

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K740>

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

В.С. Васенина¹, Н.А. Демидова^{1,2}, А.А. Кондрашов¹, Д.Ю. Андрияшкина¹, А.А. Клименко^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117049 Москва, Ленинский пр-кт, 8

Контакты: Вера Сергеевна Васенина vasenina_ru@mail.ru

Системные заболевания соединительной ткани могут быть связаны с различными формами легочной гипертензии (ЛГ). Распространенность ЛГ варьируется среди различных системных заболеваний соединительной ткани, при этом системная склеродермия (ССД) имеет самый высокий показатель и составляет от 8 до 12 %. При ССД ЛГ является одним из тяжелых и жизнеугрожающих проявлений, что обуславливает необходимость изучения данной проблемы. Патогенез ЛГ при ССД различен и зависит от преимущественного поражения органов. ЛГ может быть представлена легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) (1-я группа) при изолированном поражении легочных сосудов или при более редких состояниях, таких как веноокклюзионная болезнь, портопультональная гипертензия, или при лекарственной токсичности. При поражениях левых камер сердца, таких как фиброз миокарда, диастолическая дисфункция левого желудочка или патология клапанов, развивается венозная ЛГ (2-я группа). При интерстициальных заболеваниях легких, таких как неспецифическая и обычная интерстициальная пневмония, может возникать ЛГ, связанная с поражением легких (3-я группа). Пациенты с ССД подвержены развитию тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии в связи с образованием антифосфолипидных антител, что может привести к хронической тромбоэмболической ЛГ (4-я группа). Характерным для ССД является сочетание у одного пациента нескольких причин формирования ЛГ. Многообразие патогенетических вариантов ЛГ при ССД требует индивидуального и комплексного диагностического подхода к каждому пациенту. Именно от варианта и патогенеза ЛГ зависят дальнейшая тактика ведения больного и определение показаний к назначению ЛАГ-специфической терапии.

Ключевые слова: системная склеродермия, легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, легочная артерия, интерстициальное заболевание легких, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, катетеризация правых отделов сердца, среднее давление в легочной артерии, веноокклюзионная болезнь, антифосфолипидные антитела, ЛАГ-специфическая терапия

Для цитирования: Васенина В.С., Демидова Н.А., Кондрашов А.А. и др. Патогенетические особенности легочной гипертензии при системной склеродермии. Клиницист 2025;19(1):12–20.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K740>

Pathogenetic features of pulmonary hypertension in systemic sclerosis

V.S. Vasenina¹, N.A. Demidova^{1,2}, A.A. Kondrashov¹, D. Yu. Andriyashkina¹, A.A. Klimenko^{1,2}

¹N.I. Pirogov National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Prospekt, Moscow 117049, Russia

Contacts: Vera Sergeevna Vasenina vasenina_ru@mail.ru

Systemic connective tissue diseases may be associated with various forms of pulmonary hypertension (PH). The prevalence of PH varies among different systemic connective tissue diseases, with systemic scleroderma (SSc) having the highest rate, ranging from 8 to 12 %. With SSc, PH is one of the severe and life-threatening manifestations, which necessitates the study of this problem. The pathogenesis of PH in SSc varies and depends on the predominant organ damage. PH can be represented by pulmonary arterial hypertension (PAH) (group 1) with isolated damage to the pulmonary vessels, or with more rare conditions such as veno-occlusive disease, portopulmonary hypertension, or drug toxicity. Venous PH can also develop due to damage to the left chambers of the heart, such as myocardial fibrosis, diastolic dysfunction of the left ventricle, or valve pathology (group 2). PH associated with lung damage may develop due to interstitial lung

diseases, such as nonspecific and usual interstitial pneumonia (group 3). Patients with SSc are more susceptible to thrombosis and pulmonary embolism due to formation of antiphospholipid antibodies, which can lead to the development of chronic thromboembolic PH (group 4). A characteristic feature of SSc is that one patient may have several reasons for PH development. The variety of pathogenetic variants of PH in SSc requires personalized and comprehensive diagnostic approaches to each patient. Management of the patient and determination of indications for appointment of PAH-specific therapy depend on the variant and pathogenesis of PH.

Keywords: systemic sclerosis, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, pulmonary artery, interstitial lung disease, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, catheterization of the right heart, pulmonary artery pressure, veno-occlusive disease, antiphospholipid antibodies, PAH-specific therapy

For citation: Vasenina V.S., Demidova N.A., Kondrashov A.A. et al. Pathogenetic features of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(1):12–20. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K740>

Введение

Системная склеродермия (ССД) — это хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением кожи и внутренних органов. Распространенность ССД в мире составляет примерно 176 случаев на миллион с ежегодной заболеваемостью 14 случаев на миллион населения [1]. При ССД в патологический процесс вовлекаются микроциркуляторное русло, кожа, легкие, сердце, органы желудочно-кишечного тракта, почки. По данным исследования когорты European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR), включившей 5850 пациентов с ССД, причиной смерти, непосредственно связанной с ССД, в 35 % случаев был легочный фиброз и в 26 % — легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) [2]. Легочная гипертензия (ЛГ) при ССД может быть обусловлена различными причинами. В данной статье сделан акцент на вариантах ЛГ при ССД.

