

Легочная гипертензия при саркоидозе

С.Н.Авдеев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

Легочная гипертензия (ЛГ) является относительно частым осложнением саркоидоза. По разным данным, распространенность ЛГ при саркоидозе составляет 6–74 %. ЛГ, ассоциированная с саркоидозом (ЛГАС), как правило, связана с довольно плохим прогнозом. Несмотря на то, что ЛГАС чаще всего встречается у пациентов с тяжелыми стадиями саркоидоза, иногда она развивается при отсутствии поражения легочной паренхимы. Патофизиология развития ЛГАС довольно сложна и включает несколько различных механизмов, таких как легочный фиброз, гипоксическая вазоконстрикция, гранулематозная облитерация и / или ангиит легочных сосудов, внешняя компрессия легочных сосудов, легочная веноокклюзионная болезнь и поражение левых отделов сердца. Ведение пациентов с ЛГАС основано на устранении гипоксемии, лечении активного саркоидоза и сопутствующих заболеваний. Место системных глюкокортикостероидов в терапии ЛГАС остается противоречивым. Специфическая терапия легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) пока не рекомендована для всех пациентов с ЛГАС, хотя в ряде небольших исследований у некоторых больных продемонстрирован положительный эффект применения простаноидов, антагонистов рецепторов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы-5. Для подтверждения роли ЛАГ-специфичной терапии у определенных групп больных ЛГАС необходимо проведение новых, хорошо спланированных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Ключевые слова: легочная гипертензия, саркоидоз, веноокклюзионная болезнь, гипоксическая вазоконстрикция, специфическая терапия легочной артериальной гипертензии.

Для цитирования: Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при саркоидозе. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 725–735.
DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-725-735

Pulmonary hypertension in sarcoidosis

Sergey V. Avdeev

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, Moscow, 105077 Russia

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a relatively common complication of sarcoidosis. In different studies, prevalence of PH in sarcoidosis varies from 6% to 74%. PH associated with sarcoidosis (PHAS) is typically associated with poor prognosis. Though PHAS is diagnosed more often in patients with advanced sarcoidosis, it could occasionally occur without pulmonary parenchymal lesions. Pathophysiology of PHAS is quite complex and includes several mechanisms including pulmonary fibrosis, hypoxic vasoconstriction, pulmonary vascular granulomatous obliteration and / or angitis, extrinsic pulmonary vascular compression, pulmonary veno-occlusive disease, and left heart disease. Management of PHAS is based on treatment of hypoxemia, active sarcoidosis and comorbidities. A role of systemic steroids in therapy of PHAS remains controversial. Pulmonary arterial hypertension (PAH) specific therapy has not been yet recommended in PHAS, but prostanoids, endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase-5 inhibitors were effective in some patients with PHAS in several small trials. Additional well-designed randomized placebo-controlled studies are needed to investigate a role of PAH-specific therapy in certain cohorts of patients with PHAS.

Key words: pulmonary hypertension, sarcoidosis, veno-occlusive disease, hypoxic vasoconstriction, pulmonary arterial hypertension-specific therapy.

For citation: Avdeev S.V. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 725–735 (in Russian).
DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-725-735

Определение и классификация

Легочная гипертензия (ЛГ) определяется как повышение среднего давления в легочной артерии (СДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. в покое при нормальном давлении в левом предсердии [1]. ЛГ может быть следствием хронических респираторных и сердечных заболеваний, вызывающих системную и / или регионарную гипоксию, или следствием нарушений легочной микроциркуляции (в последнем случае ЛГ называется легочной артериальной гипертензией – ЛАГ). Кроме значений СДЛА, для подтверждения диагноза ЛАГ необходимо наличие еще 2 гемодинамических критериев: давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. и легочное сосу-

дистое сопротивление (ЛСС) ≥ 3 единиц Вуда (WU) (табл. 1) [1].

Согласно современной классификации, ЛГ, ассоциированная с саркоидозом (ЛГАС), относится к 5-й группе ЛГ (заболевания неясной многофакторной этиологии, см. табл. 1) и обычно рассматривается отдельно от ЛГ при респираторных заболеваниях, таких как интерстициальные (ИЗЛ) или обструктивные заболевания легких (3-я группа) (табл. 2) [1]. Основой для такой стратификации является относительно частое развитие тяжелой ЛГ у больных саркоидозом даже в отсутствие выраженных паренхиматозных изменений легких; причиной такой ЛГ может быть прямое вовлечение в воспалительный процесс легочных сосудов.

Таблица 1
Гемодинамические определения легочной гипертензии
Table 1
Hemodynamic detection of pulmonary hypertension

Определение	Характеристика	Клинические группы	
ЛГ	СДЛА ≥ 25 мм рт. ст.	Все группы	
Прекапиллярная ЛГ	СДЛА ≥ 25 мм рт. ст.	1	ЛАГ
	ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.	3	ЛГ вследствие заболеваний легких и / или гипоксемии
		4	Хроническая тромбоэмболическая ЛГ
		5	ЛГ неизвестного или смешанного генеза
Посткапиллярная ЛГ	СДЛА ≥ 25 мм рт. ст.	2	ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца
	ДЗЛА > 15 мм рт. ст.	5	ЛГ неизвестного или смешанного генеза
Изолированная посткапиллярная ЛГ	Диастолический градиент < 7 мм рт. ст.		
	ЛСС ≤ 3 WU		
Комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ	Диастолический градиент ≥ 7 мм рт. ст. + ЛСС > 3 WU		

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; СДЛА – среднее давление в легочной артерии; диастолический градиент – диастолическое давление в легочной артерии (ДЗЛА); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

Эпидемиология легочной гипертензии при саркоидозе

ЛГ является относительно частым осложнением саркоидоза. По данным различных исследований, распространенность ЛГАС составляет от 6 до 74 % [2–12]. Такая высокая вариабельность показателей распространенности ЛГАС связана с различными диагностическими критериями ЛГ, использованными в указанных работах, и еще в большей степени – с гетерогенностью изученных популяций пациентов с саркоидозом.

