

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-215-216-5-6-15-23

УДК 616.131.616.149-008.331.1-092

## ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Назым М. ДЖУНУСБАЕВА, <https://orcid.org/0000-0002-9881-009X>,  
Бақытшолпан Г. ИСАЕВА, <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан



Джунусбаева Н.М.

Системная склеродермия представляет собой наиболее частое аутоиммунное заболевание, ассоциируемое с легочной гипертензией. Легочная гипертензия является потенциальным предиктором раннего летального исхода, в связи с чем в последнее время интерес к комплексному изучению вопросов диагностики легочной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, возрастает среди исследователей.

**Цель.** Рассмотрение актуальных вопросов диагностики, а также принципов использования диагностических алгоритмов с целью верификации легочной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, применяемых в ежедневной клинической практике.

**Материал и методы.** С целью изучения литературных данных был осуществлен поиск информации касательно данной проблемы глубиной до 10 лет в Web of Science, PubMed/MEDLINE. В процессе поиска были использованы следующие термины по отдельности и в комбинации: «системная склеродермия», «легочная гипертензия», «алгоритм DETECT», «катетеризация правых камер сердца». Основным условием поиска являлись исследования, основанные на изучении пациентов с легочной гипертензией, ассоциированных с системной склеродермией: метаанализы, оригинальные исследования, ретроспективные и когортные исследования.

**Результаты и обсуждение.** Клинические симптомы легочной гипертензии могут быть неспецифичными, что значительно усложняет диагностику заболевания на ранних этапах. Отсутствие специфической клинической картины до развития развернутой стадии легочной гипертензии приводит к поздней верификации диагноза. Ключевые алгоритмы, используемые в ежедневной практике врача, дают возможность минимизировать количество недиагностированных случаев легочной гипертензии.

**Выводы.** Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, зачастую вызывает сложности в практике врача. Ранняя диагностика и, следовательно, лечение легочной гипертензии имеют первостепенное значение, поскольку они улучшают показатели выживаемости у больных системной склеродермией.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, легочная гипертензия, скрининг, алгоритм DETECT, катетеризация правых камер сердца.

**Для цитирования:** Джунусбаева Н.М., Исаева Б.Г. Проблемы диагностики легочной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией // Медицина (Алматы). – 2020. – №5-6 (215-216). - С. 15-23. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-215-216-5-6-15-23

### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

#### ЖҮЙЕЛІ СКЛЕРОДЕРМИЯМЕН БІРЛЕСКЕН ӨКПЕ ГИПЕРТЕНЗИЯНЫҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ МӘСЕЛЕЛЕРІ

Назым М. ЖҮНІСБАЕВА, <https://orcid.org/0000-0002-9881-009X>,  
Бақытшолпан Г. ИСАЕВА, <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ,  
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Жүйелік склеродермия - өкпе гипертензиясымен байланысқан аутоиммунды аурулардың жиі кездесетін түрі болып табылады. Өкпе гипертензиясы ерте өлімнің ықтимал болжаушысы болып табылады, осыған байланысты соңғы уақытта зерттеушілер арасында жүйелік склеродермиямен байланысқан өкпе гипертензияның зерттеу мәселелерінің анықталуына қызығушылық артып келеді.

**Мақсаты.** Күнделікті клиникалық тәжірибеде қолданылатын жүйелік склеродермиямен байланысты өкпе гипертензиясын тексеру мақсатымен диагностикалық алгоритмдерді қолдану қағидаларын, заманауи диагностикалық мәселелері қарастыру.

**Материал және әдістері.** Әдеби деректерді зерттеу мақсатында Web of Science, PubMed/MEDLINE-да 10 жылға дейінгі тереңдікте осы мәселеге қатысты ақпаратты іздеу жүзеге асырылды. Іздеу барысында келесі терминдер жеке және бірге қолданылды: "жүйелі склеродермия",

**Контакты:** Джунусбаева Назым Маратовна, врач-кардиолог, PhD докторант, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: junusbayeva@mail.ru

**Contacts:** Nazym M Junusbayeva, cardiologist, PhD student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, e-mail: junusbayeva@mail.ru

Поступила: 09.10.2020

**Рецензенты:** Туртаева Айгуль Елубаевна, кандидат медицинских наук, и.о. профессора, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, e-mail: curtcha@mail.ru

Калиева Гульнар Айтказиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Общая врачебная практика» НУО «Казахстанско-Российского медицинского университета, г. Алматы, e-mail: mamaadleta@mail.ru

"өкпе гипертензиясы", "DETECT алгоритмі", "жүректің оң камераларын катетеризациялау". Іздеудің негізгі шарты жүйелік склеродермиямен байланысқан өкпе гипертензиясы бар науқастарды зерттеуге негізделген зерттеу жұмыстары болды: мета-анализдер, түпнұсқа зерттеулер, ретроспективті және когорттық зерттеулер.

**Нәтижелері және талқылауы.** Өкпе гипертензияның клиникалық белгілерінің спецификалық емес болуы, бұл аурудың ерте анықталуын едәуір қиындатады. Өкпе гипертензияның клиникалық көріністері айқын кезеңнің дамуына дейін нақты болмауы диагнозды кеш қойылуына әкеледі. Дәрігердің күнделікті тәжірибесінде қолданылатын негізгі алгоритмдер өкпе гипертензияның диагноз қойылмаған жағдайлар санын азайтуға мүмкіндік береді.

**Қорытынды.** Жүйелі склеродермиямен байланысқан өкпе гипертензиясының диагностикасы күнделікті дәрігер тәжірибесінде қиындық туғызады. Өкпе гипертензияны ерте анықтау, сонымен қатар уақытылы емдеу өте маңызды, өйткені аталған факторлар жүйелі склеродермиямен ауыратын науқастардың өмір сүру деңгейін жақсартады.

**Негізгі сөздер:** жүйелі склеродермия, өкпе гипертензиясы, скрининг, DETECT алгоритмі, жүректің оң жақ камераларының катетеризациясы.