Легочная гипертензия при системной склеродермии

Легочная гипертензия часто является поздним проявлением ССД и выявляется в течение 10–15 лет после установления диагноза [3]. Она определяется и классифицируется на основе гемодинамических профилей, полученных с помощью катетеризации правых отделов сердца, и характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии более 20 мм рт. ст. [4]. Необходимо принимать во внимание значения давления заклинивания легочных капилляров (в норме <15 мм рт. ст.) и легочного сосудистого сопротивления (в норме <2 Ед Вуда).

Выделяют 5 групп ЛГ [5]:

- 1-я — ЛАГ;
- 2-я — ЛГ вследствие заболевания левых отделов сердца;
- 3-я — ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксии;
- 4-я — ЛГ вследствие обструкции легочной артерии;
- 5-я — ЛГ с неясными и/или многофакторными механизмами.

Легочная гипертензия при ССД может относиться к четырем группам (рис. 1) [6].

У части больных ССД имеется поражение мелких легочных артериол и венул, что приводит к повышению давления в легочной артерии и прекапиллярной ЛГ. В этом случае ЛГ относится к 1-й группе. При ССД может поражаться сердце, фиброз миокарда и дисфункция левого желудочка могут приводить к ЛГ 2-й группы (вследствие патологии левых отделов сердца). При наличии интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) ЛГ может относиться к 3-й группе (вследствие хронического заболевания легких и/или гипоксии). При ССД повышен риск венозных тромбоэмболических осложнений, прежде всего вследствие образования антифосфолипидных антител. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и ее последствия при ССД в редких случаях могут приводить к хронической тромбоэмболической ЛГ, относящейся к 4-й группе [6]. Характерным для ССД является сочетание у одного пациента нескольких причин формирования ЛГ, что требует индивидуального подхода к каждому пациенту для выбора правильной тактики диагностики и лечения.

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией

Наиболее частой формой ЛГ при ССД является ЛАГ. Распространенность ЛАГ среди пациентов с ССД составляет от 6,4 до 9 % [7, 8]. В метаанализе, включившем 3818 пациентов с ССД с подтвержденной ЛГ, по данным катетеризации правых отделов сердца ЛАГ наблюдалась в 63 % случаев [7]. Частота ЛАГ, ассоциированной с ССД (ССД–ЛАГ), у пациентов с лимитированной и диффузной формами составляет 0,4 и 1,25 случая на 100 пациенто-лет соответственно [9]. Смертность, связанная с ЛАГ при ССД, остается высокой, несмотря на доступность ЛАГ-специфической терапии. В метаанализе G. Lefèvre и соавт. 1- и 3-летняя выживаемость больных составила 81 и 52 % соответственно [10].

Гистологически ССД–ЛАГ имеет много общих характеристик с идиопатической ЛАГ, в частности гиперплазию интимы, гипертрофию меди и ангиопролиферативные поражения [11]. Патологический

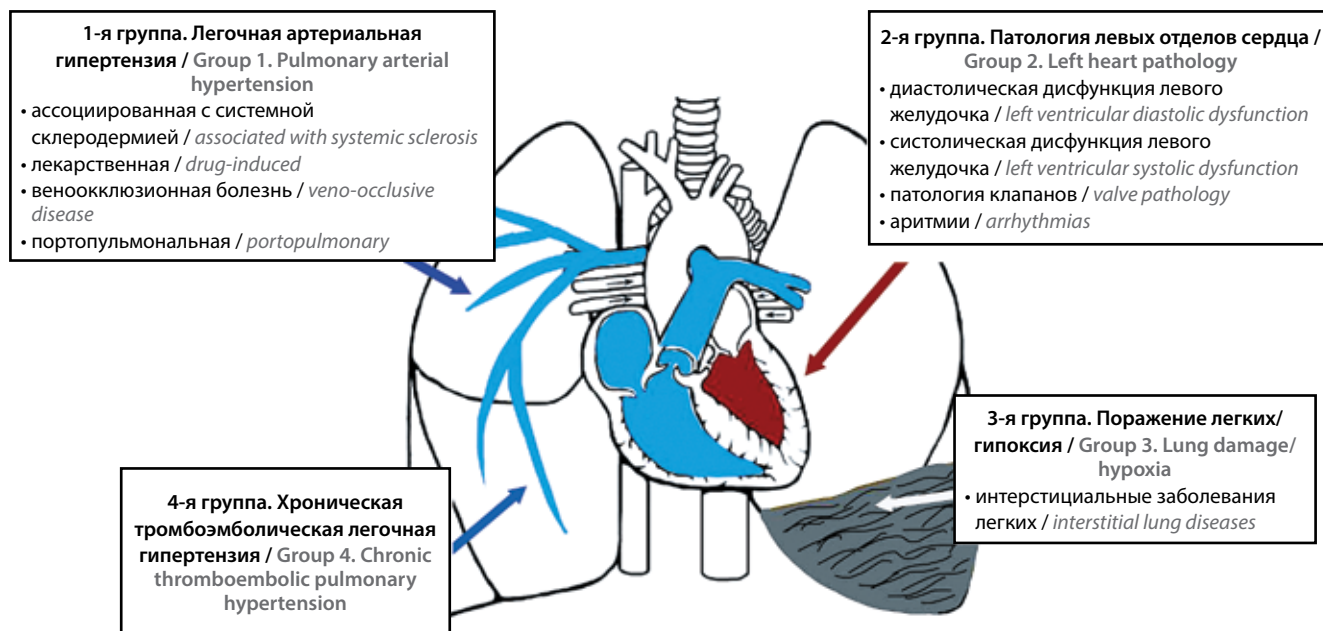


Рис. 1. Группы легочной гипертензии при системной склеродермии (воспроизводится с изменениями из [6] согласно лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>)

