

## ВТОРИЧНАЯ ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Н.А. Шостак<sup>1</sup>, Ю.К. Новиков<sup>2</sup>, А.Л. Черняев<sup>2</sup>, А.А. Клименко<sup>1</sup>, П.В. Новиков<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова

<sup>2</sup> Кафедра пульмонологии Российского государственного медицинского университета Росздрава, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1.

### Вторичная легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани

Н.А. Шостак<sup>1</sup>, Ю.К. Новиков<sup>2</sup>, А.Л. Черняев<sup>2</sup>, А.А. Клименко<sup>1</sup>, П.В. Новиков<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова и <sup>2</sup> Кафедра пульмонологии Российского государственного медицинского университета Росздрава, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1.

Приводятся современное определение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), данные о распространенности и встречаемости вторичной ЛАГ при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ), в том числе на основе регистров США, Франции и Шотландии. Описаны основные звенья патогенеза, классификационный подход, клиника и этапы диагностики.

**Ключевые слова:** вторичная легочная артериальная гипертензия, системные заболевания соединительной ткани, системная склеродермия, фактор Фон Виллебранда. **РФК 2009;2:65-69**

### Secondary pulmonary arterial hypertension in systemic diseases of connective tissue

N.A.Shostak<sup>1</sup>, J.K.Novikov<sup>2</sup>, A.L.Chernayev<sup>2</sup>, A.A.Klimenko<sup>1</sup>, P.V.Novikov<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Chair of Faculty Therapy named after academician A.I. Nesterov and <sup>2</sup> Chair of Pulmonology, Russian State Medical University, Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Modern definition of pulmonary arterial hypertension (PAH) as well as data on prevalence and incidence of secondary PAH in systemic disease of connective tissue is presented, including data of USA, France and Scotland registers. The main chains of pathogenesis, classification approaches, clinical features and diagnostics are described.

**Key words:** secondary pulmonary arterial hypertension, systemic disease of connective tissue, systemic sclerosis, von Willebrand factor.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;2:65-69**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sobstvennost@rambler.ru

Легочная гипертензия (ЛГ) является одной из наиболее серьезных проблем современной медицины [1]. ЛГ – это патологическое состояние, наблюдающееся при различных заболеваниях, характеризующееся неуклонным повышением легочного сосудистого сопротивления (PVR). Последнее приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов [2]. Диагноз ЛГ определяется при среднем давлении в легочной артерии более 25 мм рт.ст. в покое и 30 мм рт.ст. при физической нагрузке [2-4]. ЛГ может быть как самостоятельной нозологической единицей – идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ), так и проявлением ряда заболеваний (болезни соединительной ткани, легких, легочных сосудов, пороков сердца) – вторичная легочная гипертензия [2]. В настоящее время все пациенты без лечения независимо от функционального класса ЛГ имеют неблагоприятный прогноз [5]. Наиболее общим проявлением поражений легких при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ) являются интерстициальные изменения в легких. Поражения легочных сосудов при СЗСТ представлены альвеолярной геморрагией и легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

В данной статье мы коснемся вопросов вторичной ЛАГ при СЗСТ. Вторичная ЛАГ встречается при различных

СЗСТ, включая системную склеродермию (ССД), системную красную волчанку (СКВ), смешанное заболевание соединительной ткани, а также ревматоидный артрит (РА) и дерматомиозит/полимиозит.

### Эпидемиология вторичной ЛАГ

Распространенность вторичной ЛАГ велика и зависит от частоты ведущих к ней заболеваний [6]. Так, среди СЗСТ ЛАГ чаще встречается при ССД [7]. Точная распространенность вторичной легочной гипертензии при ССД неизвестна [8]. Однако сообщается, что ЛАГ выявляется у 5-35% пациентов с ССД в зависимости от применяемых методов и критериев диагностики [9, 10]. В исследовании Wigley et al. [11] при анкетировании ревматологов распространенность ЛГ, измеренной при помощи эхокардиографии (ЭхоКГ), составила 26,7%. По данным Nachulla E. et al. [12], частота ЛАГ при ССД (599 пациентов) составила 7,85%. По данным Humbert M. et al. [13], доля пациентов с ЛАГ (674 пациента с ССД) была равна 15,3%. В исследовании, проведенном Kumar U. et al. [14] в период 2004-2007 г.г., было показано, что из 100 пациентов с системным склерозом только у 32% была выявлена ЛАГ первой степени. При РА частота изолированной ЛГ в среднем была обнаружена у 21% пациентов [15]. При синдроме Шегрена наблюдается быстрое прогресси-