## SUMMARY

### DIAGNOSIS OF PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATED WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Nazym M JUNUSBAYEVA, <https://orcid.org/0000-0002-9881-009X>,  
Bakytsholpan G ISSAYEVA, <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

*Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan*

Systemic sclerosis is the most common autoimmune disease associated with pulmonary hypertension. Pulmonary hypertension is a potential predictor of early death, and therefore, recently, interest in a comprehensive study of the diagnosis of pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis has been increasing among researchers.

**Aim.** Consideration of current diagnostic issues, as well as the principles of using diagnostic algorithms to verify pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis, applied in daily clinical practice.

**Material and methods.** In order to study the literature data, a search was carried out for information on this problem up to 10 years in depth in the Web of Science, PubMed/MEDLINE. During the search, the following terms were used individually and in combination: "systemic sclerosis", "pulmonary hypertension", "DETECT algorithm", "catheterization of the right heart chambers". The main search criteria were studies based on the study of patients with pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis: meta-analyses, original studies, retrospective and cohort studies.

**Results and discussion.** The clinical symptoms of pulmonary hypertension can be nonspecific, which greatly complicates the diagnosis of the disease in the early stages. The absence of a specific clinical picture before the development of an advanced stage of pulmonary hypertension leads to late verification of the diagnosis. Key algorithms used in the daily practice of a doctor make it possible to minimize the number of undiagnosed cases of pulmonary hypertension.

**Conclusions.** Diagnosis of PH associated with systemic sclerosis is often challenging for clinicians to practice. Early diagnosis and therefore treatment of PH are of paramount importance as they improve survival rates in patients with systemic sclerosis.

**Keywords:** systemic sclerosis, pulmonary hypertension, screening, DETECT algorithm, right heart catheterization.

**For reference:** Junusbayeva NM, Issayeva BG. Diagnosis of pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;5-6(215-216):15-23 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2020-215-216-5-6-15-23

В последние годы значительно возрос интерес к комплексному изучению вопросов диагностики легочной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией (ССД). Основной причиной смерти при ССД является интерстициальная болезнь легких, которая, в свою очередь, приводит к легочной гипертензии. Легочная гипертензия (ЛГ) возникает в результате микроваскулопатии, вызванной нарушением регенеративного процесса поврежденного эндотелия и характеризуется вазоконстрикцией, пролиферацией артериальной стенки, воспалением и фиброзом [1, 2]. ЛГ является прогрессирующим заболеванием, характеризующимся повышением легочного сосудистого сопротивления, что ведёт к правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти. Предполагаемая трехлет-

няя выживаемость среди пациентов с ЛГ, ассоциированной с системной склеродермией, составляет приблизительно 55%, в сравнении с 95% у пациентов без ЛГ [3].

**Цель исследования** - рассмотрение актуальных вопросов диагностики, а также принципов использования диагностических алгоритмов с целью верификации легочной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, применяемых в ежедневной клинической практике.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью изучения литературных данных был осуществлен поиск информации касательно данной проблемы глубиной до 10 лет в Web of Science, PubMed/MEDLINE. В процессе поиска были использованы следующие термины

по отдельности или в комбинации: «системная склеродермия», «легочная гипертензия», «алгоритм DETECT», «катетеризация правых камер сердца». Основным условием поиска являлись исследования, основанные на изучении пациентов с легочной гипертензией, ассоциированных с системной склеродермией: метаанализы, оригинальные исследования, ретроспективные и когортные исследования.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным, приблизительно у 10% пациентов с системной склеродермией легочная гипертензия развивается в качестве осложнения заболевания [4, 5]. До назначения специфической медикаментозной терапии ЛГ средняя выживаемость у пациентов с легочной гипертензией при системном склерозе составляла 1 год после постановки диагноза [6, 7, 8]. Результаты метаанализа, выполненные в 2013 году, включившие 22 исследования, представили 2244 пациента с системной склеродермией, ассоциированной с ЛГ, отображали текущие показатели выживаемости до 1, 2 и 3 лет, что соответственно составляет 81% (95% доверительный интервал [95% ДИ] 79–84%), 64% (95% ДИ 59–69%) и 52% (95% ДИ 47–58%) [9]. Следует отметить, что прогноз системной склеродермии, ассоциированной с ЛГ, значительно неблагоприятнее, в сравнении с пациентами с идиопатической (первичной) легочной гипертензией [10, 11, 12]. ЛГ, как правило, считается поздним осложнением заболевания, но на самом деле может быть диагностирована на любом этапе развития. В ходе исследования Nachulla E. et al. [13], ЛГ была диагностирована в группе пациентов с системной склеродермией спустя 6,3±6,6 лет после начала первого не-Рейно симптома.

Также было отображено, что пациенты, диагностированные с системной склеродермией и ранним началом ЛГ, были старше, нежели пациенты с поздним началом ЛГ (средний возраст 58,0±12,5 в сравнении 46,6±12,9 года), кроме того, течение ЛГ с ранним началом являлось прогностически тяжелее, чем ЛГ с поздним началом, характеризующееся с более низким сердечным индексом и выраженным общим легочным сопротивлением. Однако, несмотря на эти различия, смертность, была сопоставима между группами с ранним началом и поздним началом ЛГ. По большому счету, пациенты с ограниченной склеродермией были подвержены большему риску возникновения ЛГ в сравнении с группой пациентов с диффузной формой системной склеродермии [14, 15]. Однако, результаты ретроспективного когортного анализа, проведенного Nihtyanova и др. [16], демонстрируют, что частота проведения катетеризации правых отделов сердца, в случаях подтверждения ЛГ при диффузной (7%) и ограниченной формах системной склеродермии (8%), практически идентичны.