Fig. 1. Pulmonary hypertension groups in systemic scleroderma (reproduced with modifications from [6] under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>)

процесс характеризуется плексиформной перестройкой артерий, пролиферацией в их стенке гладкомышечных, эндотелиальных клеток, фибробластов, миофибробластов и перицитов, редуцированием прекапиллярных артерий и повышенной периваскулярной инфильтрацией воспалительными клетками (В- и Т-лимфоцитами, тучными, дендритными клетками, макрофагами) [12]. Вместе с тем ССД–ЛАГ и идиопатическая ЛАГ имеют и некоторые отличия в патогенезе, гистологических, гемодинамических и клинических характеристиках. Примечательно, что при ССД–ЛАГ в легочной артерии наблюдается меньше плексиформных поражений и больше распространен фиброз интимы артерий, чем при идиопатической ЛАГ [13], а также более характерно поражение легочных вен и венул, что может напоминать гистологическую картину веноокклюзионной болезни легких (ВОБЛ) [14, 15].

При ССД–ЛАГ возрастает роль провоспалительных медиаторов в развитии ремоделирования сосудов. Это происходит за счет локального воспаления и нарушения ангиогенеза в ткани легкого. К эндотелиальной дисфункции при ССД приводят такие факторы, как эндотелин 1, вызывающий вазоконстрикцию, и фактор роста эндотелия сосудов, влияющий на ангиогенез и стимулирующий фиброз. В работе Y. Shirai и соавт. установлено, что у пациентов с ССД воздействие высоких концентраций пентраксина 3 может подавлять васкулогенез и способствовать таким сосудистым проявлениям, как язвы пальцев кистей и ЛАГ [16]. Повышенная экспрессия эндотелиальными клетками МРС-1 (monocyte chemoattractant protein 1, моноцитарный

хемоаттрактантный белок 1) и VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1, молекула адгезии сосудистых клеток 1) стимулирует дифференцировку лейкоцитов и усиливает воспаление [17]. Обструктивное ремоделирование легочного сосудистого русла приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с последующим развитием правожелудочковой сердечной недостаточности. Для пациентов с ССД–ЛАГ характерны более выраженное снижение сократительной способности правого желудочка и повышение уровня N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида, чем у пациентов с идиопатической ЛАГ, что отражается в сниженной способности правого желудочка компенсировать возрастающее давление в легочной артерии [18–20]. Причиной более выраженной правожелудочковой сердечной недостаточности у пациентов с ССД–ЛАГ может быть и формирование воспалительного инфильтрата и фиброза, часто обнаруживаемых в эндомиокарде при исследовании секционных и гистологических препаратов ткани правого желудочка [18, 21].

Легочная артериальная гипертензия, связанная с применением лекарственных препаратов при системной склеродермии

Легочная артериальная гипертензия при ССД может развиваться в результате воздействия лекарственных препаратов. Данная форма относится к 1-й группе в классификации ЛГ. Препаратом, возможно влияющим на развитие ЛАГ, является циклофосфамид,

который часто используется в лечении ССД при быстро прогрессирующем течении с вовлечением легких и сердца [22]. Известно, что алкилирующие агенты, особенно циклофосфамид, повышают риск развития ВОБЛ [23], однако точный механизм развития ЛАГ при применении циклофосфамида еще обсуждается. В исследованиях на крысах введение циклофосфамида вызывало гипертрофию меди артериол, трансмуральную инфильтрацию воспалительными клетками, утолщение стенок венул по данным гистологических срезов и увеличение соотношения массы правого желудочка к массе тела [24]. Развитие ЛАГ вследствие применения циклофосфамида подтверждается данными эхокардиографии (ЭхоКГ) и катетеризации правых отделов сердца, причем в ряде случаев отмечается возможность обратного развития ЛАГ после отмены терапии циклофосфамидом [25, 26].

Имеются данные о развитии ЛАГ на фоне применения ритуксимаба [13, 27], однако незначительное количество описанных клинических случаев в литературе позволяет предположить, что такое действие ритуксимаба встречается крайне редко. Стоит отметить, что в представленных случаях циклофосфамид и ритуксимаб назначались пациентам в связи с онкологическими заболеваниями. Роль этих препаратов в развитии ЛГ у пациентов с ССД на данный момент не определена.

Портопальмональная легочная артериальная гипертензия

Портопальмональная ЛАГ развивается на фоне портальной гипертензии: повышение давления в портальной вене распространяется на нижнюю полую вену, а затем на правые отделы сердца и легочную артерию. Портальная гипертензия может как развиваться вследствие различных заболеваний печени, так и быть самостоятельной патологией. При ССД возможно возникновение портальной гипертензии, не связанной с циррозом печени. Имеется достаточное количество сообщений о развитии идиопатической портальной гипертензии у пациентов с ССД [28–30].

При ССД, как и при идиопатической портальной гипертензии, отмечено повышение уровня TGF- β (transforming growth factor β , трансформирующий фактор β) и фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови. Они также обнаруживаются в пораженных фиброзом коже и портальных трактах [31, 32].