По данным *J.M. Bourbonnais* и *L. Samavati*, распространенность ЛГ среди больных саркоидозом (преобладали афроамериканцы) в Детройте (США) составляла 14 % (в качестве критериев ЛГ выбрано рассчитанное с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) систолическое давление в правом желудочке (RVSP) > 40 мм рт. ст.) [13]. По данным мультивариантного регрессионного анализа показано, что основными параметрами, ассоциированными с развитием ЛГ, являлись снижение насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) при проведении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) и снижение диффузионной способности легких по окиси углерода (DL_{CO}) [13]. В исследовании, проведенном в Японии и включавшем пациентов с саркоидозом ($n = 246$), ЛГ выявлена у 6 % больных (ЛГ определялась как $RVSP > 40$ мм рт. ст.) [5]. Единственным независимым предиктором развития ЛГ являлось снижение общей емкости легких (ОЕЛ) [5]. ЛГ выявлена не только у всех пациентов с $ОЕЛ < 60$ %, но и у многих больных с нормальными значениями ОЕЛ, что предполагает роль других механизмов, кроме паренхиматозного фиброза, в развитии ЛГАС [5]. В исследовании [14] у 28 % пациентов с саркоидозом с почти нормальными функциональными легочными параметрами (показатель форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) > 70 %; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) > 70 %; $DL_{CO} > 60$ %) отмечена ЛГ (те же критерии ЛГ – расчетное $RVSP > 40$ мм рт. ст.). По данным мультивариантного ана-

лиза, фактором-предиктором наличия ЛГ являлась пройденная дистанция 6-МШТ [14].

В исследованиях [4, 6, 9, 10, 12, 15] продемонстрировано, что ЛГАС чаще всего встречается у больных саркоидозом с фиброзно-кистозными изменениями (IV стадия). По данным исследования [16] ($n = 363$), у 74 % пациентов с саркоидозом, включенных в лист ожидания трансплантации легких в США с 1995 по 2002 г., отмечена ЛГ, определенная на основе катетеризации ЛА (СДЛА > 25 мм рт. ст.), а у 36 % – тяжелая ЛГ (СДЛА > 40 мм рт. ст.). Наиболее важным предиктором наличия ЛГАС оказалась потребность в проведении длительной кислородотерапии [16]. В исследовании *R. Sulica et al.* распространенность ЛГ (расчетное $RVSP \geq 40$ мм рт. ст.) среди пациентов с саркоидозом ($n = 106$) составила 51 % [10]. Таким образом, показано, что ЛГ является частым осложнением тяжелых стадий саркоидоза. При снижении показателей ФЖЕЛ, ОЕЛ, DL_{CO} (%долж.), SpO_2 и пройденной дистанции 6-МШТ повышается вероятность наличия у пациентов ЛГАС. Однако в ряде случаев при саркоидозе возможно развитие ЛГ и при более ранних стадиях, но при этом требуется исследование легочной гемодинамики.

Патофизиология легочной гипертензии при саркоидозе

Патофизиология развития ЛГАС довольно сложна и включает несколько различных механизмов. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ЛГАС относится к 5-й группе ЛГ, т. е. ЛГ неясной многофакторной природы, что отражает возможность «перекреста» разных групп ЛГ у больных ЛГАС [17, 18].

Основным механизмом развития ЛГАС считается облитерация легочного сосудистого русла вследствие фиброза легочной паренхимы [19]. Однако у значительной доли пациентов с ЛГАС наблюдаются нормальные или малоизмененные функциональные показатели и рентгенографическая картина [5, 11]. В ретроспективном исследовании *H. Nunes et al.*

Таблица 2
Клиническая классификация легочной гипертензии
(Франция, Ницца, 2013) [1]
Table 2
Clinical classification of pulmonary hypertension
(Nice, 2013) [1]

1	ЛАГ
1.1	Идиопатическая
1.2	Наследуемая (мутации BMPR2, другие)
1.3	Индукцированная приемом лекарств и токсинов
1.4	Ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, портальной гипертензией, врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты), шистосомозом
1'	ЛВОб / легочный капиллярный гемангиоматоз (спорадическая, наследуемая (мутация EIF2AK4), индуцированная приемом лекарств / токсинов, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией)
2	ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца
2.1	Систолическая дисфункция
2.2	Диастолическая дисфункция
2.3	Клапанные пороки
2.4	Врожденная / приобретенная обструкция приносящего / выносящего тракта ЛЖ
2.5	Врожденный или приобретенный стеноз легочных вен
3	ЛГ вследствие заболеваний легких и / или гипоксемии
3.1	Хроническая обструктивная болезнь легких
3.2	ИЗЛ
3.3	Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями
3.4	Нарушения дыхания во время сна
3.5	Синдром альвеолярной гиповентиляции
3.6	Высокогорная ЛГ
3.7	Аномалии развития легких
4	Хроническая тромбоэмболическая ЛГ
4.1	Хроническая тромбоэмболия в систему легочной артерии
4.2	Другие обструкции легочной артерии (ангиосаркома, другие внутрисосудистые опухоли, артериит, врожденные аномалии, паразитарные заболевания)
5	ЛГ неизвестного или смешанного генеза
5.1	Гематологические заболевания (хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия)
5.2	Системные нарушения (саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты)
5.3	Метаболические нарушения (гликогенозы, болезнь Гоше, дисфункция щитовидной железы)
5.4	Другие (опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ)

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ЛВОб – легочная веноокклюзионная болезнь; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ЛЖ – левый желудочек; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких.

установлено отсутствие рентгенологических признаков легочного фиброза у 32 % больных саркоидозом на время диагностики ЛГАС (СДЛА > 25 мм рт. ст. при катетеризации правых отделов сердца) [11]. В исследовании [10] у 11 % больных ЛГАС рентгенологических признаков поражения легочной паренхимы также не выявлено. Таким образом, не все случаи ЛГАС можно объяснить облитерацией сосудистого русла вследствие легочного фиброза.

Одной из причин развития ЛГАС является гранулематозное поражение легочных сосудов, что может привести к ангииту и гранулематозной облитерации сосудистого русла (рис. 1) [20–24]. По данным ис-

следования *T.Takemura et al.* результатов 40 случаев аутопсии, гранулематозное поражение легочных сосудов обнаружено практически во всех случаях ЛГАС, при этом довольно часто встречалась гранулематозная окклюзия артериол и венул [21]. Степень выраженности гранулематозного воспаления легочных сосудов достаточно хорошо коррелировала с тяжестью поражения легочной паренхимы, кроме того, чаще отмечалось поражение венозных и лимфатических сосудов [21]. В исследовании [20], основанном на 174 случаях трансbronхиальных биопсий легких, гранулематозный ангиит обнаружен у 72 (41 %) больных; наибольшие изменения (89 %) выявлены в легочных венах и венулах. В исследовании *Y.Rosen et al.*, проведенном на основе анализа данных 128 открытых биопсий легких у пациентов с саркоидозом, гранулематозный ангиит выявлен в 88 (69 %) случаях, в 92 % из которых гранулематозное воспаление преобладало в легочных венозных сосудах [22].

Для ЛГ, ассоциированной с респираторными заболеваниями, ведущей причиной ЛГ является гипоксическая вазоконстрикция, однако значение этого механизма в случае ЛГАС, по всей видимости, не так значимо. *R.Sulica et al.* различий по значениям SpO₂ или потребности в проведении кислородотерапии между пациентами с саркоидозом с ЛГ ($n = 31$) и без ЛГ ($n = 26$) [10] не обнаружено. С другой стороны, в исследовании *A.F.Shorr et al.* [25] у пациентов с саркоидозом ($n = 363$), включенных в лист ожидания трансплантации легких, потребность в проведении кислородотерапии являлась единственным фактором-предиктором развития ЛГАС в мультивариантной модели.