Клинические симптомы легочной гипертензии могут быть неспецифичными, что значительно усложняет диагностику заболевания на ранних этапах. Отсутствие специфической клинической картины до развития развернутой стадии ЛГ приводит к поздней верификации диагноза [17]. Только при выраженной легочной васкулопатии, приводящей к недостаточности правых отделов сердца, могут проявляться клинические признаки, в том числе характерные аускультативные данные, обусловленные трикуспидальной регургитацией, повышение центрального венозно-

го давления, гепатомегалия [18, 19, 20, 21]. Как следствие, у большинства наблюдаемых больных ЛГ при системной склеродермии регистрируется сердечная недостаточность III или IV в функциональных классов, по NYHA / WHO (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация / Всемирная организация здравоохранения), что, в свою очередь, значительно ухудшает прогноз заболевания в целом [4, 22, 23].

Поскольку первые признаки и симптомы ЛГ неспецифичны, а прогноз пациентов, диагностированных и получавших лечение на ранних стадиях, благоприятнее, чем у пациентов с поздней диагностикой, в последние годы было разработано несколько программ скрининга для раннего выявления ЛГ [24]. В данной статье будут обсуждаться три различные схемы, акцентирующие такие характеристики, как длительность заболевания, результаты тестов легочной функции и эхокардиографии (ЭхоКГ). Всем пациентам с системной склеродермией, диагностированным в ближайшее время, рекомендуется проводить ежегодный скрининг на ЛГ. После тщательного изучения анамнеза и клинического осмотра пациенты должны пройти ряд исследований, включая функциональные легочные тесты (определение форсированной жизненной ёмкости легких, общей ёмкости легких и диффузионной способности легких), рентгенографию и компьютерную томографию органов грудной клетки, ЭКГ, эхокардиографию и лабораторные исследования, включающие определение антинуклеарных антител и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа. По сведениям рекомендаций Европейского общества кардиологов, эхокардиография является базовым диагностическим методом выявления ЛГ среди пациентов с ССД [25]. С. Nagel считает, что результаты ЭхоКГ, выполненной в покое отличались низкой чувствительностью 72,7% и специфичностью 88,2%, при пороговых значениях систолического давления в легочной артерии более 40 мм рт.ст., [26]. По этой причине, последние рекомендации, отражающие диагностику и дальнейшее ведение пациентов с легочной гипертензией представляют дополнительные ЭхоКГ критерии, такие как площадь правого предсердия, время ускорения транспульмонального кровотока, диаметр легочной артерии, соотношение базальных размеров правого и левого желудочков в диастолу, индекс эксцентричности ЛЖ. Перечисленные критерии имеют диагностическое значение в своевременном выявлении ЛГ [25, 27, 28]. Однако ввиду отсутствия значимой специфичности ЭхоКГ, исследователи всего мира пытаются глобально модифицировать алгоритмы ранней диагностики данного клинического состояния. Согласно данным американского проспективного исследования PHAROS, обнародованные в 2014 году, в ходе которого были изучены 251 пациента с системной склеродермией у всех пациентов отмечался по крайней мере один из нижеприведенных факторов, свидетельствующих о формировании ЛГ: расчетное систолическое давление легочной артерии > 40 мм рт.ст. по данным ЭхоКГ; значение диффузной способности легких (DLco) <55% при отсутствии выраженного пневмофиброза. При этом показатели жизненной ёмкости легких (ЖЕЛ) должны превышать 65% и/или отсутствовать выраженные признаки интерстициального поражения легких по результатам мультиспиральной компьютерной томографии; отношению ЖЕЛ/DLco >1,6 [29-35]. В течение шестилетнего периода

исследования зафиксированы 35 новых случаев развития легочной артериальной гипертензии, обоснованных результатами катетеризации правых отделов сердца. Анализируя прогностические значения факторов риска в формировании ЛГ, можно прийти к выводу, что диффузионная способность легких в 83% отличилась максимальной чувствительностью [36].

Поскольку «золотым стандартом» диагностики ЛГ является катетеризация правых отделов сердца, учитываются определенные показания для проведения данной инвазивной процедуры [4, 37]. Зондирование правых камер сердца рекомендуется для пациентов с показателями соотношения

ФЖЕЛ/ DLco выше 1,6 и/или DLco ниже 60% от прогнозируемого значения у лиц с признаками диспноэ или пациенты с уровнем N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа, превышающего более чем в два раза верхний предел нормы (рис. 1).

Катетеризация правых отделов сердца настоятельно рекомендована пациентам в случаях, сопровождающихся увеличением правого предсердия или правого желудочка, превышением скорости потока трикуспидальной регургитации выше 2,8 м/с, варьированием показателей между значениями 2,5 и 2,8 м/с по результатам эхокардиографии, а также лицам с признаками диспноэ (рис. 2).