Другими причинами портальной гипертензии при ССД могут стать аутоиммунные заболевания печени, такие как первичный билиарный холангит, реже — первичный склерозирующий холангит. Первичный билиарный холангит является самым распространенным ассоциированным заболеванием печени при ССД [33]. В работе G. Lergi и соавт. наличие первичного билиарного холангита не ассоциировалось с повышением частоты ЛАГ у пациентов с ССД [34]. Однако в иссле-

дованиях T. Ikawa и соавт., H. T. Meitei и соавт. оценивалась роль в развитии ЛАГ маркера активного воспаления, связанного с миграцией клеток CCR6+ и коррелирующего с тяжестью аутоиммунных заболеваний (C-C motif ligand 20, CCL20). Уровень CCL20 у пациентов с ССД положительно коррелировал со значением систолического давления в легочной артерии, а также значимо повышался при наличии антимитохондриальных антител M2, характерных для первичного билиарного холангита [35, 36]. Эта ассоциация может указывать на иммунологическую взаимосвязь первичного билиарного холангита и ЛАГ при ССД.

Веноокклюзионная болезнь легких

Веноокклюзионная болезнь легких — редкая форма ЛГ со значительным вовлечением легочных венул и вен. Заболеваемость ВОБЛ составляет 0,5 случая на миллион населения в год [37]. Эта патология является генетически-опосредованным заболеванием, связанным с мутацией в гене *EIF2AK4* [38]. Воздействие алкилирующих химиотерапевтических агентов или органических растворителей — серьезный фактор риска развития этого заболевания [39]. Также была признана связь ВОБЛ с ССД [40]. Гистологически заболевание характеризуется утолщением интимы, дилатацией альвеолярных капилляров и развитием окклюзионного венозного фиброза. В большинстве случаев присутствуют ангиопролиферативные проявления, идентичные тем, которые наблюдаются при гемангиоматозе легочных капилляров. Также может наблюдаться поражение легочной артерии в виде фиброза интимы и гипертрофии меди. Плексиформные поражения при ВОБЛ не отмечаются [41]. Диагноз может быть заподозрен на основании результатов функциональных легочных тестов (часто наблюдается выраженное снижение диффузионной способности легких: <50 % от должных значений), анализа газов артериальной крови (тяжелая гипоксемия) и компьютерной томографии органов грудной клетки с высоким разрешением (характерны ретикулярные и центрилобулярные изменения по типу «матового стекла», узелки и увеличение лимфатических узлов средостения). В исследовании S. Günther и соавт. оценивались изображения компьютерной томографии органов грудной клетки с высоким разрешением у 26 пациентов с ССД и прекапиллярной ЛГ. Ретикулярные изменения наблюдались у 89 % пациентов, центрилобулярные изменения по типу «матового стекла» — у 46 %, медиастинальная лимфаденопатия — у 58 %. Наличие ≥ 2 вышеперечисленных рентгенологических признаков ассоциировалось с последующим отеком легких после начала ЛАГ-специфической терапии [42]. В работе P. Dorfmueller и соавт. сравнивали образцы легочной ткани 8 пациентов с ССД–ЛАГ и 29 пациентов с идиопатической ЛАГ. Обструктивные поражения легочных вен и венул присутствовали у 75 % пациентов с ССД–ЛАГ

и только у 17 % в группе идиопатической ЛАГ [14]. Поражение легочных вен/капилляров связано с неблагоприятным прогнозом, ограниченным ответом на терапию ЛАГ и риском отека легких при назначении ЛАГ-специфических препаратов [43]. Таким образом, следует рассмотреть возможность наличия компонента ВОБЛ в случае возникновения клинического ухудшения после начала ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ССД. В связи с низкой выживаемостью при ВОБЛ рекомендуется раннее направление на трансплантацию легких [44].

Легочная гипертензия, ассоциированная с поражением левых отделов сердца

Легочная гипертензия, связанная с патологией левых отделов сердца, возникает на фоне высокого давления в левом предсердии, что приводит к ретроградному повышению давления в легочных венах, и представляет собой легочную венозную гипертензию [45]. Среди всех пациентов с выявленной ЛГ этот тип является наиболее распространенным (до 80 %) [46].

Причинами, приводящими к венозной ЛГ при ССД, могут быть сердечная недостаточность вследствие поражения миокарда с развитием систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, патология проводящей системы сердца или клапанного аппарата [47, 48]. При ССД наблюдается высокая распространенность сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [49]. Специфичное для ССД микроваскулярное повреждение приводит к диффузному мелкоочаговому ишемическому поражению миокарда. Впоследствии формируются очаги некроза и фиброза, что приводит к диастолической дисфункции желудочков, выявляемой при ЭхоКГ. Частота поражения сердца при ССД составляет 15–35 % [2, 47], при этом частота развития ЛГ 2-й группы на фоне ССД достоверно неизвестна. В крупных метаанализах показано, что у пациентов с ССД–ЛАГ может недооцениваться посткапиллярный компонент ЛГ вследствие наличия патологии левых отделов сердца, поскольку последняя может быть скрытой [50, 51]. Для выявления скрытой диастолической дисфункции при давлении заклинивания в легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст. могут использоваться нагрузочные тесты или тест с жидкостной провокацией. По данным некоторых авторов, быстрая инфузия (в течение 5–10 мин) 500 мл (7–10 мл/кг) физиологического раствора приводит к увеличению давления заклинивания в легочной артерии ≥ 18 мм рт. ст. при наличии диастолической дисфункции левого желудочка, что указывает на скрытую сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, хотя необходимы валидация и долгосрочная оценка этого метода [52]. С помощью теста с жидкостной провокацией в исследовании B.D. Fox и соавт. 11 % пациентов с ССД–ЛАГ было переквалифицировано во 2-ю группу ЛГ [51]. При оценке регистра PHAROS M.R. Lammi