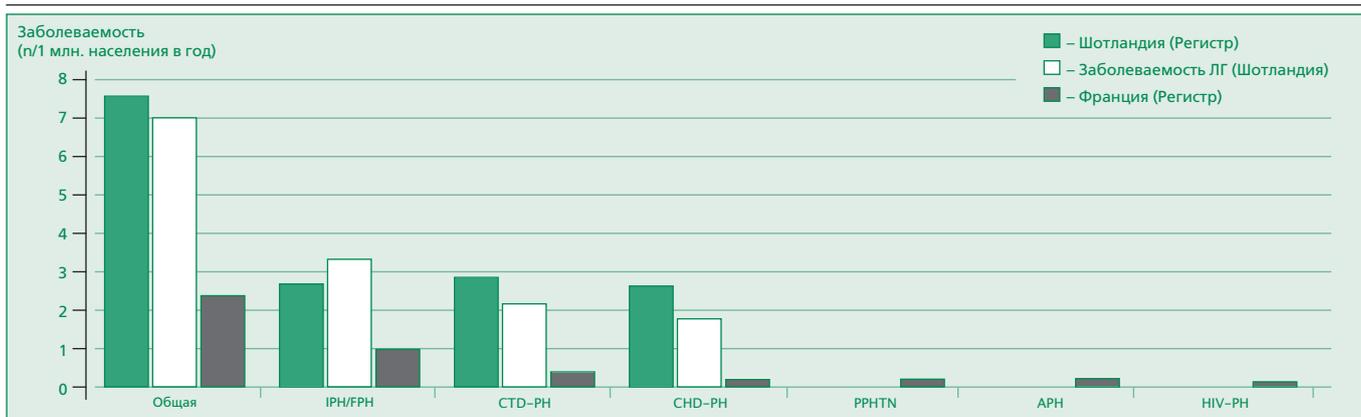


Рисунок 1. Ежегодное число наблюдений заболеваемости ЛГ в Шотландии и Франции [19]

IPH/FPH – идиопатическая/семейная ЛГ; CTD-PH – ЛГ при заболеваниях соединительной ткани; CHD-PH – ЛГ при врожденных и приобретенных пороках сердца; PPHTN – ЛГ при портальной гипертензии; APH – ЛГ, индуцированная лекарствами и токсинами; HIV-PH – ЛГ при ВИЧ инфекции

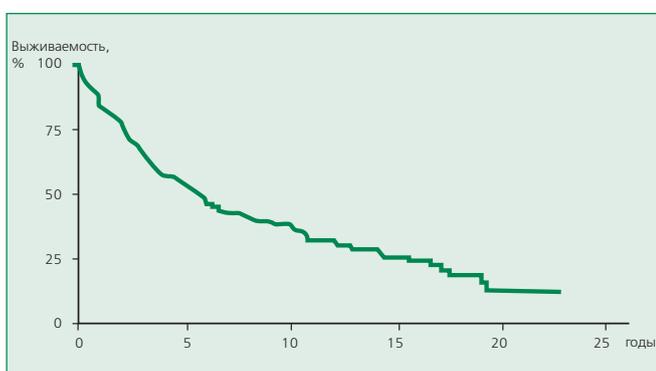


Рисунок 2. Выживаемость пациентов с ЛГ [21]

Выживаемость пациентов с ЛГ в течение 1 года, 3-х лет, 5-ти лет составила, соответственно, 84%, 67% и 58%

рование ЛГ, но ЛГ редко сопровождает данное патологическое состояние. У больных СКВ частота встречаемости ЛГ варьирует от 5 до 18 % [16,17].

До недавнего времени информация о распространенности и заболеваемости ЛГ основывалась на данных регистра ВОЗ, созданного в США до 1980 года. В связи с накоплением новых данных и более детальным изучением патогенеза и причин возникновения ЛГ стали создаваться проспективные регистры во Франции [18], Шотландии [19] и США, учитывающие частоту ЛАГ при СЗСТ [20]. Распространенность и ежегодная заболеваемость ЛГ, по данным регистра Франции, составила, соответственно, 15 и 2,4 наблюдений на 1 млн. взрослого населения. По данным национального регистра Шотландии, распространенность ЛГ составила 52 наблюдения на 1 млн. населения при уровне заболеваемости 7,6 случаев на 1 млн. населения в год (рис. 1).