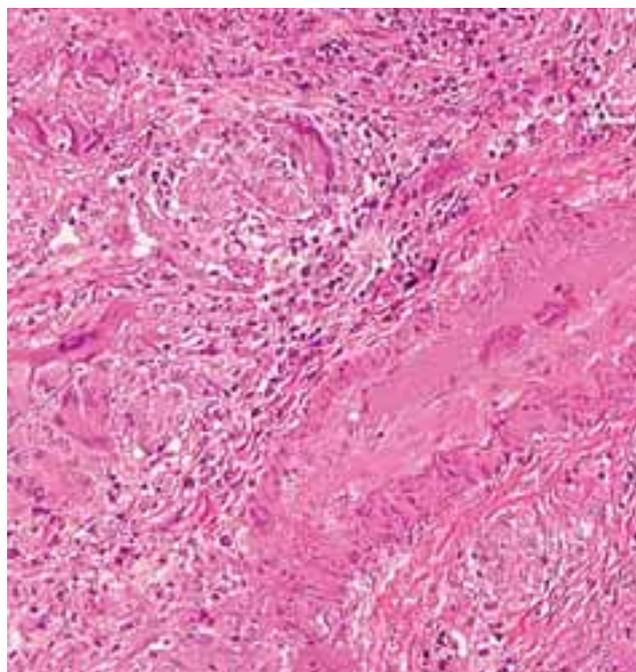


Рис. 1. Гранулематозное воспаление легочной артерии при саркоидозе. Представлены сливающиеся саркоидные гранулемы вблизи адвентиции интралобулярной артерии, что приводит к сужению ее просвета. Окраска гематоксилином и эозином
Figure 1. Granulomatous inflammation in pulmonary arteries in sarcoidosis. Confluent sarcoid granulomas are adjacent to intralobular artery adventitia and cause narrowing the artery lumen. Hematoxylin and eosin staining

Одной из причин развития ЛГАС может быть внешняя компрессия ЛА и вен увеличенными, фибрированными лимфатическими узлами [11, 21, 26]. Однако значение этого механизма в патогенезе ЛГАС очень невелико. Например, в исследовании [5] ($n = 122$) у больных саркоидозом не выявлено различий по изменению медиастинальных и воротных лимфатических узлов у пациентов с ЛГ и без таковой.

Как и при многих других формах ЛГ, значимую роль в патогенезе ЛГАС играет эндотелиальная дисфункция, что в клинических исследованиях подтверждается снижением продукции оксида азота (NO) и повышением продукции эндотелина (ЭТ)-1. NO синтезируется в эндотелиальных клетках и является мощным вазодилатирующим фактором [27–29]. ЭТ-1 также продуцируется эндотелиальными клетками и является мощным вазоконстриктором, митогенным фактором для гладкомышечных клеток сосудов и провоспалительным пептидом [30]. ЭТ-1 связывается с рецепторами ЭТ-А и ЭТ-В, приводя к вазоконстрикции, продукции цитокинов и факторов роста и индукции воспаления [31]. В нескольких исследованиях у пациентов с ЛГАС показано повышение уровней ЭТ-1 в моче [29, 32], бронхоальвеолярном лаваже [33, 34] и плазме по сравнению с пациентами групп контроля [35]. В небольших исследованиях при ЛГАС продемонстрирован положительный эффект блокаторов рецепторов ЭТ [36–38].

При саркоидозе также описана довольно редкая форма ЛГ – ЛВОБ [11, 39–41]. Основной морфологической чертой ЛВОБ является выраженное сужение или окклюзия легочных вен фиброзной тканью [42]. Реканализация окклюзированных сосудов сопровождается пролиферацией интимы и утолщением стенки легочных сосудов, особенно легочных венул и малых вен в междольковых перегородках [42]. В патологический процесс часто вовлекаются альвеолярные капилляры, которые формируют плотные извитые сплетения, что соответствует морфологической картине легочного капиллярного гемангиоматоза [43]. В ЛА часто наблюдается гипертрофия меди и эксцентрический фиброз интимы, однако в отличие от ЛАГ, плексиформные изменения обычно отсутствуют [43]. В исследовании [11] признаки ЛВОБ выявлены во всех случаях у пациентов с ЛГАС, которым была проведена трансплантация легких.

Еще одним нередким осложнением саркоидоза является гранулематозное воспаление и фиброз миокарда, что приводит к нарушению проводимости, кардиомиопатии и развитию застойной сердечной недостаточности. Гранулематозное поражение миокарда чаще всего присутствует в базальных отделах межжелудочковой перегородки и стенке ЛЖ [44]. Поражение сердца при саркоидозе встречается независимо от поражения других систем и органов, а тяжесть легочного процесса не является предиктором вовлечения в процесс миокарда [45]. По данным аутопсийных исследований, саркоидное поражение миокарда встречается в 25 % всех случаев саркоидоза [46, 47].

Диагностика легочной гипертензии при саркоидозе

Развитие ЛГАС обычно ассоциировано с выраженной персистирующей одышкой, сниженной переносимостью физических нагрузок и появлением гипоксемии в условиях покоя, т. е. клинические проявления и объективные симптомы ЛГАС обычно появляются на поздних стадиях саркоидоза и часто маскируются проявлениями основного заболевания. Так, в исследовании *R.Sulica et al.* различий по выраженности или особенностей таких симптомов, как одышка, кашель, сердцебиение и боли в грудной клетке у больных саркоидозом с ЛГ и без таковой [10] не выявлено. Кроме того, признаки правожелудочковой недостаточности, такие как ритм галопа *S3* или *S4*, повышение венозного давления и набухание югулярных вен, отеки нижних конечностей, появляются на поздних стадиях развития ЛГАС и не могут служить чувствительными маркерами для ранней диагностики ЛГАС [10]. Как уже обсуждалось ранее, функциональные легочные параметры, такие как снижение показателей ФЖЕЛ, ОЕЛ, DL_{CO}, уменьшение дистанции и SpO₂ при проведении 6-МШТ, могут быть полезными, но не очень надежными предикторами ЛГАС.

Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) остается «золотым стандартом» при диагностике ЛГ (идиопатической и ЛГ других групп), т. к. обеспечивает наиболее надежное измерение параметров легочной гемодинамики и функции миокарда [48]. Однако КПОС является инвазивным и относительно дорогостоящим методом, что затрудняет его рутинное использование в клинической практике [49].