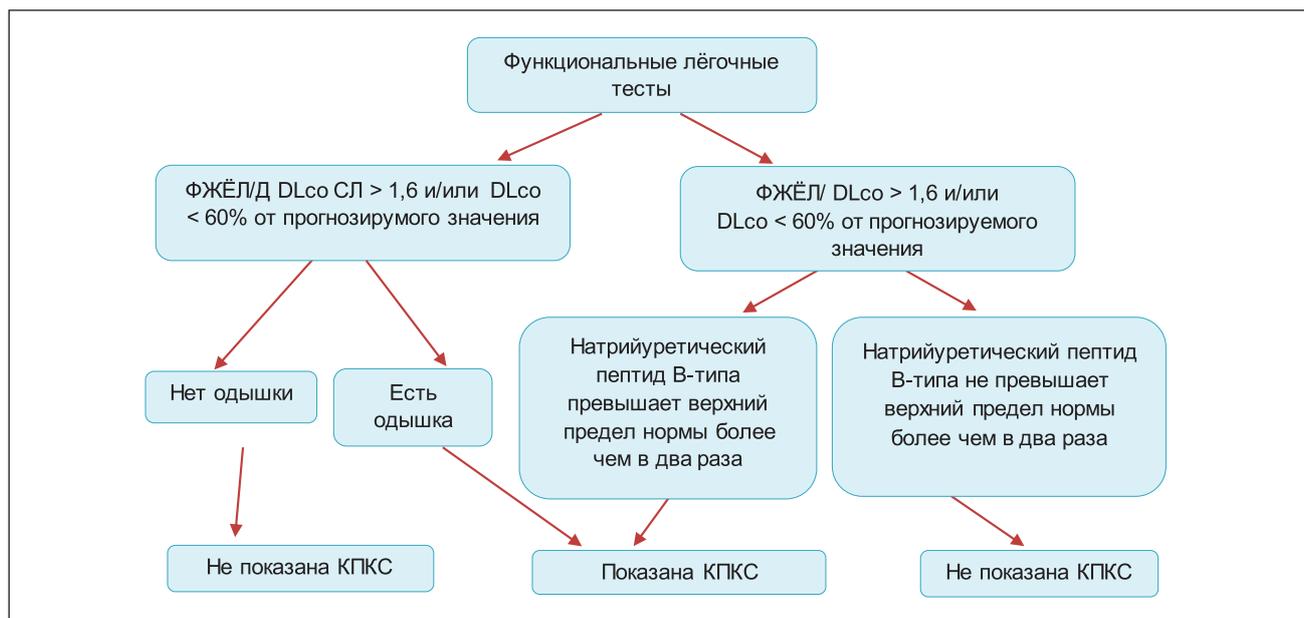


Рисунок 1 - Рекомендации по выполнению катетеризации правых отделов сердца.  
Сокращения: ФЖЕЛ - форсированная жизненная ёмкость легких, DLco - диффузионная способность лёгких, КПКС - катетеризация правых камер сердца

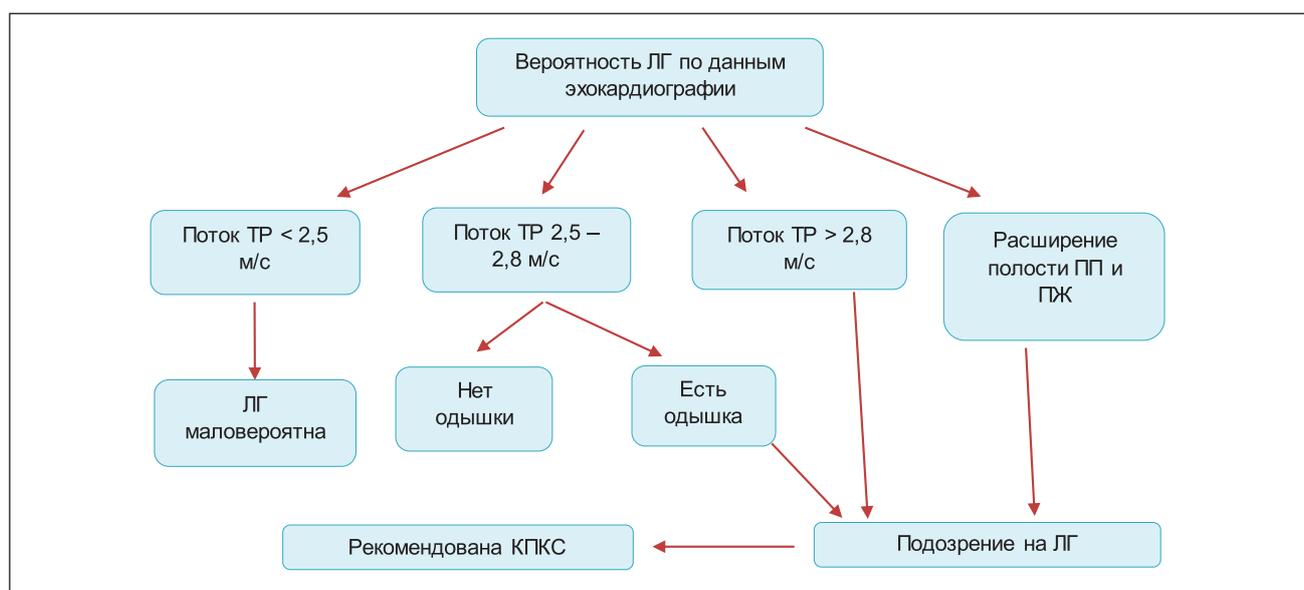


Рисунок 2 - Вероятность ЛГ по данным эхокардиографии.  
Сокращения: ТР - трикуспидальная регургитация, ПП - правое предсердие, ГЖ - правый желудочек, ЛГ - легочная гипертензия

Более развернутый алгоритм ранней диагностики ЛГ у пациентов с системной склеродермией предоставлен группой создателей масштабного многоцентрового исследования DETECT, в ходе которого приняли участие 466 пациентов с ССД в странах Европы, Азии и США. Всем больным системной склеродермией с продолжительностью заболевания более 3 лет и показателями DLco ниже 60% от прогнозируемого значения, рекомендуется проводить диагностику согласно алгоритму DETECT ежегодно (рис. 3), [38]. Основной целью исследования DETECT является разработка алгоритма диагностики для легочной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, основанного на доказательствах. Данный алгоритм позволил бы минимизировать количество недиагностированных случаев ЛГ, оптимизируя использование катетеризации правых отделов сердца в качестве диагностики, определяя тем самым показания для рационального проведения инвазивной процедуры среди пациентов с системной склеродермией.