и соавт. отметили, что у 30 % ($n = 120$) пациентов при повторной катетеризации правых отделов сердца диагноз ЛАГ был изменен на ЛГ 2-й группы [53]. Последние данные свидетельствуют о том, что пассивное поднятие нижних конечностей пациента во время катетеризации правых отделов сердца также может помочь распознать скрытую сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса [54]. Таким образом, дифференциальная диагностика между ССД–ЛАГ и ССД с ЛГ, ассоциированной с патологией левых отделов сердца, должна проводиться с учетом факторов риска (артериальная гипертензия, ожирение и сахарный диабет), данных электрокардиографии, размера левого предсердия и маркеров диастолической дисфункции при ЭхоКГ. В сомнительных случаях можно использовать дополнительные методы диагностики.

Наличие у пациента с ССД повышения давления в легочной артерии и дисфункции левого или обоих желудочков сердца может потребовать дальнейших инструментальных исследований, таких как магнитно-резонансная томография или скintiграфия сердца, для уточнения природы поражения сердца и ЛГ [55, 56].

Легочная гипертензия, ассоциированная с патологией легких

К заболеваниям легких, ассоциированным с развитием ЛГ 3-й группы, относятся хроническая обструктивная болезнь легких, ИЗЛ, обструктивное апноэ сна, бронхиальная астма и муковисцидоз [45]. У пациентов с ССД ЛГ 3-й группы в подавляющем большинстве случаев является следствием ИЗЛ. По разным данным, рентгенологические признаки ИЗЛ имеются на момент обследования или обнаруживаются в ходе заболевания у 65–80 % пациентов [57, 58]. У большинства пациентов с ИЗЛ значимое поражение легочной ткани и повышение давления в легочной артерии не возникают, однако при прогрессирующей ССД с ИЗЛ часто выявляется ЛГ, что значительно ухудшает прогноз заболевания [59]. Предполагается несколько возможных путей развития ЛГ вследствие ИЗЛ. Один из них связан с гипоксической вазоконстрикцией в ответ на гипоксемию. Изначально этот механизм является адаптивным и улучшает оксигенацию венозной крови за счет перераспределения кровотока в легочных сосудах в более вентилируемые области. Со временем процесс переходит в фазу патологического ремоделирования сосудов гипervентилируемых областей и гиперперфузии в пораженных участках легкого, что приводит к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения. Также предполагается участие провоспалительных медиаторов в развитии ремоделирования сосудов за счет локального воспаления и нарушения ангиогенеза в ткани легкого. При данной форме ЛГ давление в легочной артерии и правом желудочке повышается

в ответ на увеличение легочного сосудистого сопротивления, т. е. ЛГ является прекапиллярной [60].

В нескольких исследованиях сообщалось о более низкой выживаемости пациентов с ССД и ЛГ, связанной с ИЗЛ (ССД–ИЗЛ–ЛГ), по сравнению с больными ССД–ЛАГ [61–63]. В метаанализе 2013 г. 3-летняя выживаемость составила 56 % в группе пациентов с ССД–ЛАГ и 35 % в группе ССД–ИЗЛ–ЛГ [10]. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза при ССД–ИЗЛ–ЛГ являются наличие диффузной формы ССД, повышение легочного сосудистого сопротивления, снижение диффузионной способности легких, хроническая болезнь почек и меньшая дистанция в тесте 6-минутной ходьбы [61, 64].

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия при системной склеродермии

Хроническая тромбоэмболическая ЛГ (4-я группа ЛГ) возникает в результате стойкой обструкции легочных артерий из-за не полностью разрешившейся острой легочной эмболии. Такая ЛГ может развиваться без предшествующего венозного тромбоза глубоких вен нижних конечностей, что создает сложности в ее диагностике [65]. Обструкция легочных артерий или артериол тромботическими массами приводит к постепенному развитию прекапиллярной ЛГ. В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ ESC (European Society of Cardiology, Европейское общество кардиологии) и ERS (European Respiratory Society, Европейское респираторное общество) 2022 г. у всех больных с персистирующей или впервые возникшей одышкой или ограничением физической нагрузки после ТЭЛА рекомендуется дальнейшее диагностическое обследование для оценки хронической тромбоэмболической ЛГ [66]. Пациентам с симптомами и дефектами перфузии легких после 3 мес адекватной антикоагулянтной терапии по поводу острой ТЭЛА рекомендуется выполнить ЭхоКГ, оценить уровень N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида и обратиться в экспертный центр легочной гипертензии [22, 67, 68].