Трансторакальная ЭхоКГ является широкодоступным неинвазивным методом для расчета систолического давления в правом желудочке (RVSP), которое при отсутствии обструкции выносящего тракта легочного ствола эквивалентно систолическому давлению в ЛА (PAPs). RVSP можно рассчитать только при наличии систолического потока трикуспидальной регургитации. Даже опытные специалисты могут определить трикуспидальную регургитацию только в 70–80 % случаев. Отсутствие трикуспидальной регургитации, достаточной для измерения, не исключает наличие выраженной ЛГ. RVSP, оцененное с помощью ЭхоКГ, хорошо коррелирует с систолическим PAPs, измеренным при КПОС, и имеет высокую чувствительность для диагностики ЛГ (> 85 %).

Однако у пациентов с респираторными заболеваниями, в т. ч. ИЗЛ, ЭхоКГ имеет ряд ограничений [50–53]. В исследовании *S.M.Arcasoy et al.* оценка PAPs была возможна лишь у 54 % пациентов с ИЗЛ ($n = 106$), включенных в лист ожидания трансплантации легких [50]. Чувствительность, специфичность, позитивная (ППЦ) и отрицательная (ОПЦ) предсказательная ценность ЭхоКГ для диагностики ЛГ (определяемая как PAPs > 45 мм рт. ст. по данным КПОС) были относительно невысоки – 85, 17, 60 и 44 % соответственно [50]. Кроме того, при изменениях ПЖ, выявленных с помощью ЭхоКГ

(дилатация, гипертрофия и систолическая дисфункция ПЖ), чувствительность, специфичность, ППЦ и ОПЦ для диагностики ЛГ составили 76, 53, 57 и 74 % соответственно [50]. В исследовании [51] у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом ($n = 61$) оценка систолического давления в ПЖ с помощью ЭхоКГ оказалась возможной только в 33 (54 %) случаях, а чувствительность, специфичность, ППЦ и ОПЦ при ЭхоКГ для диагностики ЛГ (которая определялась как $RAPs > 40$ мм рт. ст. по данным КПОС) составили 76, 38, 56 и 60 % соответственно. Таким образом, при ИЗЛ, в т. ч. саркоидозе, при проведении ЭхоКГ можно как недооценить, так и переоценить реальные значения $RAPs$, однако для подтверждения ЛГАС данный метод не должен использоваться как единственный. Тем не менее трансторакальная ЭхоКГ сохраняет свое значение как метод скрининга ЛГ и существенно дополняет данные, полученные при КПОС, т. к. позволяет получить информацию о структуре и функции правых и левых отделов сердца.

Определенное значение в виде качественных методов диагностики ЛГ при ИЗЛ и саркоидозе имеют методы имидж-диагностики [14, 54]. Рентгенография и компьютерная томография (КТ) грудной клетки позволяют визуализировать увеличение диаметра ствола и ветвей ЛА, правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ) (рис. 2). Однако в ряде случаев небольшое расширение ЛА встречается у пациентов саркоидозом и без ЛГ. В исследовании *N. Maimon et al.* при использовании КТ высокого разрешения (ВР) достоверных различий по размерам ЛА или ПЖ между пациентами саркоидозом с ЛГ ($n = 36$) и без ЛГ ($n = 91$) [14] не выявлено. Однако вероятность наличия тяжелой ЛГ довольно высока, если на уровне бифуркации трахеи диаметр ствола ЛА превышает диаметр восходящей аорты [55].

Несмотря на то, что у большинства больных ЛГАС имеются выраженные фиброзно-кистозные изменения легких (IV стадия) [5, 10] (рис. 3), деструкция легочной паренхимы не является обяза-



Рис. 2. Компьютерная томограмма в режиме высокого разрешения пациента с легочной гипертензией, ассоциированной с саркоидозом (медиастинальное окно): увеличение диаметра ствола и ветвей легочной артерии
Figure 2. High-resolution computed tomography of a patient with pulmonary hypertension associated with sarcoidosis (mediastinal window): enlarged diameters of the pulmonary artery and its branches



Рис. 3. Компьютерная томограмма в режиме высокого разрешения пациента с легочной гипертензией, ассоциированной с саркоидозом («легочное окно»): выраженные фиброзные изменения и деформация легочной паренхимы, кистозные изменения
Figure 3. High-resolution computed tomography of a patient with pulmonary hypertension associated with sarcoidosis (lung window): extended fibrosis, deformation of the pulmonary parenchyma, and cystic lesions

тельным условием для развития ЛГАС и не коррелирует с тяжестью ЛГ [10, 16, 56]. В ретроспективном исследовании [11] ($n = 22$) у 32 % пациентов с ЛГАС ($СДЛА > 25$ мм рт. ст. по данным КПОС) на момент диагностики ЛГ признаков легочного фиброза не выявлено. В проспективном исследовании [5] у пациентов с саркоидозом ($n = 246$) различий по таким КТ-признакам, как увеличение лимфатических узлов, утолщение бронховаскулярных пучков и снижение плотности паренхимы легких между больными с ЛГ (определяемую по данным ЭхоКГ как $RVSP > 40$ мм рт. ст.) и без таковой не выявлено. Кроме того, при КТ легких можно получить такую важную дополнительную информацию, как центральная компрессия или обструкция легочных сосудов увеличенными медиастинальными лимфатическими узлами или фиброзом, а также изменения, говорящие в пользу ЛВОБ (септальные линии, пат-



Рис. 4. Компьютерная томограмма в режиме высокого разрешения пациента с легочной гипертензией, ассоциированной с саркоидозом: картина, характерная для легочной веноокклюзионной болезни – утолщенные междольковые перегородки, мозаичное уплотнение
Figure 4. High-resolution computed tomography of a patient with pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: signs typical for pulmonary veno-occlusive disease are thickened interlobular septae and mosaic attenuation pattern

терн мозаичного уплотнения, плевральный выпот) (рис. 4) [2].

Одним из наиболее ценных биомаркеров при ЛГ является мозговой натрийуретический пептид (*brain natriuretic peptide* – BNP) или его предшественник – NTproBNP. BNP и NTproBNP в основном секретируются в желудочках сердца и их концентрация в крови повышается и при растяжении ЛЖ и ПЖ, и при развитии ЛГ. В проспективном исследовании *T.Handa et al.*, включавшем пациентов с саркоидозом ($n = 150$), изучено значение NTproBNP плазмы для оценки ЛГ и дисфункции миокарда [57]. ЛГ, определяемая как СДЛА > 35 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ, выявлена в 21 случае, а плазменные уровни NTproBNP у этих больных были значительно выше по сравнению с пациентами без ЛГ, причем при дисфункции миокарда концентрации данного биомаркера были еще выше. Чувствительность и специфичность NTproBNP при диагностике ЛГАС составили 75,0 и 60,9 % соответственно, а оптимальный пороговый уровень биомаркера при диагностике ЛГ по данным ROC-анализа – 103 пг / мл [57].