На первом этапе алгоритма DETECT используются шесть относительно простых оценочных критериев для отбора пациентов, которым необходимо проведение эхокардиографии. Данная оценка представляет собой соотношение показателей прогнозируемых ФЖЕЛ и DLco, наличие телеангиэктазий, антицентромерных антител, уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона и мочевой кислоты в сыворотке крови, а также признаки отклонения электрической оси сердца вправо на электрокардиограмме. Общая оценка риска может быть рассчитана по ссылке: <http://detect-pah.com>. На втором этапе, учитывая уровень прогнозирования первого этапа и двух эхокардио-

графических изменений, а также увеличение правого предсердия и скорости потока трикуспидальной регургитации дает возможность определить группу пациентов, которые в последующем будут направлены на катетеризацию правых камер сердца. Результаты исследования DETECT показали, что, согласно алгоритму, в 62% случаев было рекомендовано проведение катетеризации правых отделов сердца, более того 4% пациентов с ЛАГ и ложноотрицательными результатами не диагностированы своевременно. Для сравнения, в отношении руководящих принципов Европейского общества кардиологов / Европейского респираторного общества у данных пациентов не верифицированы 29% диагнозов, в то время как частота выполнения катетеризации правых отделов сердца составила 40% [38].

Для пациентов с системной склеродермией с продолжительностью заболевания более 3 лет и превышение диффузионной способности легких по монооксиду углерода выше 60% от прогнозируемого значения, рекомендуется проводить ежегодный скрининг на выявление ЛГ с помощью функциональных легочных тестов, включающих оценку DLco и определение уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона [37-40]. Согласно данной схеме (рис. 4), эхокардиография рекомендована в случаях снижения показателей DLco более чем на 20% в течение 1 года, соотношение ФЖЕЛ / DLco ниже 1,6, либо при превышении уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона в сыворотке более чем в два раза (выше верхнего предела нормальных показателей). Решение о проведении катетеризации правых камер сердца принимается в зависимости от результатов эхокардиографии (рис. 2). При наличии призна-

#### Шаг 1.

Прогнозируемый показатель ФЖЕЛ (%) / прогнозируемое значение DLco (%)  
 Присутствует телеангиэктазия да / нет  
 Присутствие антицентромерных антител (АЦА) да / нет  
 Натрийуретический пептид В-типа  
 Сывороточный уровень мочевой кислоты  
 Отклонение электрической оси сердца вправо на ЭКГ да/нет



Оценка риска на [www.detect-pah.com](http://www.detect-pah.com)

Общий риск составляет 220 – 300 баллов: ЭхоКГ не рекомендована

Общий риск составляет 300 – 400 баллов: ЭхоКГ рекомендована

#### Шаг 2. Эхокардиография

Подсчет баллов общего риска, согласно шагу 1  
 Площадь правого предсердия (см<sup>2</sup>)  
 Скорость потока трикуспидальной регургитации (м/с)



Вычислить на [www.detect-pah.com](http://www.detect-pah.com)

Общий риск составляет 10 – 35 баллов: КПКС не рекомендована

Общий риск составляет 35 – 90 баллов: КПКС рекомендована

Рисунок 3 - Алгоритм DETECT, применяемый у пациентов с системной склеродермией с продолжительностью заболевания более 3 лет и DLco <60%

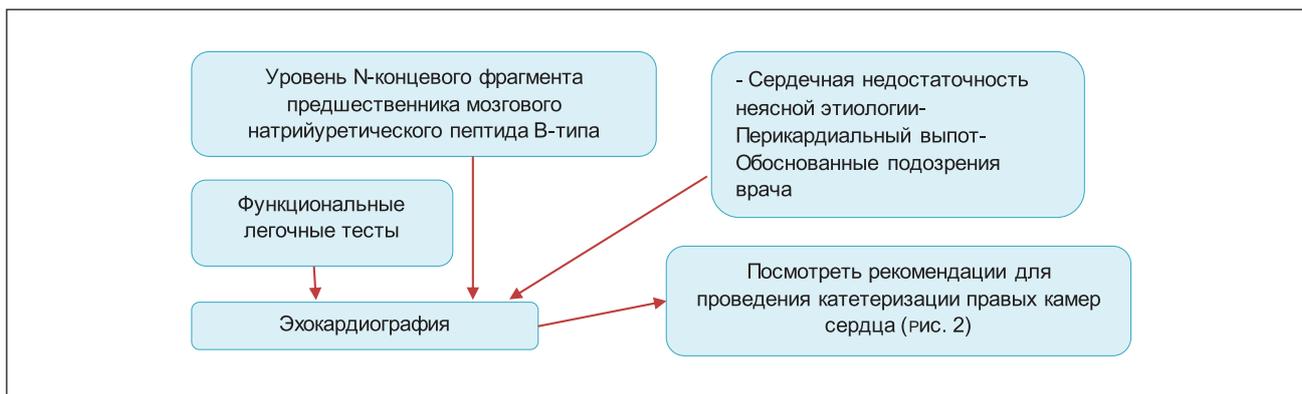


Рисунок 4 - Таблица демонстрирует скрининг ЛГ у пациентов с системной склеродермией с продолжительностью заболевания более 3 лет и DLco >60%

ков сердечной недостаточности неясной этиологии, признаков перикардального выпота или возникновения подозрения на ЛГ (несмотря на нормальный или слегка повышенный уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона и превышение показателей DLco выше 60% от прогнозируемого значения) рекомендуется эхокардиография.