При ССД хроническая тромбоэмболическая ЛГ развивается крайне редко и прежде всего связана

с наличием антифосфолипидных антител, повышающих риск тромбоза глубоких вен, обычно являющегося источником ТЭЛА. Антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и β 2-гликопротеину) встречаются примерно у 6–14 % пациентов с ССД [69]. Проводилось несколько популяционных исследований, в которых оценивался риск тромбоэмболических осложнений при ССД в сравнении с общей популяцией. В Канаде среди 1245 человек с ССД показатели заболеваемости ТЭЛА и тромбозом глубоких вен составили 3,47 и 3,48 на 1000 человеко-лет соответственно, тогда как эти показатели в группе без ССД составили 0,78 и 0,76 на 1000 человеко-лет среди 12670 человек [70]. В Тайване наблюдали 1895 пациентов с ССД и 7580 пациентов контрольной группы в течение 10 128 и 46 488 человеко-лет соответственно. После поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания риски тромбоза глубоких вен и ТЭЛА среди пациентов с ССД были в 10,5 и 7,0 раз выше, чем у пациентов контрольной группы. Вероятность развития тромбоза глубоких вен и ТЭЛА увеличивалась в течение нескольких лет после установления диагноза ССД [71]. Имеются данные о взаимосвязи между наличием антифосфолипидных антител и повышением систолического давления в легочной артерии по результатам ЭхоКГ у больных ССД [72].

Заключение

Легочная гипертензия входит в группу тяжелых проявлений ССД с неблагоприятным прогнозом, что обуславливает активное изучение этой проблемы в настоящее время. ЛГ при ССД может не только относиться к ЛАГ, но и быть следствием поражения сердца, легких, хронической ТЭЛА или более редких состояний, таких как портальная гипертензия, ВОБЛ, лекарственная токсичность. При наличии у пациента с ССД одышки и/или повышения систолического давления в легочной артерии по данным ЭхоКГ следует провести комплексное обследование для определения группы и гемодинамического класса ЛГ. Именно выяснение причины и механизма развития ЛГ при ССД позволит определить правильную тактику лечения, увеличить выживаемость пациентов и улучшить прогноз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bairkdar M., Rossides M., Westerlind H. et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(7):3121–33. DOI: 10.1093/rheumatology/keab190
2. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M. et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1809–15. DOI: 10.1136/ard.2009.114264
3. Bahi M., Li C., Wang G., Korman B.D. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: from bedside to bench and back again. *IJMS* 2024;25(9):4728. DOI: 10.3390/ijms25094728
4. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Валиева З.С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал* 2024;29(11):6161. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6161

- Avdeev S.N., Barbarash O.L., Valieva Z.S. et al. 2024 Clinical practice guidelines for pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2024;29(11):6161. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6161
5. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1):1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018
 6. Haque A., Kiely D.G., Kovacs G. et al. Pulmonary hypertension phenotypes in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2021;30(161):210053. DOI: 10.1183/16000617.0053-2021
 7. Avouac J., Airo P., Meune C. et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010;37(11):2290–8. DOI: 10.3899/jrheum.100245
 8. Rubio-Rivas M., Homs N.A., Cuartero D., Corbella X. The prevalence and incidence rate of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2021;20(1):102713. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102713
 9. Hachulla E., De Groote P., Gressin V. et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009;60(6):1831–9. DOI: 10.1002/art.24525
 10. Lefèvre G., Dauchet L., Hachulla E. et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2013;65(9):2412–23. DOI: 10.1002/art.38029
 11. Hassoun P.M. The right ventricle in scleroderma (2013 Grover Conference Series). *Pulm Circ* 2015;5(1):3–14. DOI: 10.1086/679607
 12. Humbert M., Guignabert C., Bonnet S. et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019;53(1):1801887. DOI: 10.1183/13993003.01887-2018
 13. Montrone D., Correale M., Franzese M.G. et al. Pulmonary arterial hypertension in a chronic lymphocytic leukemia patient in treatment with rituximab. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16 Suppl 1:S65. DOI: 10.2459/JCM.0b013e3283621adf
 14. Dorfmueller P., Humbert M., Perros F. et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Human Pathol* 2007;38(6):893–902. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.11.022
 15. Dorfmueller P., Montani D., Humbert M. Beyond arterial remodelling: pulmonary venous and cardiac involvement in patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;35(1):6–8. DOI: 10.1183/09031936.00081009
 16. Shirai Y., Okazaki Y., Inoue Y. et al. Elevated levels of pentraxin 3 in systemic sclerosis: associations with vascular manifestations and defective vasculogenesis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(2):498–507. DOI: 10.1002/art.38953
 17. Atzeni F., Gerardi M.C., Barilaro G. et al. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14(1):69–82. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1411190
 18. Overbeek M.J., Mouchaers K.T., Niessen H.M. et al. Characteristics of interstitial fibrosis and inflammatory cell infiltration in right ventricles of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Int J Rheumatol* 2010;2010:604615. DOI: 10.1155/2010/604615
 19. Tedford R.J., Mudd J.O., Girgis R.E. et al. Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail* 2013;6(5):953–63. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000008
 20. Mathai S.C., Bueso M., Hummers L.K. et al. Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2010;35(1):95–104. DOI: 10.1183/09031936.00074309
 21. Hsu S., Kokkonen-Simon K.M., Kirk J.A. et al. Right ventricular myofilament functional differences in humans with systemic sclerosis-associated *versus* idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2018;137(22):2360–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033147
 22. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023;61(1):2200879. DOI: 10.1183/13993003.00879-2022
 23. McGee M., Whitehead N., Martin J., Collins N. Drug-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Toxicol (Phila)* 2018;56(9):801–9. DOI: 10.1080/15563650.2018.1447119
 24. Ranchoux B., Günther S., Quarck R. et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 2015;185(2):356–71. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.10.021
 25. Javed A., Medina Y., Bux A. et al. Rare case of reversible pulmonary arterial hypertension secondary to cyclophosphamide and doxorubicin chemotherapy. *Cureus* 2022;14(6):e26207. DOI: 10.7759/cureus.26207
 26. Suzuki T., Tsujino I., Harabayashi W. et al. Pulmonary arterial hypertension in an 80-year-old man with long-term use of cyclophosphamide. *Respir Med Case Rep* 2023;44:101867. DOI: 10.1016/j.rmcr.2023.101867
 27. Plosker G.L., Figgitt D.P. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003;63(8):803–43. DOI: 10.2165/00003495-200363080-00005
 28. Colaci M., Aprile M.L., Sambataro D. et al. Systemic sclerosis and idiopathic portal hypertension: report of a case and review of the literature. *Life (Basel)* 2022;12(11):1781. DOI: 10.3390/life12111781
 29. Saigusa R., Toyama T., Ichimura Y. et al. A case of systemic sclerosis complicated with portal hypertension. *J Clin Rheumatol* 2021;27(8S):S668–9. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001633
 30. Yamamoto A., Matsuda H., Hiramatsu K. et al. A case of idiopathic portal hypertension accompanying multiple hepatic nodular regenerative hyperplasia in a patient with systemic sclerosis. *Clin J Gastroenterol* 2021;14(3):820–6. DOI: 10.1007/s12328-021-01348-z
 31. Tsuneyama K., Kouda W., Nakanuma Y. Portal and parenchymal alterations of the liver in idiopathic portal hypertension: a histological and immunochemical study. *Pathol Res Pract* 2002;198(9):597–603. DOI: 10.1078/0344-0338-00308
 32. Igarashi A., Nashiro K., Kikuchi K. et al. Significant correlation between connective tissue growth factor gene expression and skin sclerosis in tissue sections from patients with systemic sclerosis. *J Invest Dermatol* 1995;105(2):280–4. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12318465
 33. Lepri G., Bellando Randone S., Matucci Cerinic M., Allanore Y. Systemic sclerosis and primary biliary cholangitis: an overlapping entity? *J Scleroderma Relat Disord* 2019;4(2):111–7. DOI: 10.1177/2397198318802763
 34. Lepri G., Airo P., Distler O. et al. Systemic sclerosis and primary biliary cholangitis: longitudinal data to determine the outcomes. *J Scleroderma Relat Disord* 2023;8(3):210–20. DOI: 10.1177/23971983231155948
 35. Ikawa T., Miyagawa T., Fukui Y. et al. Association of serum CCL20 levels with pulmonary vascular involvement and primary biliary cholangitis in patients with systemic sclerosis. *Int J of Rheum Dis* 2021;24(5):711–8. DOI: 10.1111/1756-185X.14103
 36. Meitei H.T., Jadhav N., Lal G. CCR6-CCL20 axis as a therapeutic target for autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2021;20(7):102846. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102846
 37. Montani D., Lau E.M., Dorfmueller P. et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2016;47(5):1518–34. DOI: 10.1183/13993003.00026-2016
 38. Eyries M., Montani D., Girerd B. et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary

- hypertension. *Nat Genet* 2014;46(1):65–9. DOI: 10.1038/ng.2844
39. Montani D., Lau E.M., Descatha A. et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2015;46(6):1721–31. DOI: 10.1183/13993003.00814-2015
40. Johnson S.R., Patsios D., Hwang D.M., Granton J.T. Pulmonary veno-occlusive disease and scleroderma associated pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 2006;33(11):2347–50. PMID: 16981286
41. Lantuéjoul S., Sheppard M.N., Corrin B. et al. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30(7):850–7. DOI: 10.1097/01.pas.0000209834.69972.e5
42. Günther S., Jaïs X., Maitre S. et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012;64(9):2995–3005. DOI: 10.1002/art.34501
43. Montani D., Girerd B., Jaïs X. et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med* 2017;5(2):125–34. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30438-6
44. Hadinnapola C., Bleda M., Haimel M. et al. Phenotypic characterization of *EIF2AK4* mutation carriers in a large cohort of patients diagnosed clinically with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2017;136(21):2022–33. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028351
45. Rose-Jones L.J., McLaughlin V.V. Pulmonary Hypertension: Types and Treatments. *Clin Cancer Res* 2014;11(1):73–9. DOI: 10.2174/1573403x09666131117164122
46. Rosenkranz S., Gibbs J.S., Wachter R. et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37(12):942–54. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv512
47. Desai C.S., Lee D.C., Shah S.J. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(6):545–54. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32834b8975
48. Champion H.C. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(1):181–90. DOI: 10.1016/j.rdc.2007.12.002
49. Fontes Oliveira M., Rei A.L., Oliveira M.I. et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure with preserved ejection fraction in systemic sclerosis. *Future Cardiol* 2022;18(1):17–25. DOI: 10.2217/fca-2020-0238
50. Bourjji K.I., Kelemen B.W., Mathai S.C. et al. Poor survival in patients with scleroderma and pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *Pulm Circ* 2017;7(2):409–20. DOI: 10.1177/2045893217700438
51. Fox B.D., Shimony A., Langleben D. et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42(4):1083–91. DOI: 10.1183/09031936.00091212
52. D'Alto M., Romeo E., Argiento P. et al. Clinical relevance of fluid challenge in patients evaluated for pulmonary hypertension. *Chest* 2017;151(1):119–26. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1439
53. Lammi M.R., Saketkoo L.A., Gordon J.K., Steen V.D. Changes in hemodynamic classification over time are common in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: insights from the PHAROS cohort. *Pulm Circ* 2018;8(2):1–7. DOI: 10.1177/2045893218757404
54. Van de Bovenkamp A.A., Wijkstra N., Oosterveer F.P.T. et al. The value of passive leg raise during right heart catheterization in diagnosing heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2022;15(4):e008935. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008935
55. Ramjug S., Hussain N., Hurdman J. et al. Idiopathic and systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2017;152(1):92–102. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.010
56. Papagoras C., Achenbach K., Tsifetaki N. et al. Heart involvement in systemic sclerosis: a combined echocardiographic and scintigraphic study. *Clin Rheumatol* 2014;33(8):1105–11. DOI: 10.1007/s10067-014-2666-3
57. Young A., Vummidi D., Visovatti S. et al. Prevalence, treatment, and outcomes of coexistent pulmonary hypertension and interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(8):1339–49. DOI: 10.1002/art.40862
58. Mira-Avendano I., Abril A., Burger C.D. et al. Interstitial lung disease and other pulmonary manifestations in connective tissue diseases. *Mayo Clin Proc* 2019;94(2):309–25. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.002
59. Sangani R.A., Lui J.K., Gillmeyer K.R. et al. Clinical characteristics and outcomes in pulmonary manifestations of systemic sclerosis: contribution from pulmonary hypertension and interstitial lung disease severity. *Pulm Circ* 2022;12(4):e12117. DOI: 10.1002/pul2.12117
60. Haynes Z.A., Chandel A., King C.S. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: updates in disease, diagnosis, and therapeutics. *Cells* 2023;12(19):2394. DOI: 10.3390/cells12192394
61. Chauvelot L., Gamondes D., Berthiller J. et al. Hemodynamic response to treatment and outcomes in pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease *versus* pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: data from a study identifying prognostic factors in pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(2):295–304. DOI: 10.1002/art.41512
62. Launay D., Humbert M., Berezne A. et al. Clinical characteristics and survival in systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Chest* 2011;140(4):1016–24. DOI: 10.1378/chest.10-2473
63. Mathai S.C., Hummers L.K., Champion H.C. et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60(2):569–77. DOI: 10.1002/art.24267
64. Launay D., Montani D., Hassoun P.M. et al. Clinical phenotypes and survival of pre-capillary pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *PLoS One* 2018;13(5):e0197112. DOI: 10.1371/journal.pone.0197112
65. Yang J., Madani M.M., Mahmud E., Kim N.H. Evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2023;164(2):490–502. DOI: 10.1016/j.chest.2023.03.029
66. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
67. Sanchez O., Helley D., Couchon S. et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1248–55. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03844.x
68. Boon G.J.A.M., Ende-Verhaar Y.M., Bavalia R. et al. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study. *Thorax* 2021;76(10):1002–9. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216324
69. Sobanski V., Lemaire-Olivier A., Giovannelli J. et al. Prevalence and clinical associations of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis: new data from a french cross-sectional study, systematic review, and meta-analysis. *Front Immunol* 2018;9:2457. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02457
70. Schoenfeld S.R., Choi H.K., Sayre E.C., Aviña-Zubieta J.A. Risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in systemic sclerosis: a general population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68(2):246–53. DOI: 10.1002/acr.22673
71. Chung W.S., Lin C.L., Sung F.C. et al. Systemic sclerosis increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(9):1639–45. DOI: 10.1093/rheumatology/keu133
72. Marie I., Jouen F., Hellot M.F., Levesque H. Anticardiolipin and anti- β_2 glycoprotein I antibodies and lupus-like anticoagulant: prevalence and significance in systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 2008;158(1):141–4. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08309.x

Вклад авторов

В.С. Васенина: поиск источников литературы, написание текста статьи;
Н.А. Демидова: дизайн статьи, написание и редактирование текста;
А.А. Кондрашов, Д.Ю. Андрияшкина: научная консультация, редактирование статьи;
А.А. Клименко: окончательное утверждение рукописи.

Authors' contributions

V.S. Vasenina: search for literary sources, article writing;
N.A. Demidova: article design, article writing and editing;
A.A. Kondrashov, D.Yu. Andriyashkina: scientific advising, article editing;
A.A. Klimenko: final approval of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.С. Васенина / V.S. Vasenina: <https://orcid.org/0000-0003-3757-2152>
Н.А. Демидова / N.A. Demidova: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>
А.А. Кондрашов / A.A. Kondrashov: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>
Д.Ю. Андрияшкина / D.Yu. Andriyashkina: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>
А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Конфликт интересов. А.А. Клименко является заместителем главного редактора журнала «Клиницист» с 2023 г., но не имеет отношения к решению о публикации статьи. Данная статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of interest. A.A. Klimenko has been the deputy editor-in-chief of The Clinician journal since 2023 but is not associated with the decision to publish the article. This article has passed the review procedure of the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 23.04.2025. Принята к публикации: 18.05.2025. Опубликована онлайн: 27.06.2025.

Article submitted: 23.04.2025. Accepted for publication: 18.05.2025. Published online: 27.06.2025.