Прогноз при легочной гипертензии у пациентов с саркоидозом

Прогноз у пациентов с саркоидозом обычно благоприятный, атрибутивная летальность не превышает 4 % [58, 59]. У многих больных на момент диагностики саркоидоза симптомы отсутствуют, кроме того, при саркоидозе достаточно часто наступает спонтанная ремиссия (50–60 %) [50, 59]. Приблизительно в 25 % случаев развиваются ИЗЛ, в 10 % случаев заболевание прогрессирует вплоть до развития дыхательной недостаточности [60–64].

При развитии ЛГАС прогноз больных саркоидозом значительно отягощается, при этом влияние ЛГАС на летальность не зависит от выраженности функциональных изменений [2, 11, 12]. В ретроспективном исследовании французских авторов выживаемость пациентов с ЛГАС (определяемая по данным КПОС как СДЛА > 25 мм рт. ст.) в течение 1, 2 и 5 лет составила 84, 74 и 59 % соответственно. В то же время у пациентов группы контроля (без ЛГ) выживаемость в те же сроки составила 100, 96 и 96 % соответственно ($p = 0,003$) [25]. В другом ретроспективном исследовании у пациентов с саркоидозом ($n = 404$), включенных в лист ожидания трансплантации легких в США с 1995 по 2000 г., летальность в период ожидания составила 27 % [25]. В мультивариантном анализе выявлено 3 фактора-предиктора плохого прогноза – наличие ЛГ, потребность в кислородотерапии и принадлежность к негроидной расе. У умерших пациентов СДЛА составляло 41,4 мм рт. ст. у выживших – 31,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$) [25]. С учетом значительного негативного влияния ЛГ на прогноз больных саркоидозом ЛГАС необходимо рассматривать в качестве одного из параметров, определяющих быстрое включение пациентов в лист ожидания трансплантации легких [25].

Терапия легочной гипертензии у пациентов с саркоидозом

Ввиду ограниченного числа исследований, посвященных изучению эффективности терапии ЛГАС (в основном описание клинических случаев, исследования случай–контроль и небольшие нерандомизированные исследования), современные рекомендации по терапии ЛГАС достаточно противоречивы. Теоретически противовоспалительные и иммуносупрессивные препараты должны приводить к уменьшению выраженности ЛГАС вследствие их влияния на процесс активного гранулематозного воспаления в легочных сосудах. В открытом нерандомизированном исследовании *J.Gluskowski et al.*, проведенном в течение 12 мес. у пациентов ($n = 24$) с саркоидозом II и III стадии, оценена эффективность терапии глюкокортикостероидами (ГКС) [65]. На момент начала исследования ЛГ в условиях покоя диагностирована у 3 больных, во время физической нагрузки (при использовании КПОС) – у 18. К концу терапии рентгенологические и легочные функциональные показатели улучшились у 92 % пациентов, в то время как параметры гемодинамики – в 50 % случаев [65]. В ретроспективном исследовании [11] при терапии высокими дозами преднизолона (0,5–1,0 мг / кг) в течение 3–6 мес. у 10 пациентов с ЛГАС (стадия 0 ($n = 1$); стадия II ($n = 4$); стадия IV ($n = 5$)) параметры гемодинамики у пациентов с IV стадией не улучшились; в то же время улучшение наблюдалось у 3 больных с менее выраженными изменениями. Таким образом, у пациентов с ЛГАС с активным гранулематозным воспалением отмечена эффективность терапии ГКС и иммуносупрессантами и отсутствие таковой – при наличии выраженных фиброзных и кистозных изменений легких [59, 64].

При хронической гипоксемии ($SpO_2 \leq 88$ % и / или $PaO_2 \leq 55$ мм рт. ст.) больным ЛГАС показано назначение **кислорода** в домашних условиях (обычно при помощи кислородного концентратора), при этом доза кислорода титруется до достижения $SpO_2 > 90$ %.

По результатам проспективных когортных исследований показано, что при длительной терапии **варфарином** улучшается выживаемость при идиопатической ЛАГ и ЛГ, обусловленной хронической тромбоэмболической болезнью. Однако нет данных, которые оценивали бы соотношение риска и пользы терапии варфарином при ЛГАС. Варфарин должен назначаться при четком клиническом, рентгенологическом или гистологическом подтверждении тромбоэмболии. Экстраполяция данных обсервационных исследований по идиопатической ЛАГ (при отсутствии прямых доказательств) дает основания полагать, что терапия варфарином может использоваться у пациентов с тяжелой ЛГАС.

В последние годы достигнуты значительные успехи в развитии терапии ЛАГ (или 1-й группы ЛГ по классификации ВОЗ). Можно предположить, что данная ЛАГ-специфичная терапия будет эффективна и при терапии ЛГАС, однако существуют значительные различия между ЛАГ и ЛГАС с точки зрения

патофизиологии, поэтому место ЛАГ-специфичной терапии при ЛГАС пока нуждается в уточнении. ЛАГ-специфичная терапия может оказаться неэффективной у ряда больных ЛГАС, т. к. области фибротического, или фиксированного, ремоделирования легочных сосудов могут быть нечувствительными к вазодилататорам. Кроме того, ЛАГ-специфичная терапия при ЛГАС может привести к усугублению нарушения оксигенации, т. к. способна устранить физиологическую гипоксическую вазоконстрикцию, что приведет к усилению кровотока в области с плохой вентиляцией и усилению вентиляционно-перфузионного (V / Q) дисбаланса [66, 67]. В дополнение к этому потенциально негативным последствием ЛАГ-специфичной терапии при ЛГАС может быть развитие отека легких и гипоксемии вследствие преимущественной вазодилатации ЛА в условиях гранулематозной облитерации мелких вен и венул [68]. Основные результаты исследований по использованию ЛАГ-специфичной терапии при ЛГАС представлены в табл. 3.