Несмотря на появление современных препаратов для лечения ЛГ, смертность среди этих пациентов остается высокой. По данным регистра ВОЗ, выживаемость пациентов с ЛГ на начало 21 века сравнима с показателями 1980 года (рис. 2) [21].

Средняя продолжительность жизни пациентов с ЛГ от момента постановки диагноза составляет менее трех лет [5].

### Патогенез ЛГ

Несмотря на одинаковые механизмы патогенеза, разные причины ЛГ имеют свои особенности развития [22]. В настоящее время достигнуты наибольшие успехи в изучении патогенеза ИЛГ. Патогенез вторичной ЛАГ при СЗСТ до сих пор окончательно не изучен. Было показано, что гистологические признаки ЛАГ при СЗСТ схожи с таковыми при ИЛГ. У пациентов с лимитированной формой ССД и CREST-синдромом (кальциноз, синдром Рейно, эзофагит, склеродактилия, телеангиэктазии) концентрическое утолщение интимы служит доминирующим морфологическим признаком изменений легочных сосудов [23]. Длительное время данный признак расценивался как проявление фиброза, однако при дальнейшем патогистологическом исследовании были выявлены плексиформные структуры. Данная структура представляет собой ветвящиеся сосуды с тонкими стенками с одиночной эластической мембраной и пролиферирующими эндотелиальными клетками [24,25]. В настоящее время считают, что тромбоз *in situ* у больных ССД встречается чаще, чем тромбоз эмболия. Однако с учетом плексогенного поражения сосудов у больных ССД тромбоз эмболические осложнения не так уж редки [26]. У пациентов с ССД, и в особенности с СКВ и антифосфолипидным синдромом, существует тромбоз эмболическая угроза, что усугубляет течение заболевания [16,27].

В последнее время среди патогенетических механизмов, участвующих в развитии ЛГ при ССД, уделяется большое внимание следующим: васкулиту, ремоделированию сосудов за счет утолщения интимы и гипертрофии меди, обструкции и деструкции сосудистого русла вследствие прогрессирующего легочного фиброза, периваскулярному склерозу, тромботической

ангиопатии и тромбозу *in situ* [28]. У больных с ССД васкулит рассматривается как основной патогенетический фактор в развитии ЛГ. При ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, обнаружено накопление в стенке ветвей легочной артерии макрофагов и Т-лимфоцитов [23]. В исследовании, проведенном Quismого F.P. et al. [29], обнаружено отложение антинуклеарных антител (АТ) и ревматоидного фактора у пациентов с ЛГ при СКВ. У больных ССД антиядерные и антигистоновые АТ ассоциируются с поражением сосудов [30]. При лимитированной форме (поражение кожи ограничено областью лица и кистей/стоп) ССД в отличие от диффузной формы (генерализованное поражение кожи конечностей, лица и туловища) антицентромерные АТ (АСА) и ЛАГ обнаруживаются чаще [28]. Это позволяет ассоциировать антицентромерные АТ и ЛАГ у пациентов с ССД [28]. Было показано, что у пациентов с ССД, СКВ и смешанным заболеванием соединительной ткани, имеющих ЛАГ, синдром Рейно встречается чаще, чем у больных без ЛАГ, что позволило выделить «легочный синдром Рейно» [31-34]. Гипоксическая вазоконстрикция, впервые описанная в 1946 году и известная под названием рефлекса Эйлера-Лилестранда, имеет сложный механизм реализации, включающий в себя изменения основных факторов вазоконстрикции [35].

С начала 1990-х годов теория о ведущей роли гипоксемии в развитии ЛГ при СЗСТ претерпела ряд изменений. Изменения легочных артерий выявляли у пациентов с нормоксемией и без поражения легочной ткани [36]. В основе всех ЛГ лежит повреждение эндотелия, однако остается много вопросов, касающихся дисфункции эндотелия с нарушением его антитромбогенных и вазорегулирующих свойств [37]. У больных ССД установлено нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, что связано со снижением активности NO-синтазы [38]. Оксид азота как маркер эндотелиальной дисфункции при ССД изучен не до конца, и работ по изучению этого показателя в зарубежной литературе немного [39]. Имеются данные о снижении продукции данного маркера в легких при ССД с ЛАГ [40]. Кроме оксида азота, эндотелиальные клетки продуцируют фактор фон Виллебранда (vFW), который является высокомолекулярным гликопротеидом и синтезируется эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Одной из основных причин повышения уровня vFW в крови является повреждение и/или регенерация эндотелия, а также деструкция субэндотелия [41]. В 1981 году Kahaler M.B. et al. [42] впервые сообщили о повышении концентрации vFW у 17 больных ССД, уровень которого на 225 % превышал значение показателя у здоровых доноров. Повышение содержания vFW при ССД было подтверждено результатами последующих исследований [43]. Таким образом, сохраняется противоречивость данных о генезе и последовательности

морфофункциональных изменений сердца при СЗСТ и о возможностях прогнозирования исходов.