## ВЫВОДЫ

Легочная гипертензия является грозным осложнением, а также основной причиной смерти вследствие развития легочного фиброза у пациентов с системной склеродермией. Диагностика ЛГ, ассоциированной с системной склеродермией, зачастую вызывает сложности в практике врача. Ранняя диагностика и, следовательно, лечение ЛГ имеют первостепенное значение, поскольку они улучшают показатели выживаемости у больных ССД.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Gunther S., Jais X., Maitre S., Berezne A., Dorfmueller P., Seferian A. et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension // *Arthritis and Rheumatism*. - 2012. - Vol. 64 (9). - P. 2995-3005. PMID: 22549387. DOI: 10.1002/art.34501 [Indexed for MEDLINE]
- 2 Dorfmueller P., Humbert M., Perros F., Sanchez O., Simonneau G., Muller K.M. et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases // *Human Pathology*. - 2007. - Vol. 38 (6). - P. 893-902. PMID: 17376507. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.11.022 [Indexed for MEDLINE]
- 3 Hachulla E., Carpentier P., Gressin V., Diot E., Allanore Y., Sibilia J. et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: The French ItinerAIRS - Sclerodermie study // *Rheumatology*. - 2009. - Vol. 48 (3). - P. 304-308. PMID: 19174571. DOI: 10.1093/rheumatology/ken488
- 4 Hachulla E., de Groote P., Gressin V., Sibilia J., Diot E., Carpentier P. et al. The three year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France // *Arthritis and Rheumatism*. - 2009. - Vol. 60 (6). - P. 1831-1839. PMID: 19479881. DOI: 10.1002/art.24525
- 5 Avouac J., Airo P., Meune C., Beretta L., Dieude P., Caramaschi P. et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies // *The Journal of Rheumatology*. - 2010. - Vol. 37 (11). - P. 2290-2298.

## Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## Вклад авторов

Исаева Бакытшиолпан Габдулхакимовна участвовала в создании концепции и дизайна исследования.

Джунусбаева Назым Маратовна осуществила поиск литературных данных и написала статью.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## REFERENCES

- 1 Gunther S, Jais X, Maitre S, Berezne A, Dorfmueller P, Seferian A, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis and Rheumatism*. 2012;64(9):2995-3005. PMID: 22549387. DOI: 10.1002/art.34501 [Indexed for MEDLINE]
- 2 Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, Sanchez O, Simonneau G, Muller KM, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Human Pathology*. 2007;38(6):893-902. PMID: 17376507. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.11.022 [Indexed for MEDLINE]
- 3 Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E, Allanore Y, Sibilia J, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: The French ItinerAIRS-Sclerodermie study. *Rheumatology*. 2009;48(3):304-308. PMID: 19174571. DOI: 10.1093/rheumatology/ken488
- 4 Hachulla E, de Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P, et al. The three year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis and Rheumatism*. 2009;60(6):1831-1839. PMID: 19479881. DOI: 10.1002/art.24525
- 5 Avouac J, Airo P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *The Journal of Rheumatology*. 2010;37(11):2290-2298. PMID: 20810505. DOI: 10.3899/jrheum.100245 [Indexed for MEDLINE]

PMID: 20810505. DOI: 10.3899/jrheum.100245 [Indexed for MEDLINE]

6 Koh E.T., Lee P., Gladman D.D., Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: An analysis of 17 patients // *British Journal of Rheumatology*. - 1996. - Vol. 35 (10). - P. 989-993. PMID: 8883438. DOI: 10.1093/rheumatology/35.10.989

7 Shirai Y., Kuwana M. Complex pathophysiology of pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis: potential unfavorable effects of vasodilators // *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. - 2017. - Vol 2. - P. 69-134. doi.org/10.5301/jrsd.5000235

8 Coghlan J.G., Galie N., Barbera J.A. 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. - Vol. 76. - P. 1219-1227. PMID: 28039187. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210236 [Indexed for MEDLINE]

9 Lefevre G., Dauchet L., Hachulla E., Montani D.V., Lambert M. et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis // *Arthritis and Rheumatism*. - 2013. - Vol. 65 (9). - P. 2412-2423. PMID: 23740572. DOI: 10.1002/art.38029 [Indexed for MEDLINE]

10 Kawut S.M., Taichman D.B., Archer-Chicko C.L., Palevsky H.I., Kimmel S.E. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis // *Chest*. - 2003. - Vol. 123 (2). - P. 344-350. PMID: 12576350. DOI: 10.1378/chest.123.2.344 [Indexed for MEDLINE]

11 Sobanski V., Launay D., Hachulla E. et al. Current approaches to the treatment of systemic-sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH) // *Current rheumatology reports*. - 2016. - Vol. 18. - P. 10. PMID: 26841964. DOI: 10.1007/s11926-015-0560-x [Indexed for MEDLINE]

12 Launay D., Sobanski V., Hachulla E. et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes // *European respiratory review* - 2017. - Vol. 26. - P. 170056. PMID: 28954767. DOI: 10.1183/16000617.0056-2017 [Indexed for MEDLINE]

13 Hachulla E., Launay D., Mouthon L., Sitbon O., Berezne A., Guillevin L. et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? // *Chest*. - 2009. - Vol. 136 (5). - P. 1211-1219. PMID: 19429720. DOI: 10.1378/chest.08-3042 [Indexed for MEDLINE]

14 MacGregor A.J., Canavan R., Knight C., Denton C.P., Davar J., Coghlan J. et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: Risk factors for progression and consequences for survival // *Rheumatology*. - 2001. - Vol. 40 (4). - P. 453-459. PMID: 11312386. DOI: 10.1093/rheumatology/40.4.453

15 Mukerjee D., St George D., Coleiro B., Knight C., Denton C.P., Davar J. et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: Application of a registry approach // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2003. - Vol. 62 (11). - P. 1088-1093. PMID: 14583573. DOI: 10.1136/ard.62.11.1088

16 Nihtyanova S.I., Tang E.C., Coghlan J.G., Wells A.U., Black C.M., Denton C.P. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: A retrospective cohort study // *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*. - 2010. - Vol. 103 (2). - P. 109-115. DOI:10.1093/qjmed/hcp174

17 Avouac J., Huscher D., Furst D.E. et al. Expert consensus for performing right heart catheterisation for suspected pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a Delphi consensus study with cluster analysis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2014 January. - Vol. 73 (1). - P. 191-7. PMID: 23349131 DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202567 [Indexed for MEDLINE]

18 Kahan A., Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis // *Rheumatology*. - 2006. - Vol. 45 (Suppl 4). - P. iv14-iv17. PMID: 16980717. DOI: 10.1093/rheumatology/ke1312 [Indexed for MEDLINE]

19 Fernandez-Codina A., Simeon-Aznar C.P., Pinal-Fernandez I., Rodriguez-Palomares J., Pizzi M.N., Hidalgo C.E. et al. Cardiac

6 Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: An analysis of 17 patients. *British Journal of Rheumatology*. 1996;35(10):989-993. PMID: 8883438. DOI: 10.1093/rheumatology/35.10.989

7 Shirai Y, Kuwana M. Complex pathophysiology of pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis: potential unfavorable effects of vasodilators. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017; 2:69-134. doi.org/10.5301/jrsd.5000235

8 Coghlan JG, Galie N, Barbera JA, 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;76:1219-1227. PMID: 28039187. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210236 [Indexed for MEDLINE]

9 Lefevre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65(9):2412-2423. PMID: 23740572. DOI: 10.1002/art.38029 [Indexed for MEDLINE]

10 Kawut S M, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest*. 2003;123(2):344-350. PMID: 12576350. DOI: 10.1378/chest.123.2.344 [Indexed for MEDLINE]

11 Sobanski V, Launay D, Hachulla E, et al. Current approaches to the treatment of systemic-sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH). *Current rheumatology reports*. 2016;18:10. PMID: 26841964. DOI: 10.1007/s11926-015-0560-x [Indexed for MEDLINE]

12 Launay D, Sobanski V, Hachulla E, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *European respiratory review*. 2017;26:170056. PMID: 28954767. DOI: 10.1183/16000617.0056-2017 [Indexed for MEDLINE]

13 Hachulla E, Launay D, Mouthon L, Sitbon O, Berezne A, Guillevin L, et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest*. 2009;136(5):1211-1219. PMID: 19429720. DOI: 10.1378/chest.08-3042 [Indexed for MEDLINE]

14 MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, Denton CP, Davar J, Coghlan J, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: Risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology*. 2001;40(4):453-459. PMID: 11312386. DOI: 10.1093/rheumatology/40.4.453

15 Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: Application of a registry approach. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62(11):1088-1093. PMID: 14583573 DOI: 10.1136/ard.62.11.1088

16 Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, Wells AU, Black CM, Denton CP. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: A retrospective cohort study. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*. 2010;103(2):109-115. DOI:10.1093/qjmed/hcp174

17 Avouac J, Huscher D, Furst DE, et al. Expert consensus for performing right heart catheterisation for suspected pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a Delphi consensus study with cluster analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014 Jan;73(1): 91-7. PMID: 23349131 DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202567 [Indexed for MEDLINE]

18 Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2006;45(4):14-17. PMID: 16980717. DOI: 10.1093/rheumatology/ke1312 [Indexed for MEDLINE]

19 Fernandez-Codina A, Simeon-Aznar CP, Pinal-Fernandez I, Rodriguez-Palomares J, Pizzi MN, Hidalgo CE, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis: Differences between clinical subsets and influence on survival. *Rheumatology International*. 2017;37(1):75-84. DOI 10.1007/s00296-016-347

20 Meune C, Vignaux O, Kahan A, et al. Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies.

involvement in systemic sclerosis: Differences between clinical subsets and influence on survival // *Rheumatology International*. - 2017. - Vol. 37 (1). - P. 75-84. DOI 10.1007/s00296-016-347

20 Meune C., Vignaux O., Kahan A. et al. Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies // *Archives of cardiovascular diseases* - 2010. - Vol. 103. - P. 46-52. PMID: 20142120. DOI: 10.1016/j.acvd.2009.06.009

21 D'Alto M., Romeo E., Argiento P. et al. Clinical relevance of fluid challenge in patients evaluated for pulmonary hypertension // *Chest* - 2017. - Vol. 151. - P. 119-126. PMID: 27575357. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1439 [Indexed for MEDLINE]

22 Humbert M., Sitbon O., Yaici A., Montani D., O'Callaghan D.S., Jais X. et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension // *The European Respiratory Journal*. - 2010. - Vol. 36 (3). - P. 549-555. PMID: 20562126. DOI: 10.1183/09031936.00057010 [Indexed for MEDLINE]

23 Chung L., Domsic R.T., Lingala B., Alkassab F., Bolster M., Csuka M.E. et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: Outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry // *Arthritis Care & Research*. - 2014. - Vol. 66 (3). - P. 489-495. PMID: 23983198. DOI: 10.1002/acr.22121 [Indexed for MEDLINE]

24 Kelemen B.W., Mathai S.C., Tedford R.J. Right ventricular remodeling in idiopathic and scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension: two distinct phenotypes // *Pulmonary circulation*. - 2015. - Vol. 5 (2). - P. 327-334.34. PMID: 26064458. DOI: 10.1086/680356

25 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015. - Vol. 46 (4). - P. 903. <https://erj.ersjournals.com/content>

26 Nagel C., Henn P., Ehlken N. et al. Stress Doppler echocardiography for early detection of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension // *Arthritis research and therapy*. - 2015 June 19. - Vol.17. - P. 165. PMID: 26084934. DOI: 10.1186/s13075-015-0673-7 [Indexed for MEDLINE]

27 Galie N., Seeger W., Naeije R., Simonneau G., Rubin L.J. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2004. - Vol. 43 (12). - P. 81-88. PMID: 15194183. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.038

28 Galie N., Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2013. - Vol. 62. - P. 1-3. PMID: 24355633. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.030 [Indexed for MEDLINE]

29 Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I., Celermajer D., Denton C., Ghofrani A. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension // *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. - Vol. 62 (25). - P. 34-41. PMID: 24355639. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029

30 Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // *European Heart Journal*. - 2016. - Vol. 37 (1). - P. 67-119. PMID: 26320113. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317

31 Badesch D.B., Champion H.C., Sanchez M.A., Hoepfer M.M., Loyd J.E., Manes A. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2009. - Vol. 54 (1). - P. 55-66. PMID: 19555859. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.011 [Indexed for MEDLINE]

32 Valerio C.J., Schreiber B.E., Handler C.E., Denton C.P., Coghlan J.G. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients

*Archives of cardiovascular diseases*. 2010;103:46-52. PMID: 20142120. DOI: 10.1016/j.acvd.2009.06.009

21 D'Alto M., Romeo E., Argiento P. et al. Clinical relevance of fluid challenge in patients evaluated for pulmonary hypertension. *Chest*. 2017;151:119-126. PMID: 27575357. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1439 [Indexed for MEDLINE]

22. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jais X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal*. 2010;36(3):549-555. PMID: 20562126. DOI: 10.1183/09031936.00057010 [Indexed for MEDLINE]

23 Chung L, Domsic RT, Lingala B, Alkassab F, Bolster M, Csuka ME, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: Outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. *Arthritis Care & Research*. 2014;66(3):489-495. PMID: 23983198. DOI: 10.1002/acr.22121 [Indexed for MEDLINE]

24 Kelemen BW, Mathai SC, Tedford RJ. Right ventricular remodeling in idiopathic and scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension: two distinct phenotypes. *Pulmonary circulation*. 2015;5(2):327-334.34. PMID: 26064458. DOI: 10.1086/680356

25 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/46/4/903>

26 Nagel C, Henn P, Ehlken N, et al. Stress Doppler echocardiography for early detection of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Res Ther*. 2015 June 19;17:165. PMID: 26084934. DOI: 10.1186/s13075-015-0673-7 [Indexed for MEDLINE]

27 Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(12):81-88. PMID: 15194183. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.038

28 Galie N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62 (25):1-3. PMID: 24355633. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.030 [Indexed for MEDLINE].

29 Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25):34-41. PMID: 24355639. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029

30 Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2016; 37(1):67-119. PMID: 26320113. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317

31 Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoepfer MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:55-66. PMID: 19555859. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.011 [Indexed for MEDLINE]

32 Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: Transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65(4):1074-1084. PMID: 23280155. DOI: 10.1002/art.37838 [Indexed for MEDLINE]

33 Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(12):1940-1946. PMID: 23178295. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202489

34 Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, et al. Survival in pulmonary hypertension

with systemic sclerosis: Transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension // *Arthritis and Rheumatism*. - 2013. - Vol. 65 (4). - P. 1074-1084. PMID: 23280155. DOI: 10.1002/art.37838 [Indexed for MEDLINE]

33 Launay D., Sitbon O., Hachulla E., Mouthon L., Gressin V., Rottat L. et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2013. - Vol. 72 (12). - P. 1940-1946. PMID: 23178295. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202489

34 Mathai S.C., Hummers L.K., Champion H.C., Wigley F.M., Zaiman A., Hassoun P.M. et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: Impact of interstitial lung disease // *Arthritis and Rheumatism*. - 2009. - Vol. 60 (2). - P. 569-577. PMID: 19180517. DOI: 10.1002/art.24267

35 Condliffe R., Kiely D.G., Peacock A.J., Corris P.A., Gibbs J.S., Vrapai F. et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. - 2009. - Vol. 179 (2). - P. 151-157. PMID: 18931333. DOI: 10.1164/rccm.200806-953OC [Indexed for MEDLINE]

36 Hsu V.M., Chung L., Hummers L.K. Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) cohort study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. - 2014 August. - Vol. 44 (1). - P. 55-62. PMID: 24709277. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.03.002 [Indexed for MEDLINE]

37 Khanna D., Gladue H., Channick R., Chung L., Distler O., Furst D.E. et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension // *Arthritis and Rheumatism*. - 2013. - Vol. 65 (12). - P. 3194-3201. PMID: 24022584. DOI: 10.1002/art.38172 [Indexed for MEDLINE]

38 Coghlan J.G., Denton C.P., Grunig E., Bonderman D., Distler O., Khanna D. et al. Evidencebased detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: The DETECT study // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2014. - Vol. 73 (7). - P. 1340-1349. PMID: 23687283. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203301 [Indexed for MEDLINE]

39 Schwaiger J.P., Khanna D., Gerry Coghlan J. Screening patients with scleroderma for pulmonary arterial hypertension and implications for other at-risk populations // *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*. - 2013; - Vol. 22 (130). - P. 515-525. PMID: 24293467. DOI: 10.1183/09059180.00006013 [Indexed for MEDLINE]

40 Thakkar V., Stevens W., Prior D., Youssef P., Liew D., Gabbay E. et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: A cohort study // *Arthritis Research & Therapy*. - 2013. - Vol. 15 (6). - P. 193. PMID: 24246100. DOI: 10.1186/ar4383 [Indexed for MEDLINE]

associated with the scleroderma spectrum of diseases: Impact of interstitial lung disease. *Arthritis and Rheumatism*. 2009;60(2):569-577. PMID: 19180517. DOI: 10.1002/art.24267

35 Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapai F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;179(2):151-157. PMID: 19180517. DOI: 10.1002/art.24267

36 Hsu VM, Chung L, Hummers LK. Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) cohort study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014 Aug;44(1):55-62. PMID: 24709277. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.03.002 [Indexed for MEDLINE]

37 Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65(12):3194-3201. PMID: 24022584. DOI: 10.1002/art.38172 [Indexed for MEDLINE]

38 Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidencebased detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: The DETECT study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(7):1340-1349. PMID: 23687283. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203301 [Indexed for MEDLINE]

39 Schwaiger J P, Khanna D, Gerry Coghlan J. Screening patients with scleroderma for pulmonary arterial hypertension and implications for other at-risk populations. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*. 2013;22(130):515-525. PMID: 24293467. DOI: 10.1183/09059180.00006013 [Indexed for MEDLINE]

40 Thakkar V, Stevens W, Prior D, Youssef P, Liew D, Gabbay E, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: A cohort study. *Arthritis Research & Therapy*. 2013;15(6):193. PMID: 24246100. DOI: 10.1186/ar4383 [Indexed for MEDLINE]