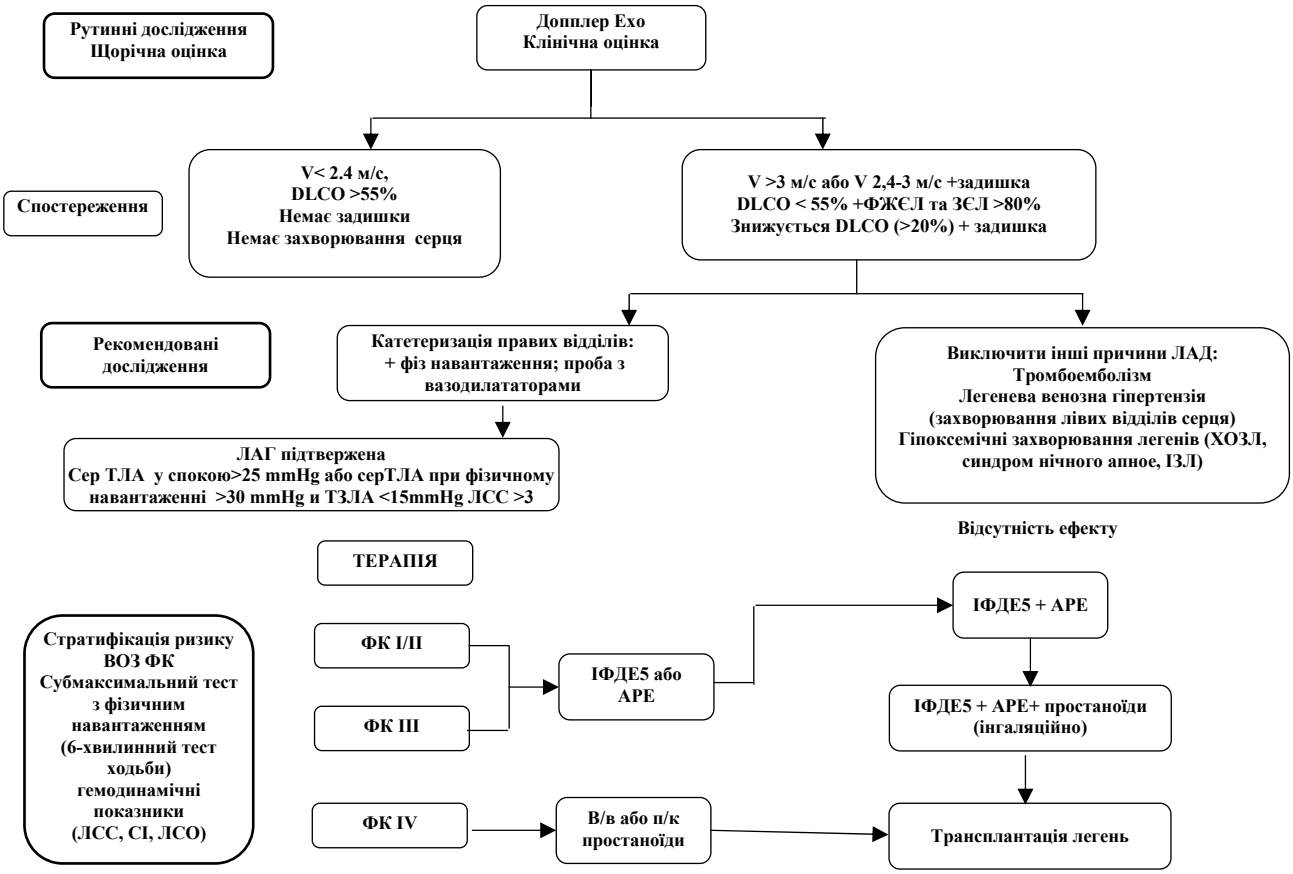

Рис. 2. Алгоритм ведення пацієнта з ЛАГ, асоційованою зі склеродермією

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень, ІЗЛ – інтерстиційне захворювання легень, СІ – серцевий індекс, сер ТЛА – середній тиск у легеневої артерії, V – швидкість систоличного транстрикуспідального потоку; ФЖЄЛ - форсована життєва ємність легень, ЗЄЛ – загальна ємність легень, ФК – функціональний клас; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; DLCO - дифузійна здатність легень; Ехо – ехокардіографія; АРЕ - антагоністи рецептора ендотеліну; ІФДЕ5, інгібітори фосфодіестерази-5; ЛСО – легеневий судинний опір; ФК – функціональний клас.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ангиопатия при системной слеродермии / О.В. Синяченко, Е.Д. Егудина, В.Я. Микукстс, М.В. Ермолаева [и др.] // Укр. ревматол. журнал. – 2017. – Т. 67, № 1. – С. 5-12.

2. Волков А.В. Диагностика легочной гипертензии при системной склеродермии // А.В. Волков / Соврем. ревматол. – 2008. – № 4. – С. 22-25.

3. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative / F. Van den Hoogen, D. Khanna, J. Fransen [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72, N 11. – P. 1747-1755.

4. Реологические свойства сыворотки крови при лимитированной и диффузной формах системной склеродермии / О.В. Синяченко, В.Я. Микукстс, М.В. Ермолаева, Е.Д. Егудина // Укр. журнал дерматології, венерології, косметології. – 2017. – Т. 64, № 1. – С. 43-46.

5. Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при системной склеродермии и их связь со структурными изменениями сердца / Е.О. Саад, Л.П. Ананьева, Д.С. Новикова, Р.Т. Алекперов // Науч.-практ. ревматол. – 2016. – Т. 54, № 6. – С. 687-692.

6. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension / S.C. Mathai, R.E. Girgis, M.R. Fisher [et al.] // Eur. Respir J. – 2007. – Vol. 29. – P. 469-475.

7. Anti-β2 glycoprotein I antibodies are independently associated with macrovascular disease and mortality in scleroderma patients / B. Francesco, S. Franchini, E. Colantuoni [et al.]//Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 60, N 8. – P. 2480-2489.

8. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a Referral Centre / J. Hurdman, R. Condliffe, C.A. Elliot [et al.] // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 39, N 4. – P. 945-955.

9. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype / L. Chung, J. Liu, L. Parsons [et al.] // Chest. – 2010. – Vol. 138, N 6. – P. 1383-1394.

10. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension / M.M. Hoeper, C. Faulenbach, H. Golpon [et al.] // Eur. Resp. J. – 2004. – Vol. 24. – P. 1007-1010.

11. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension / S. Gü nther, X. Jais, S. Maitre [et al.] // Arthritis Rheum. – 2012. – Vol. 64, N 9. – P. 2995-3005.

12. Denton C.P. Systemic sclerosis: from pathogenesis to targeted therapy / C.P. Denton // Clin. Exp. Rheum. – 2015. – Vol. 33, N 4. – P. 3-7.

13. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nation- wide prospective multicenter study / E. Hachulla, V. Gressin, L. Guillevin [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. –Vol. 52, N 12. – P. 3792-3800.

14. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis / D. Mukherjee, D.St. George, C. Knight [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2004. — Vol. 43, N 4. – P. 461-466.

15. Endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: an evolving landscape / B. Ranchoux, L.D. Harvey, R.J. Ayon [et al.] // Pulm. Circ. – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 2045893217752912.

16. Enrichment of Scleroderma Vascular Disease-Associated Autoantigens in Endothelial Lineage Cells / Z.H. McMahan, T.R. Cottrell, F.M. Wigley [et al.] // Arthritis Rheum. – 2016. – Vol. 68, N 10. – P. 2540-2549.

17. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study / J.C. Coghlan, C.P. Denton, E. Grünig [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73, N 7. – P. 1340-1349.

18. Fibrosis – a lethal component of systemic sclerosis / Y.Y. Ho, D. Lagares, A.M. Tager, M. Kapoor // Nat. Rev. Rheum. – 2014. – Vol. 10, N 7. – P. 390-402.

19. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases / P. Dorfmuller, M. Humbert, F. Perros [et al.] // Hum. Pathol. – 2007. – Vol. 38, N 6. – P. 893-902.

20. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension / A. Campo, S.C. Mathai, J. Le Pavec [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2016. – Vol. 182, N 2 – P. 252-260.

21. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis / Y. Allanore, D. Borderie, J. Avouac, D.Zerkak [et. al.] // Arthritis Rheum. – 2008.– Vol. 58, N 1. – P. 284-291

22. Huber L.C. The pathogenesis of pulmonary hypertension--an update / L.C. Huber, H. Bye, M. Brock // Swiss Society Pulmonary Hypertension. Swiss Med Wkly. – 2015. – Vol. 145. – P. 14202.

23. Lung or Heart-Lung Transplant in Pulmonary Arterial Hypertension: What Is the Impact of Systemic Sclerosis? / S.K .Gadre, O.A. Minai, X.F. [et al] // Exp. Clin. Transplant. – 2017. – Vol. 15, N 6. – P. 676-684.

24. Longterm survival among patients with scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension treated with intravenous epoprostenol / D.B. Badesch, M.D. McGoon, R.J. Barst [et al.] // J. Rheum. – 2009. – Vol. 36, N 10. – P. 2244-2249.

25. Mathai S.P. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases / S.P. Mathai, P.M. Hassoun Heart Fail Clin. – 2012. – Vol. 8, N 3. – P. 413-425.

26. Manetti M. The crowded crossroad to angiogenesis in systemic sclerosis: where is the key to the problem? / M. Manetti, S. Guiducci, M. Matucci-Cerinic // Arthritis Res. Ther. – 2016. – Vol. 18, N 5. – P. 36-46.

27. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease / D. Launay, L. Mouthon, E. Hachulla [et al.] // J. Rheum. – 2007. – Vol. 34, N 5. –P. 1005-1011.

28. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of registry approach / D. Mukherjee, D. St George, B. Coleiro [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62, N 11. – P. 1088-9333.

29. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and meta- analysis of 5 studies / J. Avouac, P. Airo, C. Meune, L. Beretta [et al.] // J. Rheum. – 2010. – Vol. 37, N 11. – P. 2290-2298.

30. Prognostic significance of computed tomography criteria for pulmonary veno-occlusive disease in systemic sclerosis-pulmonary arterial hypertension / M.J. Connolly, S. Abdullah, D.A. Ridout, B.E. Schreiber [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2017. – Vol. 56, N 12. – P. 2197-2203.

31. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry / D.B. Badesch, G.E. Raskob, C.G. Elliott, A.M. Krichman [et al.] // Chest. – 2010. – Vol. 137, N 2. – P. 376-387.

32. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry / M. Humbert, O. Sitbon, A. Chaouat [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173, N 9. – P. 1023-1030.

33. Pulmonary hypertension associated with veno-occlusive disease in systemic sclerosis: Insight into the mechanism of resistance to vasodilator / A. Hayato, T. Konno, A. Motohiko [et al.] // J. Cardiol. Cases. – 2012. – Vol. 5, N 1. – P. e44-e47.

34. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: prevalence, incidence and predictive factors in a large multicentric Italian cohor / M. Iudici, V. Codullo, D. Giuggioli [et al.] // Clin. Exp. Rheum. – 2013. – Vol. 31, N 76. – P. 31-36.

35. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival / A.J. MacGregor, R. Canavan, C. Knight [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2001. – Vol. 40. – P. 453-459.

36. Pulmonary veno-occlusive disease / A. Boucly, B. Girerd, D. Bourlier [et al.] // Rev. Mal. Respir. – 2018. – Vol. 35, N 2. – P. 160-170.

37. Pulmonary veno-occlusive disease: a rare cause of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Case presentation and review of the literature / A.M. Daraban, R. Enache, L. Predescu [et al.] // Rom. J. Inter. Med. – 2015. – Vol. 53, N 2. – P. 175-183.

38. Pulmonary venoocclusive disease and scleroderma associated pulmonary hypertension / S.R. Johnson, D. Patsios, D.M. Hwang, J.T. Granton // J. Rheum. – 2006. – Vol. 33, N 11. – P. 2347-2350.

39. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension / M. Williams, C. Handler, R. Akram [et al.] // Eur. Heart. J. – 2006. – Vol. 27, N 12. – P. 1485-1494.

40. Rosenkranz S. Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension / S. Rosenkranz, R. Ioana // Preston Eur. Resp. Review. – 2015. – Vol. 24. – P. 642-652.

41. Schwaiger J.P. Screening patients with scleroderma for pulmonary arterial hypertension and implications for other at risk populations // J.P. Schwaiger, D. Khanna, J. Gerry Coghlan // Eur. Resp. Rev. – 2013. – Vol. 22, N 130. – P. 515-525.

42. Scleroderma dermal microvascular endothelial cells exhibit defective response to pro-angiogenic chemokines / P.S. Tsou, B.J. Rabquer, R.A. Ohara [et al.] // Rheum. – 2016. – Vol. 55, N 4. – P. 745-754.

43. Scleroderma renal crisis accompanied by new-onset pulmonary arterial hypertension: an acute systemic endothelial injury? Case report and literature / T. Dimitroulas, P. Sarafidis, V. Roma [et al.] // Inflamm. Allergy Drug. Targets. – 2010. – Vol. 9, N 4. – P. 313-318.

44. Serum uric acid as a prognostic predictor in pulmonary arterial hypertension with connective tissue disease / W. Njaman, T. Iesaki, Y. Iwama [et al.] // Inter. Heart. J. – 2007. – Vol. 48, N 4. – P. 523-532.

45. Shah Ami A. Telangiectases in Scleroderma: A Potential Clinical Marker of Pulmonary Arterial Hypertension / Ami A. Shah, Fredrick M. Wigley, Laura K. Hummers // J. Rheum. – 2010. – Vol. 37, N 1. – P. 98-104.

46. Steen V. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement / V. Steen, T.A. Medsger // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 48, N 2. – P. 516-522.

47. Systemic sclerosis with renal crisis and pulmonary hypertension: a report of eleven cases / O.H. Gündüz, N. Fertig, M. Lucas, T.A. Medsger // Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 44, N 7. – P. 1663-1666.

48. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension / P.R. Forfia, M.R. Fisher, S.C. Mathai [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174, N 9. – P. 1034-1041.

49. Von Willibrand factor independently predicts long-term pulmonary arterial hypertension / S.M. Kawut, E.M. Horn, K.K. Berekashvili [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 2355-2362.

REFERENCES

1. Syniachenko OV, Yehudina YeD, Mikukst VYa, Yermolaiva MV, et al. [Angiopathy in systemic scleroderma]. Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal. 2017;67(1):5-12. Russian.

2. Volkov AV. [Diagnosis of pulmonary hypertension in systemic scleroderma]. Sovremenaya revmatologiya. 2008;4:22-25. Russian.

3. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, [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):1747–55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424

4. Syniachenko OV, Yehudina YeD, Mikukst VYa, Yermolaiva MV. [Rheological properties of blood serum in limited and diffuse forms of systemic scleroderma]. Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii. 2017;64(1):43-46. Russian.

5. Saad YeO, Ananeva LP, Novikova DS, Ajkeperova RT. [Traditional risk factors for cardiovascular disease in systemic scleroderma and their relationship with heart structural changes]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.2016;54(6):687-692. Russian.

6. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J.2007; 29:469-75.

7. Francesco B, Franchini S, Colantuoni E, et al. Anti-β2 glycoprotein I antibodies are independently associated with macrovascular disease and mortality in scleroderma patients Arthritis Rheum. 2009;60(8):2480-89. doi: 10.1002/art.24684.

8. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a Referral Centre. Eur Respir J. 2012;39(4):945-55. doi: 10.1183 / 09031936.00078411

9. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. Chest. 2010;138(6):1383-94. doi: 10.1378/chest.10-0260

10. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2004;24:1007-10.

11. Gü nther S, Jais X, Maitre S, et al. Computed tomography find- ings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. Arthritis Rheum. 2012;64(9):2995-3005. doi: 10.1002 / art.34501

12. Denton CP. Systemic sclerosis: from pathogenesis to targeted therapy. Clin. Exp. Rheumatol. 2015;33(4):3-7.

13. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. Arthritis Rheum. 2005;52(12):3792-800. doi: 10.1002/art.21433

14. Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2004;43(4):461-6. doi: 10.1093/rheumatology/keh067.

15. Ranchoux B, Harvey LD, Ayon RJ, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: an evolving landscape. Pulm Circ. 2018;8(1):2045893217752912. doi: 10.1177/2045893217752912

16. McMahan ZH, Cottrell TR, Wigley FM, et al. Enrichment of Scleroderma Vascular Disease-Associated Autoantigens in Endothelial Lineage Cells. Arthritis Rheumatol. 2016;68(10):2540-9. doi: 10.1002/art.39743

17. Coghlan JC, Denton CP, Grü nig E, et al. Evidence-based detec- tion of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. Ann Rheum Dis. 2014;73(7):1340-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203301

18. Ho YY, Lagares D, Tager AM, Kapoor M Fibrosis – a lethal component of systemic sclerosis. Nat. Rev. Rheumatol. 2014;10(7):390-402. doi: 10.1038/nrrheum.2014.53

19. Dorfmuller P, Humbert M, Perros F, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. Hum Pathol. 2007;38(6):893-902. doi: 10.1016/j.humpath.2006.11.022

20. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2016;182(2):252-60. doi: 10.1164/rccm.200912-1820OC

21. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkk D, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2008;58(1):284-291. doi: 10.1002/art.23187

22. Huber LC, Bye H, Brock M. The pathogenesis of pulmonary hypertension--an update. Swiss Society of Pulmonary Hypertension.Swiss Med Wkly. 2015;145:14202. doi: 10.4414/smw.2015.14202

23. Gadre SK, Minai OA, Wang XF, et al. Lung or Heart-Lung Transplant in Pulmonary Arterial Hypertension: What Is the Impact of Systemic Sclerosis? Exp Clin Transplant. 2017;15(6):676-684. doi: 10.6002 / ect.2016.0209

24. Badesch DB, McGoon MD, Barst RJ, et al. Longterm survival among patients with scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension treated with intravenous epoprostenol. J Rheumatol. 2009;36(10):2244-9. doi: 10.3899/jrheum.081277

25. Mathai SP, Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. Heart Fail Clin. 2012;8(3):413-25. doi: 10.1016/j.hfc.2012.04.001

26. Manetti M, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. The crowded crossroad to angiogenesis in systemic sclerosis: where is the key to the problem? Arthritis Res. Ther. 2016;18(5);36-46. doi: 10.1186/s13075-016-0937-x

27. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. J Rheumatol. 2007;34(5):1005-11.

28. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, [et al]. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. Ann Rheum Dis. 2003;62:1088-93.

29. Avouac J, Airo P, Meune C, Beretta L, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and meta-analysis of 5 studies. J Rheumatol. 2010;37(11):2290-8. doi: 10.3899/jrheum.100245

30. Connoly MJ, Abdullah S, Ridout DA, et al. Prognostic significance of computed tomography criteria for pulmonary veno-occlusive disease in systemic sclerosis-pulmonary arterial hypertension. Rheumatology (Oxford). 2017;56(12):2197-203. doi: 10.1093/rheumatology/kex351

31. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. Chest. 2010;137(2):376-87. doi: 10.1378/chest.09-1140

32. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006;173(9):1023-30.

33. Hayato A, Konno T, Motohiko A, et al. Pulmonary hypertension associated with venoocclusive disease in systemic sclerosis: Insight into the mechanism of resistance to vasodilator. Journal of Cardiology Cases. 2012;5(1):e44-e47.

34. Iudici M, Codullo V, Giuggioli D, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: prevalence, incidence and predictive factors in a large multicentric Italian cohort. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(76):31-6.

35. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. Rheumatology (Oxford). 2001;40:453-9.

36. Boucly A1, Girerd B1, Bourlier D1, et al. Pulmonary veno-occlusive disease Rev Mal Respir. 2018;35(2):160-70. doi: 10.1016/j.rmr.2017.11.005

37. Daraban AM, Enache R, Predescu L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a rare cause of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Case presentation and review of the literature. Rom J Intern Med. 2015;53(2):175-83.