## Классификация

Группы пациентов с ЛГ характеризуются своей неоднородностью. При создании удобной классификации для практического здравоохранения были использованы различные подходы [2].

1. Физиологический подход основан на законах Ома:  $PAP - LAP = PVR \times CO$  или  $PAP = PVR \times CO + LAP$

где PAP – среднее давление в ЛА, LAP – давление в левом предсердии, PVR – легочное сосудистое сопротивление, CO – сердечный выброс.

Закон Ома свидетельствует о том, что повышение PAP может быть результатом повышения PVR, CO и/или LAP.

Заболевания, сопровождающиеся повышением легочного сосудистого сопротивления (PVR): ЛГ при системных заболеваниях соединительной ткани. Заболевания, протекающие с повышением сердечного выброса: врожденные системные и легочные шунты, патология щитовидной железы (гипертиреоз), артериовенозная фистула и портопультмональная гипертензия. Причины повышения давления в левом предсердии (LAP): патология левого предсердия и левого желудочка или митральные пороки.

Данный классификационный подход не исключает возможность участия сразу нескольких механизмов в развитии ЛГ. Например, при портопультмональной ЛГ имеется два механизма реализации: повышение PVR и CO [44].

2. Классификационный подход, основанный на гистологических изменениях, не нашел широкого применения [19].

3. В настоящее время предпринимаются попытки создания классификации, основанной на генетике, однако накоплено недостаточно информации для создания этого классификационного подхода [20].

В 1973 году на конференции ВОЗ впервые представлена классификация ЛГ [45]. Впоследствии, на второй всемирной конференции в Женеве в 1998 году, была представлена Венская классификация, включающая 5 разделов, основанных на патофизиологических механизмах, клинических проявлениях и терапевтических подходах [2]. СЗСТ вошли в раздел Ассоциированная легочная артериальная гипертензия. В 2003 году данная классификация была доработана с минимальными изменениями, не касающимися места СЗСТ [2].

## Клиника и диагностика

Распознавание ЛГ на начальной стадии чрезвычайно затруднено, так как одышка, утомляемость при нагрузке, слабость, цианоз у этих больных длительное время мо-

Таблица 1. Частота встречаемости симптомов при ЛГ

Симптомы	Начальные симптомы (%)	На момент постановки диагноза (%)
Одышка	60	98
Утомляемость	19	73
Загрудинные боли	7	47
Пресинкопальные состояния	5	41
Синкопы	8	36
Отеки нижних конечностей	3	37
Сердцебиение	5	33

Таблица 2. Частота встречаемости физикальных признаков у пациентов с ЛГ

Симптомы	%
Акцент 2-го тона над ЛА	93
Систолический шум в точке выслушивания трикуспидального клапана	40
4-й тон	38
Периферические отеки	32
3-й тон	23
Цианоз	20
Недостаточность клапана ЛА	13

гут быть проявлением только дыхательной недостаточности или основного заболевания [1, 4]. Fuster et al. [46] в исследовании, проведенном в период с 1955 по 1977 г.г., показали, что время от момента появления первых симптомов до постановки диагноза ЛГ не превышало 1,9 года. По данным регистра Национальных Институтов Здоровья, этот интервал составляет 1,3 года [47]. В 1951 году Dresdale et al. [48] опубликовали обзор, посвященный клиническим проявлениям у пациентов с идиопатической ЛГ. Были выделены следующие клинические проявления ЛГ по частоте встречаемости: одышка при физической нагрузке и слабость, загрудинные (стенокардитические) боли, возникающие при физической нагрузке, синкопальные состояния (при физической нагрузке), сердцебиение, положение ортопноэ и кровохарканье. Встречаемость клинических признаков по данным регистра Национальных Институтов Здоровья представлена в табл. 1 [47].

При аускультации сердца у пациентов с ЛГ чаще всего выявляется акцент и/или раздвоение 2-го тона на ЛА либо усиление его на вдохе. Однако появление данной аускультативной картины у пациентов с ЛГ происходит только при повышении давления в ЛА не менее чем в 2 раза (табл. 2) [48].

Таким образом, все эти симптомы не являются ранними и специфическими признаками ЛГ. Если у пациента имеются симптомы, описанные выше, это обычно свидетельствует о развитии выраженной гипертензии с недостаточностью правого желудочка.

Структурная перестройка сердца и изменения внутрисердечной гемодинамики при ЛГ сложны и многообразны. Важность своевременного обнаружения этих изменений несомненна. Использование ЭхоКГ позволяет определить эти характеристики в реальном времени, оценить выраженность легочной гипертензии, провести динамическое наблюдение при лечебных мероприятиях. Данный метод исследования является основным скрининговым методом в диагностике ЛГ [49]. Чувствительность и специфичность данной методики в оценке СДЛА составляет 0,79 до 1,0 и 0,6 до 0,98, соответственно [50]. Считается, что ЭхоКГ является скрининговым методом у пациентов с высоким риском развития ЛГ. У пациентов с ССД и лимитированной формой (CREST-синдром) проведение ЭхоКГ должно осуществляться не реже одного раза в год [51]. Для применения этого метода необходимо, прежде всего, наличие трикуспидальной регургитации, а она регистрируется не так уж часто [51]. Если у больных идиопатической ЛГ трикуспидальная регургитация определяется, в среднем, в 86 % наблюдений [52], то у больных прогрессирующим легочным фиброзом этот показатель составляет 44 % [53], у больных системной склеродермией – 39 % [6]. Более того, данный показатель оценивается не у всех больных ССД, поэтому ЛАГ часто не диагностируется [53]. У большинства больных хроническими воспалительными заболеваниями легких определение величины СДЛА с помощью Допплер-ЭхоКГ невозможно вследствие отсутствия трикуспидальной регургитации [51-53]. В настоящее время наиболее точным методом определения давления в легочной артерии является метод катетеризации правого желудочка. Этот метод также позволяет провести пробы с короткодействующими вазодилататорами (ингаляционный оксид азота, антагонисты кальция, аналоги простаглицлина) для определения дальнейшей тактики лечения. При выявлении ЛГ рекомендуется проведение компьютерной томографии для исключения тромбоэмболии легочной артерии и интерстициального поражения легких.

## Заключение

Таким образом, у пациентов с СЗСТ, и особенно при ССД, развитие ЛГ является одним из нередких проявлений, определяющих прогноз. Патогенез ЛАГ при СЗСТ до конца не изучен. Патогистологические изменения в ветвях легочной артерии при вторичной ЛАГ на фоне СЗСТ схожи с картиной, наблюдаемой при ИЛГ. В настоящее время отсутствуют единые взгляды на классификацию ЛГ. Ранняя диагностика ЛГ должна основываться на скрининговых инструментальных методах обследования, поскольку клинические проявления появляются на поздних стадиях и не обладают достаточной специфичностью.

## Литература

- McLaughlin V.V., Presberg K.W., Doyle R.L. et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1 Suppl):78S-92S.
- Galie N., Torbicki A., Barst R. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(24):2243-78.
- Hatano S., Strasser T. World Health Organization 1975 primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
- Barst R.J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):40S-7.
- D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115(5):343-9.
- Murata I., Kihara H., Shinohara S., Ito K. Echocardiographic evaluation of pulmonary arterial hypertension in patients with progressive systemic sclerosis and related syndromes. *Jpn Circ J* 1992;56(10):983-91.
- Rayner C.F., Grubnic S. Pulmonary manifestations of systemic autoimmune disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(3):381-410.
- Battle R.W., Davitt M.A., Cooper S.M. et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest* 1996;110(6):1515-9.
- Mukherjee 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.
- Mukherjee D., St George D., Coleiro B. et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62(11):1088-93.
- Wigley F.M., Lima J.A., Mayes M. et al. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of communitybased rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum* 2005;52(7):2125-32.
- Hachulla E., Gressin V., Guillemin 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.
- 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.
- Kumar U., Ramteke R., Yadav R. et al. Prevalence and Predictors of Pulmonary Artery Hypertension in Systemic Sclerosis. *J Assoc Physicians India* 2008;56:413-7.
- Dawson J.K., Goodson N.G., Graham D.R., Lynch M.P. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(12):1320-5.
- Asherson R.A., Cervera R. Pulmonary hypertension, antiphospholipid antibodies, and syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32(2):153-8.
- Shen J.Y., Chen S.L., Wu Y.X. et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1999;18(4):147-51.
- Humbert M. The burden of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30(1):1-2.
- Pietra G.G., Capron F., Stewart S. et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):25S-32.
- Morrell N.W. Pulmonary hypertension due to BMPR2 mutation: a new paradigm for tissue remodeling? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(8):680-6.
- Jing Z.C., Xu X.Q., Han Z.Y. et al. Registry and survival in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007;132(2):373-9.
- Rubin L.J. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1 Suppl):4S-6S.
- Cool C.D., Kennedy D., Voelkel N.F., Tuder R.M. Pathogenesis and evolution of plexiform lesions in pulmonary hypertension associated with scleroderma and human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol* 1997;28(4):434-42.
- Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М.: Ноллидж; 1999.
- Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патогенез и патологическая анатомия первичной легочной гипертензии. *Болезни сердца и сосудов* 2006;1(1):54-9.
- Edwards W.D., Edwards J.E. Clinical primary pulmonary hypertension: three pathologic types. *Circulation* 1977;56(5):884-9.
- Yousem S.A. The pulmonary pathologic manifestations of the CREST syndrome. *Hum Pathol* 1990;21(5):467-74.
- Fagan K.A., Badesch D.B. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;45(3):225-34.
- Quismoro F.P. Jr, Sharma O., Koss M. et al. Immunopathologic and clinical studies in pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1984;13(4):349-59.
- Eddahibi S., Morrell N., d'Ortho M.P., Naeije R., Adnot S. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002;20(6):1559-72.
- Li E.K., Tam L.S. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: clinical association and survival in 18 patients. *J Rheumatol* 1999;26(9):1923-9.
- Stupi A.M., Steen V.D., Owens G.R. et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986;29(4):515-24.
- Ueda N., Mimura K., Maeda H. et al. Mixed connective tissue disease with fatal pulmonary hypertension and review of literature. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1984;404(4):335-40.
- Fahey P.J., Utell M.J., Condemi J.J., Green R., Hyde R.W. Raynaud's phenomenon of the lung. *Am J Med* 1984;76(2):263-9.
- Von Euler U., Lijstrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in cat. *Acta Physiol Scand* 1946;12:301-20.
- Archer S., Rich S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "Work in progress". *Circulation* 2000;102(22):2781-91.
- Barnes P.J., Kharitonov S.A. Exhaled nitric oxide: a new lung function test. *Thorax* 1996;51(3):233-7.
- Belvisi M.G., Barnes P.J., Larkin S. et al. Nitric oxide synthase activity is elevated in inflammatory lung diseases. *Eur J Pharmacol* 1995;283(1-3):255-8.
- Thomas S.R., Kharitonov S.A., Scott S.F., Hodson M.E., Barnes P.J. Nasal and exhaled nitric oxide is reduced in adult patients with cystic fibrosis and does not correlate with cystic fibrosis genotype. *Chest* 2000;117(4):1085-9.
- Rolla G., Colagrande P., Scappaticci E. et al. Exhaled nitric oxide in systemic sclerosis: relationship with lung involvement and pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 2000;27(7):1693-8.
- Насонов Е.Л., Баранов А.А., Саложин К.В. Лабораторная диагностика системных васкулитов. В Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П., редакторы. *Васкулиты и васкулопатии*. Ярославль: Верхняя Волга; 1999. С. 173-245.
- Blann A.D., Hopkins J., Winkles J., Wainwright A.C. Plasma and serum Von Willebrand factor antigen concentration in connective tissue disorders. *Ann Clin Biochem* 1992;29 (Pt 1):67-71.
- Grassi W., Medico P.D., Izzo F., Cervini C. Microvascular involvement in systemic sclerosis: capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30(6):397-402.
- Krowka M.J., Swanson K.L., Frantz R.P. et al. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;44(6):1502-10.
- Hatano S., Strasser T. Primary pulmonary hypertension: a report on a WHO meeting. Geneva: WHO; 1973.
- Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D. et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70(4):580-7.
- Dresdale D.T., Schultz M., Michtom R.J. Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1951;11(6):686-705.
- Rich S., Danzker D.R., Ayres S.M. et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107(2):216-223/
- Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография, 2-е изд. М.: Практика; 2005.
- McGoon M., Gutterman D., Steen V. et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1 Suppl):14S-34S.
- Mereles D., Grunig E. A stepwise and practical approach to optimizing echocardiography in pulmonary hypertension. *Advances in Pulmonary Hypertension* 2006;5(3):30-3.
- Hinderliter A.L., Willis R. W. 4th, Barst R. J. et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *Circulation* 1997;95(6):1479-86.
- Arcasoy S. M., Christie J. D., Ferrary V. A. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):735-40.