В открытом исследовании *I.R.Preston et al.* изучена эффективность вазодилататоров (ингаляционного оксида азота – iNO), внутривенного эпопростенола или антагонистов кальция) у пациентов с саркоидозом ($n = 8$) III или IV стадии и тяжелой ЛГ (СДЛА ≈ 55 мм рт. ст.) [19]. Краткосрочный ответ (снижение ЛСС на $\geq 20\%$) на терапию был отмечен у 7 из 8 больных, получавших iNO, у 4 из 6 получавших эпопростенол и у 2 из 5 получавших антагонисты кальция. Долгосрочный ответ на iNO был ассоциирован с приростом дистанции 6-МШТ ($n = 5$). Однако на фоне терапии летальность была высокой – в течение 1,5 года умерли 5 из 8 пациентов [19]. В ретроспективном исследовании [68] у больных ЛГАС ($n = 7$) изучена эффективность терапии внутривенным эпопростенолом (I стадия саркоидоза выявлена у 1 больного; II – у 1; III – у 1; IV – у 4). Несмотря на то, что у 6 из 7 больных установлен положительный ответ на терапию (снижение ЛСС на $\geq 25\%$), отмечены серьезные нежелательные явления (НЯ), связанные с введением эпопростенола: 1 пациент умер

Таблица 3
Результаты исследований по использованию специфичной терапии легочной артериальной гипертензии при легочной гипертензии, ассоциированной с саркоидозом

Table 3
Results of trials of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in pulmonary hypertension associated with sarcoidosis

Публикация	Терапия	Число больных	Основной результат	Побочные эффекты
<i>I.R.Preston et al.</i> (2001) [19]	Ингаляционный NO	8	↓ СДЛА 18 % ↓ ЛСС 31 % ↑ СО 12 %	Нет побочных эффектов
<i>I.R.Preston et al.</i> (2001) [19]	Эпопростенол внутривенно	6	СДЛА без изменений ↓ ЛСС 25 % ↑ СО 25 %	Нет побочных эффектов
<i>K.A.Fisher et al.</i> (2006) [68]	Эпопростенол внутривенно	7	↓ СДЛА 21 % ↓ ЛСС 45 % ↑ СО 44 % ↑ I-II ФК по ВОЗ	↓ PaO ₂ (n = 3)
<i>R.P.Baughman et al.</i> (2009) [71]	Ингаляционный илопрост	15	↓ СДЛА 15 % ↓ ЛСС 14 % ↑ 6-МШТ 12 % ↑ КЖ	↓ PaO ₂ (n = 2)
<i>N.Milman et al.</i> (2008) [6]	Силденафил <i>per os</i>	12	↓ СДЛА 19 % ↓ ЛСС 48 % ↑ СО 36 % 6-МШТ без изменений	Нет побочных эффектов
<i>R.P.Baughman et al.</i> (2014) [74]	Бозентан <i>per os</i>	35	↓ СДЛА 11 % ↓ ЛСС 28 % 6-МШТ без изменений ФК по ВОЗ или КЖ	Нет побочных эффектов
<i>C.F.Barnett et al.</i> (2009) [76]	Эпопростенол внутривенно, силденафил <i>per os</i> , бозентан <i>per os</i>	22	↓ СДЛА 20 % ↓ ЛСС 39 % ↑ 6-МШТ	Нет побочных эффектов
<i>M.A.Judson et al.</i> (2011) [79]	Амбризентан <i>per os</i>	21	6-МШТ без изменений DL _{CO} КЖ или одышка	Усиление отеков и одышки

Примечание: СДЛА – среднее давление в легочной артерии; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; СО – оксид углерода; ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; DL_{CO} – диффузионная способность легких; КЖ – качество жизни; PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови.

через 4 ч от начала терапии от остановки сердца, у 2 развился тяжелый отек легких, при котором потребовалось проведение высокопоточной кислородотерапии и механической вентиляции легких. Остальные больные ($n = 5$) через 29 мес. от начала терапии оставались живы, ФК ЛГ у всех улучшился на 1–2 класса [68].

Большой интерес у пациентов с легочным фиброзом при ЛГ может представлять использование **илопроста** [69, 70]. Ингаляционный илопрост является селективным легочным вазодилататором, обладает способностью воздействовать на легочные сосуды, расположенные преимущественно в хорошо вентилируемых регионах легких, благодаря чему снижается давление в ЛА, однако усугубления нарушения газообмена не происходит. Открытое проспективное исследование *R.P.Baughman et al.* [71] ($n = 22$; средний возраст – 52 года; у 68 % больных отмечена IV стадия саркоидоза, средняя ФЖЕЛ – 50 %, СДЛА – 33 мм рт. ст.) посвящено изучению эффективности ингаляционного илопроста у больных ЛГАС. Терапия ингаляционным илопростом (5 мкг каждые 2–3 ч в дневное время) проводилась на протяжении 16 нед. Исследование завершили 15 больных. Наиболее частыми причинами выбывания из исследования являлись кашель, вызванный ингаляцией препарата ($n = 3$), и низкий комплаенс терапии ($n = 2$). Снижение ЛСС ≥ 20 % отмечено у 6 больных, у 5 из них наблюдалось также снижение СДЛА ≥ 5 мм рт. ст. Улучшение дистанции при проведении 6-МШТ на ≥ 30 м отмечено у 3 пациентов. Кроме того, при ингаляционной терапии илопростом достоверно улучшилось КЖ больных – отмечено снижение суммы баллов по домену «Активность» шкалы респираторного вопросника Клиники Святого Георга для больных ХОБЛ (*The Saint George Respiratory Questionnaire – SGRQ*) от 86 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 64–100) до 74 баллов (95%-ный ДИ – 59–100; $p = 0,027$); у 7 пациентов изменение составило > 4 баллов (минимальное клинически значимое различие для шкалы SGRQ). Таким образом, при монотерапии ингаляционным илопростом у больных ЛГАС улучшаются легочная гемодинамика и КЖ пациентов.

В ретроспективном исследовании *N.Milman et al.* у пациентов с ЛГАС ($n = 12$) изучена эффективность препарата из группы ингибиторов фосфодиэстеразы-5 – **силденафила** (в дозе от 75 до 225 мг в сутки) [6]. После терапии силденафилом в течение в среднем 4 мес. (разброс от 1 до 12 мес.) СДЛА понизилась на 8 мм рт. ст.; ЛСС – на 5 WU; сердечный индекс повысился на 0,6 л / мин / м²; дистанция 6-МШТ практически не изменилась [6].

Наибольшее число исследований ЛГАС посвящено **бозентану** – препарату из группы антагонистов рецепторов эндотелина [72–78]. *R.P.Baughman et al.* изучена эффективность бозентана в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором пациенты с ЛГАС ($n = 35$) были рандомизированы в соотношении 2 : 1 в группы терапии бозентаном ($n = 23$) или плацебо ($n = 12$)

в течение 16 нед. [75]. Из исследования исключались лица с тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 35 %), ЛГ IV ФК, фракцией выброса ЛЖ < 35 %, сердечным индексом $< 2,0$ л / мин / м², давлением в ПП > 15 мм рт. ст. У ≤ 50 % пациентов, включенных в исследование, отмечены ФЖЕЛ < 60 % и IV стадия саркоидоза. К концу исследования у больных группы бозентана отмечены снижение СДЛА на 4 мм рт. ст. (в группе плацебо – повышение на 1 мм рт. ст.; $p < 0,05$); снижение ЛСС на 1,7 WU (в группе плацебо – повышение на 0,2 WU; $p < 0,05$). Однако различий между группами по изменению ФК, КЖ или дистанции 6-МШТ, а также серьезных НЯ при терапии бозентаном не выявлено [74].