38. Johnson SR, Patsios D, Hwang DM, Granton JT. Pulmonary venoocclusive disease and scleroderma associated pulmonary hypertension. J Rheumatol. 2006;33(11):2347-50.

39. Williams M, Handler C, Akram R, et al. Role of N- terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. Eur. Heart J. 2006;27(12):1485-94.

40. Rosenkranz S, Ioana R. Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension Preston European Respiratory Review. 2015;24:642-52. doi: 10.1183 / 16000617.0062-2015

41. Schwaiger JP, Khanna D, Gerry Coghlan J. Screening patients with scleroderma for pulmonary arterial hypertension and implications for other at risk

populations. Eur Respir Rev. 2013;22(130):515-25. doi: 10.1183/09059180.00006013

42. Tsou PS, Rabquer BJ, Ohara RA, et al. Scleroderma dermal microvascular endothelial cells exhibit defective response to pro-angiogenic chemokines. Rheumatology. 2016;55(4):745-754. doi: 10.1093/rheumatology/kev399

43. Dimitroulas T, Sarafidis P, Roma V, et al. Scleroderma renal crisis accompanied by new-onset pulmonary arterial hypertension: an acute systemic endothelial injury? Case report and literature. Inflamm. Allergy Drug. Targets. 2010;9(4);313-318.

44. Njaman W, Iesaki T, Iwama Y, et al. Serum uric acid as a prognostic predictor in pulmonary arterial hypertension with connective tissue disease. Inter. Heart J.2007;48(4):523-32.

45. Ami A Shah, Fredrick M Wigley, Laura K. Hummers.Telangiectases in Scleroderma: A Potential Clinical Marker of Pulmonary Arterial Hypertension. J Rheumatol. 2010;37(1):98-104. doi: 10.3899/jrheum.090697

46. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hyper- tension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. Arthritis Rheum. 2003;48(2):516-22. doi: 10.1002 / art.10775

47. Gü ndü z OH, Fertig N, Lucas M, Medsger TA. Systemic sclerosis with renal crisis and pulmonary hypertension: a report of eleven cases. Arthritis Rheum. 2001;44(7):1663-6.

48. Forfia PR1, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2006;174(9):1034-41.

49. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, et al. Von Willibrand factor independently predicts long-term pulmonary arterial hypertension. Chest. 2005;128:2355-62.

Стаття надійшла до редакції
08.03.2018

УДК 616.12-005.4-073:616.379-008.64:612.122:615.015.5 https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133698

Г.Б. Маньковский

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины»
клиника для взрослых
(дир. – д. мед. н., проф. И.Н. Емец)
ул. Мельникова, 24, Киев, 04050, Украина
Scientific and clinical center of childrens' cardiology and cardiac surgery
Clinic for adults
Melnikova str., 24, Kyiv, 04050, Ukraine
e-mail: info@cardio.org.ua

Ключевые слова: *сахарный диабет, предиабет, гликемия натощак, гликозилированный гемоглобин, тест на толерантность к глюкозе, ишемическая болезнь сердца, коронарография*
Ключові слова: *цукровий діабет, прediабет, глікемія натще, глікозильований гемоглобін, тест на толерантність до глюкози, ішемічна хвороба серця, коронарографія*
Key words: *diabetes mellitus, prediabetes, fasting plasma glucose, glycated hemoglobin, oral glucose tolerance test, ischemic heart disease, coronarography*

Реферат. Діагностика порушень вуглеводного обміну у хворих з ішемічною хворобою серця. Маньковський Г.Б. *Мета роботи − вивчення частоти зустріваності раніше недіагностованого цукрового діабету 2 типу та прediабету за допомогою різних діагностичних підходів у хворих з ангіографічно підтвердженою ішемічною хворобою серця. Матеріали та методи. Обстежено 89 хворих з ішемічною хворобою серця. Середній вік пацієнтів становив 62+3,6 року. Усі пацієнти мали атеросклероз коронарних судин, що був ангіографічно підтверджений. У жодного із включених в обстеження пацієнтів не було вказано в анамнезі цукровий діабет або епізоди гіперглікемії. Хворим було проведено обстеження з метою виявлення прихованого*