В открытом проспективном исследовании у пациентов с ЛГАС ($n = 21$) изучена эффективность другого представителя антагонистов рецепторов эндотелина – амбризентана; средние значения ФЖЕЛ, ОФВ₁ и DL_{CO} составляли 62, 59 и 33 % соответственно [79]. Критериями исключения являлись ФЖЕЛ < 40 %, дистанция в 6-МШТ < 150 м, ЛГ IV ФК по ВОЗ и систолическая дисфункция ЛЖ. К концу исследования (24 нед.) достоверных изменений по показателям дистанции 6-МШТ, DL_{CO}, КЖ или одышки не отмечено. Однако оценка эффективности была затруднена в связи с тем, что завершить исследование смогли лишь 10 пациентов; в 8 случаях причиной прекращения приема препарата явились НЯ (усиление отеков или одышки) [79].

Таким образом, в настоящее время место ЛАГ-специфичной терапии при ЛГАС все еще нуждается в уточнении. В представленных исследованиях выборка пациентов была невелика, часто отсутствовала контрольная группа, имелись недостатки в организации исследований; терапия была непродолжительной. Мультифакторная природа ЛГ при саркоидозе является сложной проблемой для подбора терапии, т. к. ЛГАС может быть связана с легочным фиброзом, гипоксической вазоконстрикцией, гранулематозной облитерацией и / или ангиитом легочных сосудов, внешней компрессией легочных сосудов, ЛВОБ и поражением левых отделов сердца, поэтому при ЛГАС очень сложно ожидать предсказуемого ответа на тот или иной вид терапии. Вероятнее всего, некоторые пациенты с ЛГАС являются хорошими кандидатами для ЛАГ-специфической терапии, однако необходимо не только более детальное описание данного фенотипа, возможно, с использованием новых биомаркеров, но и проведение новых, хорошо спланированных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Заключение

ЛГ является хорошо известным осложнением саркоидоза и, как правило, чаще связана с плохим прогнозом. Несмотря на то, что ЛГАС чаще всего встречается у пациентов с тяжелыми стадиями саркоидоза, иногда она развивается при отсутствии поражения легочной паренхимы. Патофизиология развития ЛГАС довольно сложна и включает несколько раз-

личных механизмов, таких как легочный фиброз, гипоксическая вазоконстрикция, гранулематозная облитерация и / или ангиит легочных сосудов, внешняя компрессия легочных сосудов, ЛВОБ и поражение левых отделов сердца. Ведение пациентов с ЛГАС основано на устранении гипоксемии, лечении активного саркоидоза и сопутствующих заболеваний. Место системных ГКС в терапии ЛГАС остается противоречивым. ЛАГ-специфическая терапия пока не рекомендована для всех пациентов с ЛГАС, хотя в ряде небольших исследований у некоторых больных ЛГАС показаны положительные эффекты простаноидов, антагонистов рецепторов ЭТ и ингибиторов фосфодиэстеразы-5. Для подтверждения роли ЛАГ-специфичной терапии у определенных групп больных ЛГАС необходимо дальнейшие новые, хорошо спланированные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

There is no conflict of interest.

Литература / References

- Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: D34–41.
- Cordova F.C., D'Alonzo G. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19: 531–537.
- Battesti J.P., Georges R., Basset F., Saumon G. Chronic cor pulmonale in pulmonary sarcoidosis. *Thorax.* 1978; 33: 76–84.
- Głuskowski J., Hawryłkiewicz I., Zych D. et al. Pulmonary haemodynamics at rest and during exercise in patients with sarcoidosis. *Respiration.* 1984; 46: 26–32.
- Handa T., Nagai S., Miki S. et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest.* 2006; 129: 1246–1252.
- Milman N., Burton C.M., Iversen M. et al. Pulmonary hypertension in end-stage pulmonary sarcoidosis: therapeutic effect of sildenafil? *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 329–334.
- Mitchell D.N., Scadding J.G. Sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974; 110 (6): 774–802.
- Rizzato G., Pezzano A., Sala G. et al. Right heart impairment in sarcoidosis: haemodynamic and echocardiographic study. *Eur. J. Respir. Dis.* 1983; 64: 121–128.
- Shorr A.F., Davies D.B., Nathan S.D. Outcomes for patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest.* 2002; 122: 233–238.
- Sulica R., Teirstein A.S., Kakarla S. et al. Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. *Chest.* 2005; 128: 1483–1489.
- Nunes H., Humbert M., Capron F. et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax.* 2006; 61: 68–74.
- Shah L. Lung transplantation in sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28: 134–140.
- Bourbonnais J.M., Samavati L. Clinical predictors of pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 296–302.
- Maimon N., Salz L., Shershevsky Y. et al. D. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension in patients with near-normal lung function. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2013; 17: 406–411.
- Arcasoy S.M., Christie J.D., Pochettino A. et al. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest.* 2001; 120: 873–880.
- Shorr A.F., Helman D.L., Davies D.B., Nathan S.D. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 783–788.
- Galiè N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2493–2537.
- Lahm T., Chakinala M.M. World Health Organization group 5 pulmonary hypertension. *Clin. Chest Med.* 2013; 34: 753–778.
- Preston I.R., Klinger J.R., Landzberg M.J. et al. Vasoresponsiveness of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Chest.* 2001; 120: 866–872.
- Takemura T., Matsui Y., Oritsu M. et al. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: granulomatous angiitis and microangiopathy in transbronchial lung biopsies. *Virchows. Arch. Pathol. Anat. Histopathol.* 1991; 418: 361–368.
- Takemura T., Matsui Y., Saiki S., Mikami R. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases. *Hum. Pathol.* 1992; 23: 1216–1223.
- Rosen Y., Moon S., Huang C.T. et al. Granulomatous pulmonary angiitis in sarcoidosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1977; 101: 170–174.
- Carrington C.B. Structure and function in sarcoidosis. *Ann. NY Acad. Sci.* 1976; 278: 265–283.
- Rosen Y. Pathology of sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28 (1): 36–52.
- Shorr A.F., Davies D.B., Nathan S.D. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest.* 2003; 124: 922–928.
- Damuth T.E., Bower J.S., Cho K., Dantzker D.R. Major pulmonary artery stenosis causing pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Chest.* 1980; 78: 888–891.
- Gaston B., Drazen J.M., Loscalzo J., Stamler J.S. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 538–551.
- Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 214–221.
- Milman N., Svendsen C.B., Iversen M. et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: acute vasoresponsiveness to inhaled nitric oxide and the relation to long-term effect of sildenafil. *Clin. Respir. J.* 2009; 3: 207–213.
- Galiè N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc. Res.* 2004; 61: 227–237.
- Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D. et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1732–1739.
- Sofia M., Mormile M., Faraone S. et al. Endothelin-1 excretion in urine in active pulmonary sarcoidosis and in other interstitial lung diseases. *Sarcoidosis.* 1995; 12: 118–123.

33. Reichenberger F, Schauer J, Kellner K. et al. Different expression of endothelin in the bronchoalveolar lavage in patients with pulmonary diseases. *Lung*. 2001; 179: 163–174.
34. Terashita K., Kato S., Sata M. et al. Increased endothelin-1 levels of BAL fluid in patients with pulmonary sarcoidosis. *Respirology*. 2006; 11: 145–151.
35. Letizia C., Danese A., Reale M.G. et al. Plasma levels of endothelin-1 increase in patients with sarcoidosis and fall after disease remission. *Panminerva. Med.* 2001; 43: 257–261.
36. Barnett C.F., Bonura E.J., Nathan S.D. et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience. *Chest*. 2009; 135: 1455–1461.
37. Baughman R.P., Engel P.J., Meyer C.A. et al. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2006; 23: 108–116.
38. Foley R.J., Metersky M.L. Successful treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension with bosentan. *Respiration*. 2008; 75: 211–214.
39. Hoffstein V., Ranganathan N., Mullen J.B. Sarcoidosis simulating pulmonary veno-occlusive disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134: 809–811.
40. Jones R.M., Dawson A., Jenkins G.H. et al. Sarcoidosis-related pulmonary veno-occlusive disease presenting with recurrent haemoptysis. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 517–520.
41. Portier F., Lerebours-Pigeonniere G., Thiberville L. et al. Sarcoidosis simulating a pulmonary veno-occlusive disease. *Rev. Mal. Respir.* 1991; 8: 101–102.
42. Wagenvoort C.A., Wagenvoort N. The pathology of pulmonary veno-occlusive disease. *Virchows. Arch. Pathol. Anat. Histol.* 1974; 364: 69–79.
43. Montani D., O'Callaghan D.S., Savale L. et al. Pulmonary veno-occlusive disease: recent progress and current challenges. *Respir. Med.* 2010; 104 (Suppl. 1): S23–S32.
44. Roberts W.C., McAllister H.A. Jr, Ferrans V.J. Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group I) and review of 78 previously described necropsy patients (group II). *Am. J. Med.* 1977; 63: 86–108.
45. Mehta D., Lubitz S.A., Frankel Z. et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest*. 2008; 133: 1426–1435.
46. Perry A., Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1995; 119: 167–172.
47. Iwai K., Sekiguti M., Hosoda Y. et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis*. 1994; 11: 26–31.
48. Saggarr R., Saggarr R., Aboulhosn J. et al. Diagnosis and hemodynamic assessment of pulmonary arterial hypertension. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 30: 399–410.
49. Hoepfer M.M., Lee S.H., Voswinckel R. et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 2546–2552.
50. Arcasoy S.M., Christie J.D., Ferrari V.A. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 735–740.
51. Nathan S.D., Shlobin O.A., Barnett S.D. et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2008; 102: 1305–1310.
52. Zisman D.A., Ross D.J., Belperio J.A. et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2007; 101: 2153–2159.
53. Rich J.D., Shah S.J., Swamy R.S. et al. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. *Chest*. 2011; 139: 988–993.
54. Devaraj A., Wells A.U., Meister M.G. et al. The effect of diffuse pulmonary fibrosis on the reliability of CT signs of pulmonary hypertension. *Radiology*. 2008; 249: 1042–1049.
55. Shino M.Y., Lynch J.P., Fishbein M.C. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension and lung transplantation for sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 35: 362–371.
56. Emirgil C., Sobol B.J., Herbert W.H., Trout K. The lesser circulation in pulmonary fibrosis secondary to sarcoidosis and its relationship to respiratory function. *Chest*. 1971; 60: 371–378.
57. Handa T., Nagai S., Ueda S. et al. Significance of plasma NT-proBNP levels as a biomarker in the assessment of cardiac involvement and pulmonary hypertension in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2010; 27: 27–35.
58. Iannuzzi M.C., Rybicki B.A., Teirstein A.S. Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2153–2165.
59. Lynch J.P. III, Kazerooni E.A., Gay S.E. Pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 1997; 18: 755–785.
60. Macfarlane J.T. Prognosis in sarcoidosis. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1984; 288: 1557–1558.
61. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 736–755.
62. Baughman R.P. Pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2004; 25: 521–530.
63. Patterson K.C., Strek M.E. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. Clinical features and outcomes. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10: 362–370.
64. Lynch J.P. III, Ma Y.L., Koss M.N., White E.S. Pulmonary sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28: 53–74.
65. Gluskowski J., Hawrylkiewicz I., Zych D., Zieliński J. Effects of corticosteroid treatment on pulmonary haemodynamics in patients with sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 403–407.
66. Pitsiou G., Papakosta D., Bouros D. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Respiration*. 2011; 82: 294–304.
67. Patel N.M., Lederer D.J., Borczuk A.C., Kawut S.M. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007; 132: 998–1006.
68. Fisher K.A., Serlin D.M., Wilson K.C. et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: outcome with long-term epoprostenol treatment. *Chest*. 2006; 130: 1481–1488.
69. Olschewski H., Ghofrani H.A., Walrath D. et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 600–607.
70. Olschewski H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18: 29–34.
71. Baughman R.P., Judson M.A., Lower E.E. et al. Inhaled iloprost for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2009; 26: 110–120.
72. Baughman R.P. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis. *Arthritis Res. Ther.* 2007; 9 (Suppl. 2): S8.

73. Sharma S., Kashour T., Philipp R. Secondary pulmonary arterial hypertension: treated with endothelin receptor blockade. *Tex. Heart Inst. J.* 2005; 32: 405–410.
74. Baughman R.P., Culver D.A., Cordova F.C. et al. Bosentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension: A double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest.* 2014; 145: 810–817.
75. Dobarro D., Schreiber B.E., Handler C. et al. Clinical characteristics, haemodynamics and treatment of pulmonary hypertension in sarcoidosis in a single centre, and meta-analysis of the published data. *Am. J. Cardiol.* 2013; 111: 278–285.
76. Barnett C.F., Bonura E.J., Nathan S.D. et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience. *Chest.* 2009; 135: 1455–1461.
77. Baughman R.P., Engel P.J., Meyer C.A. et al. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2006; 23: 108–116.
78. Foley R.J., Metersky M.L. Successful treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension with bosentan. *Respiration.* 2008; 75: 211–214.
79. Judson M.A., Highland K.B., Kwon S. et al. Ambrisentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2011; 28: 139–145.

Поступила 05.07.16
Received July 05, 2016

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Author information

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru