

Системная склеродермия, ассоциированная с легочной артериальной гипертензией: фокус на висцеральную форму болезни

Н.Н. Юдкина¹, <https://orcid.org/0000-0001-8469-8423>, natudkina@mail.ru

Т.И. Невретдинов², <https://orcid.org/0009-0002-7761-1048>, timur.nevretdinov@mail.ru

А.В. Волков¹, <https://orcid.org/0000-0003-1784-3699>, sandyvkl@yahoo.com

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Системная склеродермия – заболевание соединительной ткани с развитием облитерирующей артериолопатии и активным фиброобразованием как во внутренних органах, так и в коже. Легочная артериальная гипертензия – жизнеугрожающее проявление системной склеродермии, при поздней диагностике приводящее к летальному исходу. Поиск предикторов, а также ассоциированных фенотипов болезни может способствовать ранней диагностике и улучшению прогноза.

Цель. Охарактеризовать особенности висцеральной формы в сравнении с лимитированным вариантом у пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией.

Материалы и методы. В исследование включены 14 пациентов с висцеральной и 63 – с лимитированной системной склеродермией, ассоциированной с легочной артериальной гипертензией. Диагноз системной склеродермии устанавливался на основании критериев EULAR 2013, легочная артериальная гипертензия верифицировалась при катетеризации сердца. У всех пациентов были исключены другие причины легочной гипертензии – заболевания сердца, легких, тромбофилии.

Результаты. Пациенты с висцеральной системной склеродермией были моложе (48 (35; 56) лет), чем с лимитированной (54 (49; 63) года), однако различия лишь приближались к достоверным ($p = 0,057$). У всех пациентов имелся синдром Рейно, при лимитированной системной склеродермии чаще отмечались дигитальные ишемические нарушения (41% в сравнении с 14%, $p = 0,11$). У большинства выявлялись антицентромерные антитела, антитела к топоизомеразе-I обнаружены только у двух пациентов с лимитированной системной склеродермией. Индекс тяжести был достоверно выше у пациентов с лимитированной системной склеродермией ($p < 0,05$). Проявления легочной артериальной гипертензии в обеих группах также совпадали. При исследовании центральной гемодинамики значимых различий не обнаружено. Медиана наблюдения составила 68 (39; 111) мес. Выживаемость также не различалась: при висцеральной системной склеродермии она составила 63 (40; 99) мес., при лимитированной – 69 (36; 116) мес.

Заключение. Сравнительный анализ продемонстрировал схожесть двух рассматриваемых фенотипов системной склеродермии, что предполагает универсальность подходов к ранней диагностике легочной артериальной гипертензии.

Ключевые слова: системная склеродермия, легочная гипертензия, висцеральная системная склеродермия, синдром Рейно, антицентромерные антитела, телеангиэктазия, интерстициальные заболевания легких

Для цитирования: Юдкина НН, Невретдинов ТИ, Волков АВ. Системная склеродермия, ассоциированная с легочной артериальной гипертензией: фокус на висцеральную форму болезни. *Медицинский совет.* 2024;18(22):87–95. <https://doi.org/10.21518/ms2024-401>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Systemic sclerosis associated with pulmonary arterial hypertension: Focus on the visceral form of the disease

Natalia N. Yudkina¹, <https://orcid.org/0000-0001-8469-8423>, natudkina@mail.ru

Timur I. Nevretdinov², <https://orcid.org/0009-0002-7761-1048>, timur.nevretdinov@mail.ru

Alexander V. Volkov¹, <https://orcid.org/0000-0003-1784-3699>, sandyvkl@yahoo.com

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. Systemic sclerosis is a connective tissue disease with the development of obliterating arteriopathy and active fibrosis formation both in internal organs and in the skin. Pulmonary arterial hypertension is a life-threatening manifestation of systemic sclerosis, leading to death if diagnosed late. The search for predictors, as well as associated disease phenotypes, can facilitate early diagnosis and improve prognosis.

Aim. To characterize the features of the visceral form in comparison with the limited variant in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis.

Materials and methods. 14 patients with visceral and 63 with a limited variant of systemic sclerosis associated with pulmonary arterial hypertension were studied. The diagnosis of systemic sclerosis was established based on the 2013 ACR-EULAR criteria; pulmonary arterial hypertension was verified by right heart catheterization. In all patients, other causes of pulmonary hypertension – heart disease, lung disease, thrombophilia were excluded.

Results. At the time of inclusion in the study, patients with visceral systemic sclerosis were younger (48 (35; 56) years) than those with limited systemic sclerosis (54 (49; 63) years), but the differences only approached significant ($p = 0.057$). All patients had the Raynaud's syndrome, with limited systemic sclerosis, digital ischemic disorders were more often observed (41% compared to 14%, $p = 0.11$). Anticentromere antibodies caused by pulmonary arterial hypertension predominated; antibodies to topoisomerase-I were detected only in two patients with limited systemic sclerosis. The severity index was significantly higher in patients with limited systemic sclerosis ($p < 0.05$). The clinical manifestations of pulmonary arterial hypertension in both groups were also the same. When studying central hemodynamics, no significant differences were found. The median follow-up of patients was 68 (39; 111) months. Survival also did not differ: with visceral systemic sclerosis it was 63 (40; 99) months, with limited systemic sclerosis – 69 (36; 116) months.

Conclusion. A comparative analysis demonstrated the similarity of the two systemic sclerosis phenotypes, which suggests the universality of approaches to the early diagnosis of pulmonary arterial hypertension.

Keywords: systemic sclerosis, pulmonary hypertension, scleroderma sine scleroderma, Raynaud's phenomenon, anti-centromere antibodies, telangiectasia, interstitial lung diseases

For citation: Yudkina NN, Nevretdinov TI, Volkov AV. Systemic sclerosis associated with pulmonary arterial hypertension: Focus on the visceral form of the disease. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(22):87–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-401>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Системная склеродермия (ССД) – это заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии, проявляющееся генерализованным поражением кожи и внутренних органов, в основе которого лежат поражение микроциркуляторного русла, иммунологические нарушения и отложение коллагена в тканях [1]. Отличительной особенностью ССД является существенная гетерогенность клинических проявлений, в связи с чем в 1988 г. группой экспертов было предложено классифицировать ССД по распространенности уплотнения кожи и характеру течения заболевания [2]. По типу поражения кожи выделяют лимитированную форму, когда уплотнение затрагивает дистальные отделы конечностей и (или) лицо; при диффузном варианте уплотнение кожи носит распространенный характер с вовлечением туловища. Наиболее часто при первом варианте течение ССД благоприятное, с медленным развитием заболевания, занимающим годы и десятилетия. При диффузной форме болезнь часто быстро прогрессирует с ранним поражением жизненно важных органов. Тем не менее не всех пациентов возможно классифицировать предлагаемым способом.

С середины прошлого века большое внимание уделяется висцеральной форме ССД, или ССД без склеродермы. Это наиболее редкий и трудно диагностируемый субтип ССД, часто не верифицируемый при жизни пациента. При таком варианте отсутствует клинически определяемое уплотнение кожи, но имеется синдром Рейно в сочетании с моно- или полиорганным поражением. Термин впервые был предложен G.P. Rodnan и R.H. Fennell Jr в 1962 г. [3], а самые ранние описания этого субтипа ССД принадлежат H.L. Abrams et al. [4]. В СССР висцеральную форму ССД в 1965 г. первой описала основоположник и создатель отечественной школы исследователей склеродермии Н.Г. Гусева [5, с. 249–250]. Тогда же ею был

предложен термин «моноорганные склеродермические висцериты», включающий формы болезни без кожных проявлений и с поражением только одного органа или системы [5, с. 249–250]. Диагностика этого клинического варианта в те времена представляла определенные сложности и основывалась на клиническом опыте врача, однако первые классификационные критерии ССД, в которых основное значение придавалось индуративным изменениям кожи, не улучшили данную ситуацию [6]. Лишь введение в клиническую практику иммунологических исследований (обнаружение ССД-специфических аутоантител – как правило, к топоизомеразе-I и антицентромерных (АЦА)) и капилляроскопии позволило создать условия для разработки критериев, когда диагностика заболевания у пациентов без явных кожных изменений стала возможна [7].

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – проявление ССД, патогенетически обусловленное поражением микроциркуляторного русла легких. Эндотелиальная дисфункция, являющаяся его причиной, приводит не только к ЛАГ, но и к другим признакам – синдрому Рейно, дистальным рубчикам, язвочкам, некрозам, склеродермическому почечному кризу [8]. Значение ЛАГ для пациентов с ССД определяется стремительным прогрессированием, при естественном течении быстро приводящим к летальному исходу [9]. Это характерное отличие для ЛАГ при ССД распространяется и на пациентов, получающих ЛАГ-специфические препараты [9], прогноз в данном случае определяется ранним стартом терапии. Чаще всего ЛАГ развивается в исходе маломанифестных форм, в том числе при висцеральной ССД, хотя в отдельных случаях может обнаруживаться и у пациентов с диффузной формой [10].

В настоящее время опубликованы проспективные когортные исследования, посвященные висцеральной ССД, однако представленные в них данные противоречивы, что приводит к диагностической неопределенности. В имеющейся литературе мы не обнаружили работ, посвященных

диагностике, клиническим проявлениям и течению висцеральной ССД, ассоциированной с ЛАГ. Наше исследование поможет сформулировать некоторые важные суждения для клинической практики, а также для дальнейшего изучения патогенетических основ вариабельного распределения как кожного/висцерального фиброза, так и поражения микроциркуляции при всех формах и вариантах течения ССД.

Цель исследования – изучить особенности диагностики, клинические проявления и прогноз висцеральной ССД, ассоциированной с ЛАГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование состоит из двух частей: одномоментного (поперечного) и проспективного с оценкой выживаемости у 81 пациента с ЛАГ-ССД, диагноз которым был установлен в Научно-исследовательском институте ревматологии имени В.А. Насоновой в 2009–2021 гг. Висцеральная ССД была диагностирована у 14 пациентов, лимитированный вариант – у 63, диффузный – у 4. В данной работе основной группой являлись пациенты с висцеральной формой, в группу сопоставления включались пациенты с лимитированным субтипом. За весь период наблюдения у пациентов представленных групп клиническая форма не менялась. Диагноз ССД устанавливался на основании данных обследования и классификационных критериев ССД 2013 г. [7]. Пациентам, включенным в исследование до 2013 г., диагноз ССД был дополнительно подтвержден.

Для статистического анализа признаков ССД, помимо пола и возраста, собирались анамнестические данные (длительность болезни с первых признаков синдрома Рейно, длительность от начала первого не-Рейно признака, время установления диагноза ССД), оценивалась клиническая картина ССД, кожный счет [11], данные лабораторных (общий анализ крови) и иммунологических (С-реактивный белок, антитела к топоизомеразе-I и АЦА) тестов. Также рассчитывались индексы активности [12] и тяжести [13].

Для диагностики ЛАГ всем пациентам проведено обследование согласно актуальным на момент включения Российским рекомендациям по диагностике и лечению ЛАГ [14–16]. Она верифицировалась чрезвенной катетеризацией сердца при следующих показателях: среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии < 15 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление > 3 единиц Вуда. У всех пациентов были исключены другие причины легочной гипертензии (ЛП): поражение левых отделов сердца, легких, тромбофилии. Пациенты с признаками сердечно-сосудистой коморбидности и интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) по данным компьютерной томографии исключались из исследования.

Для статистического анализа проявлений ЛАГ изучались анамнестические данные (длительность от начала синдрома Рейно до первых клинических проявлений ЛАГ, длительность от начала первого не-Рейно синдрома до первых клинических проявлений ЛАГ,

время до установления диагноза ЛАГ с момента ее первого симптома), функциональный класс (ФК) по NYHA и признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) на момент включения в исследование, счет риска REVEAL [17], оценивалась клиническая картина ЛАГ, дистанция шестиминутного теста ходьбы (6-MTX) с оценкой одышки по Боргу, лабораторные показатели (мочевая кислота и NT-proBNP), эхокардиографические признаки, связанные с неблагоприятным исходом, показатели функциональных легочных тестов – форсированная жизненная емкость легких, диффузионная способность легких и результаты чрезвенной катетеризации сердца.

Статистическая обработка данных проводилась методами непараметрической статистики (тест Манна – Уитни), результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$. Выживаемость оценивалась методом Каплана – Майера. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено на заседании Комитета по этике при Научно-исследовательском институте ревматологии имени В.А. Насоновой №25 от 3 декабря 2015 г. Все участники исследования подписали информированные согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в *табл. 1*. Пациенты с висцеральной формой ССД были моложе, длительность заболевания у них была несколько меньше, однако различия не были достоверными.

Практически у всех пациентов имелся синдром Рейно, при этом в группе лимитированной ССД чаще отмечались дигитальные ишемические нарушения, различия приближались к достоверным. На момент включения в исследование пациенты не получали ЛАГ-специфическую терапию, поэтому распространенность сосудистых нарушений не связана с их приемом. Схожая тенденция отмечена при нарушении пигментации: среди пациентов с висцеральной формой ССД она отмечена только у двух. Уплотнение кожи различной степени выраженности с наличием сгибательных контрактур отмечено только у больных лимитированной ССД. Эти параметры были включены в характеристику пациентов, поскольку являются классическими проявлениями болезни, для более убедительной наглядности различий. Спектр склеродермических антител существенно не различался, преобладали АЦА, связанные с ЛАГ, антитела к топоизомеразе-I обнаружены только у двух пациентов с лимитированной ССД. Индекс тяжести оказался достоверно выше у пациентов с лимитированной ССД ($p < 0,05$), что связано с наличием уплотнения, индурации кожи и дигитальной ишемии.

При сравнении анамнестических, клинических, инструментальных и лабораторных данных, характеризующих ЛАГ, нами не было выявлено абсолютно никаких достоверных различий между исследуемыми группами (*табл. 2*).

Несмотря на некоторую разницу в длительности течения и большее время до постановки диагноза, ФК,

● **Таблица 1.** Характеристики системной склеродермии и ее различия в изучаемых группах

● **Table 1.** Characteristics of systemic scleroderma and its differences between the studied groups

Параметр	Висцеральная форма (n = 14)	Лимитированная форма (n = 63)	p
Возраст, лет	48 (35; 56)	54 (49; 63)	нд
Женский пол, n (%)	12 (86)	60 (95)	нд
Длительность ССД с начала синдрома Рейно, мес.	133 (87; 248)	179 (98; 265)	нд
Длительность ССД с первого не-Рейно симптома, мес.	79 (49; 113)	100 (60; 185)	нд
Время до установления диагноза ССД, мес.	113 (63; 240)	125 (70; 240)	нд
Синдром Рейно, n (%)	13 (93)	63 (100)	нд
Дигитальные язвочки/рубчики, n (%)	2 (14)	26 (41)	нд
Остеолиз, n (%)	2 (14)	11 (18)	нд
Кальциноз, n (%)	3 (21)	13 (21)	нд
Нарушение пигментации, n (%)	2 (14)	28 (44)	нд
Телеангиэктазии, n (%)	10 (71)	60 (95)	нд
Склеродактилия, n (%)	0	34 (54)	0,001
Плотный отек пальцев, n (%)	0	29 (46)	0,001
Кожный счет	0	4 (2; 6)	0,001
Артриты, n (%)	0	3 (5)	нд
Сгибательные контрактуры, n (%)	0	32 (51)	0,001
Гипотония пищевода, n (%)	10 (71)	62 (98)	нд
Гемоглобин, г/л	141 (121; 154)	134 (124; 147)	нд
Лейкоциты, $\times 10^9$	8,1 (7,0; 9,0)	6,9 (5,4; 8,6)	нд
Тромбоциты, $\times 10^9$	275 (211; 320)	225 (180; 290)	нд
СОЭ, мм/ч	10 (2; 20)	11 (6; 30)	нд
СРБ, мг/дл	4,7 (3,1; 8,0)	4,1 (1,2; 9,3)	нд
АЦА, n (%)	7 (50)	44 (70)	нд
Anti-Scl-70, n (%)	0	2 (3)	нд
Индекс активности	2,5 (1,5; 3,0)	2,5 (1,0; 3,0)	нд
Индекс тяжести	5 (4; 7)	7 (5; 10)	0,04

Примечание. ССД – системная склеродермия; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; АЦА – антицентромерные антитела; Anti-Scl-70 – антитела к топоизомеразе-I (против Scl-70); нд – различия не достоверны (p > 0,05).

признаки ХСН на момент постановки диагноза и счет риска ЛАГ не различались. Клинические проявления ЛАГ в обеих группах также совпадали. У пациентов с висцеральной формой несколько меньшей оказалась дистанция 6-MTX, выше уровень мочевой кислоты и NT-proBNP. По данным эхокардиографии, выпот в полости перикарда обнаружен у всех пациентов с висцеральной ССД,

● **Таблица 2.** Характеристики легочной артериальной гипертензии в изучаемых группах пациентов

● **Table 2.** Characteristics of pulmonary arterial hypertension in the studied groups of patients

Параметр	Висцеральная форма (n = 14)	Лимитированная форма (n = 63)	p
Длительность с начала синдрома Рейно до ЛАГ, мес.	104 (46; 234)	144 (60; 260)	нд
Длительность с первого не-Рейно симптома до ЛАГ, мес.	77 (12; 98)	61 (26; 155)	нд
Время установления диагноза ЛАГ от ее первого симптома, мес.	30 (16; 47)	19 (10; 46)	нд
ФК на момент установления диагноза ЛАГ	3 (2; 4)	3 (2; 3)	нд
Признаки ХСН на момент установления диагноза ЛАГ	12 (86)	46 (73)	нд
Время от постановки диагноза ССД до верификации ЛАГ, дней	10 (0; 131)	93 (3; 1804)	нд
Счет риска ЛАГ (REVEAL)	11 (8; 15)	10 (8; 13)	нд
Одышка, n (%)	14 (100)	62 (98)	нд
Обмороки, n (%)	2 (14)	5 (8)	нд
Отеки, n (%)	5 (36)	30 (48)	нд
6-MTX, м	340 (35; 471)	376 (256; 409)	нд
Шкала Борга	4,5 (3,0; 8,0)	4,0 (3,0; 5,0)	нд
Мочевая кислота, мкмоль/л	466 (352; 607)	439 (355; 536)	нд
NT-proBNP, пг/мл	2671 (621; 5008)	1152 (313; 3886)	нд
Эхокардиография: • площадь правого предсердия, см ² • выпот в перикарде • TAPSE/СДЛА	24,0 (21,7; 26,3) 14 (100) 0,14 (0,13; 0,26)	22,8 (18,6; 31,1) 45 (72) 0,17 (0,13; 0,29)	нд нд нд
Катетеризация: • ДПП, мм рт. ст. • срДЛА, мм рт. ст. • ДЗЛА, мм рт. ст. • СВ, л/мин • ЛСС, единицы Вуда	7 (5; 17) 50 (45; 57) 11 (7; 13) 4,2 (2,8; 5,6) 9,0 (6,7; 11,7)	6 (4; 11) 51 (42; 56) 8 (5; 10) 4,3 (3,5; 5,5) 10,2 (6,7; 12,6)	нд нд нд нд нд
ФЖЕЛ, %	104 (88; 110)	96 (87; 106)	нд
ДСЛ, %	51 (29; 60)	45 (34; 56)	нд

Примечание. ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ССД – системная склеродермия; 6-MTX – дистанция шестиминутного теста ходьбы; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДПП – давление в правом предсердии; срДЛА – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; СВ – сердечный выброс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ – диффузионная способность легких; нд – различия не достоверны.

в то время как площадь правого предсердия была незначительно меньше в группе с лимитированной ССД. При исследовании центральной гемодинамики значимых различий не обнаружено. Легочные объемы были в пределах

нормы у всех пациентов, в то же время нарушения диффузной способности легких были выраженными (табл. 2).

Медиана наблюдения пациентов составила 68 (39; 111) мес. За это время эволюции клинической формы и большей части проявлений ССД не отмечено. Проанализирована выживаемость включенных в исследование пациентов. В группе с висцеральной ССД она равнялась 63 (40; 99) мес., с лимитированной – 69 (36; 116) мес., различия не достоверны (рисунок). К моменту окончания исследования в группе висцеральной ССД умерли 11 чел. (79%), лимитированной – 41 (63%).

Нами не проводился регрессионный анализ для выявления признаков, сопряженных с какой-либо клинической формой ССД, поскольку различия между группами были незначительными, что подтверждает нашу гипотезу о клинической, иммунологической и прогностической схожести двух рассматриваемых субтипов ССД.

ОБСУЖДЕНИЕ

ЛАГ – жизнеугрожающее проявление ССД. Изучение этой проблемы направлено как на поиск новых патогенетических механизмов, так и на выявление клинических ассоциаций, являющихся не только диагностическими моделями, но и факторами прогноза. Особым вариантом ССД, склонным к развитию ЛАГ, является висцеральная форма, или, как ее называют англоязычные авторы, склеродермия без склеродермы. Еще в середине прошлого века Н.Г. Гусева описала этот субтип в книге «Коллагенозы», в которой уже тогда было отмечено, что этот клинический вариант ССД «как бы подчеркивает известный антагонизм или, во всяком случае, отсутствие параллелизма между выраженностью висцеральных и периферических

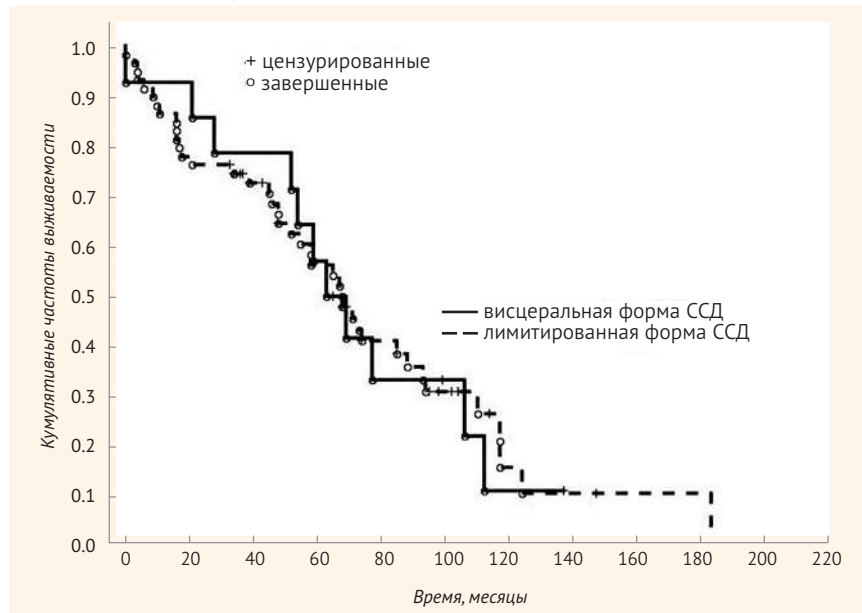
проявлений болезни» [5, с. 249–250], что можно транслировать и на модель ЛАГ-ССД в целом.

До внедрения классификационных критериев ССД 2013 г. и иммунологических тестов в обязательные этапы диагностики ЛГ предположительно у существенной доли пациентов системное заболевание не было распознано. Как указывает L. Cavagna et al., среди пациентов с ЛАГ сохраняется высокая частота неверифицированных случаев ССД, особенно когда кожные проявления минимальны или отсутствуют [18]. Имеющийся у таких пациентов синдром Рейно может быть истолкован неверно (акроцианоз), или не осуществлена его дифференциальная диагностика, включающая обязательные иммунологические тесты и капилляроскопию. Дефекты в сборе анамнеза тоже играют значительную роль, поскольку длительный период изолированного синдрома Рейно может быть неверно интерпретирован как врачом, так и пациентом. В отсутствие внимательного осмотра (поиск телеангиэктазий, дигитальных ишемических нарушений) и привлечения дополнительных методов обследования (капилляроскопии и определения склеродермических специфических антител) дебют ССД будет пропущен и не создадутся оптимальные условия для верификации ЛАГ на ранних стадиях. Схожие результаты получены в нашем исследовании, когда у половины пациентов диагностика ЛАГ и ССД осуществлялась практически одновременно (разница составила 10 дней), при этом длительность от дебюта синдрома Рейно и первого не-Рейно симптома была существенной и достоверно не различалась в сравнении с лимитированной формой (табл. 2).

Интересен вопрос о концепции течения ССД на этапе до развития ЛАГ как медленно прогрессирующего хронического варианта болезни, реализуемого у пациентов с отсутствием или минимальной выраженностью фиброзных изменений. Ошибочной является трактовка быстрого развития симптомов ЛАГ (преимущественно за счет ХСН) как перехода хронического течения в быстро прогрессирующее, которым в данном случае является ЛАГ, что имеет формальное выражение в стратификации ее риска, в то время как ССД остается хронической. В нашей когорте пациентов ФК и счет риска неблагоприятных исходов на момент постановки диагноза в исследуемых группах не различались, при том что время до катетеризации от первых симптомов ЛАГ было несколько больше (медиана 30 мес.), чем в группе лимитированной ССД (табл. 2).

Как сообщалось ранее, висцеральная форма ССД, или склеродермия без склеродермы, впервые была описана Н.Л. Abrams et al. в 1954 г. [4]. До 2000-х гг. публиковались описания отдельных клинических случаев, а после стали появляться работы, посвященные особенностям этого клинического фенотипа (табл. 3) [19–26].

● **Рисунок.** Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией / системной склеродермией в зависимости от клинической формы
● **Figure.** Survival rates in patients with pulmonary arterial hypertension / systemic scleroderma according to the clinical form



ССД – системная склеродермия.

- **Таблица 3.** Литературные данные о висцеральной системной склеродермии
- **Таблица 3.** Literature review on visceral systemic sclerosis

Публикация	Висцеральная форма / все пациенты, n (%)	Возраст, лет	Длительность заболевания, лет	Ишемические нарушения, %	Поражение легких, %	Иммунологические маркеры, %
H. Poormoghim et al. [19]	48/556 (8,6)	–	18,6	60	ИЗЛ: 39 ЛАГ: 23	Scl-70: 6 АЦА: 31
N. Hunzelmann et al. [20]	22/1483 (1,4)	56	11,4	33	ИЗЛ: 59 ЛАГ: 14	Scl-70: 10 АЦА: 35
C.P. Simeón-Aznar et al. [21]	67/916 (7,3)	53,2	8,3	15	ИЗЛ: 39 ЛАГ: 25	Scl-70: 10 АЦА: 42
R.G. Marangoni et al. [22]	79/947 (8,3)	46,1	4,3	24	ИЗЛ: 57 ЛАГ: 23	Scl-70: 8 АЦА: 42
S. Diab et al. [23]	27/1417 (1,9)	56,4	11,2	30	ИЗЛ: 26 ЛАГ: 12	Scl-70: 17 АЦА: 60
C. Tolosa-Vilella et al. [24]	118/1326 (8,9)	50	7,6	16	ИЗЛ: 28 ЛАГ: 26	Scl-70: 13 АЦА: 47
R. De Angelis et al. [25]	61/1808 3,4	55,8	3	26	ИЗЛ: 38 ЛАГ: 6	Scl-70: 12 АЦА: 79
A. Lescoat et al. [26]	376/4263 (8,8)	55,3	–	28	ИЗЛ: 50 ЛАГ: 15*	Scl-70: – АЦА: 62

Примечание. ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; АЦА – антицентромерные антитела.

* По данным эхокардиографии.

В исследовании H. Poormoghim et al. [19] среди 556 больных ССД 8,6% имели висцеральную форму. Демографические данные, клиническая картина, иммунологические особенности и прогноз у них были схожи с таковыми при лимитированной форме ССД. В несколько раз меньшей оказалась распространенность обсуждаемого субтипа в немецком регистре пациентов с ССД (из 1483 только у 22 отсутствовало клинически явное уплотнение кожи), тем не менее авторы выявили аналогичную тенденцию [20]. В то же время 67 больных ССД без склеродермы из регистра Испании и 79 – из базы данных бразильских ревматологов отличались от таковых с лимитированной формой более частым вовлечением в процесс сердца и меньшей встречаемостью телеангиэктазий, частота выявляемости субтипа без уплотнения кожи составила 7,3 и 8,3% соответственно [21, 22].

При анализе представленных в публикациях данных обнаружены и другие противоречия. S.P. Toya и G.E. Tzelepis в анализе 2009 г. 108 опубликованных ранее случаев обнаружили, что встречаемость антител к топоизомеразе-I, известных своей высокой ассоциацией с диффузной формой ССД, приравнивалась по частоте к АЦА [27]. Мы не внесли эту публикацию в подробный анализ (табл. 3), поскольку она больше соответствует обзору литературы, нежели оригинальному исследованию. Можно предположить, что представленные результаты связаны с включением в изучаемую группу пациентов с маленькой длительностью наблюдения, когда лимитированный или диффузный субтип еще не сформировался. В ряде публикаций описаны случаи трансформации висцеральной формы в лимитированную, зарегистрированные в ходе наблюдения, хотя исключить медленное развитие фиброза или клинически не выраженное уплотнение кожи невозможно [19, 21, 22].

С этой позиции большой интерес представляет исследование S. Diab et al. [23], в котором в ходе проспективного

9-летнего наблюдения обнаруживались пациенты с переходом из одной формы в другую. В это многоцентровое исследование были включены 1417 больных ССД, и на момент первого визита у 57 из них форма была определена как висцеральная. Через 1,9 (1,0; 3,0) года проспективного наблюдения у 30 из них уплотнение кожи стало явным и они были реклассифицированы как пациенты с лимитированной ССД. Таким образом, истинная распространенность висцеральной ССД в данной когорте равнялась 1,9% (табл. 3). Сопоставление этих пациентов с лимитированными вариантами ССД не выявило различий в возрасте, продолжительности заболевания, клинические проявления также отличались мало. У пациентов с лимитированным поражением кожи чаще определялся синдром Рейно, дигитальные ишемические нарушения, кальциноз, телеангиэктазии, гипотония пищевода и симптомы поражения кишечника, артриты и миозит. В спектре антиядерных антител в обеих группах преобладали АЦА, что совпадает с результатами нашего и большинства других исследований. C. Tolosa-Vilella et al. [24] также показали достоверно меньшее число язв у пациентов с висцеральной ССД, а также отсутствие связи их развития с ЛАГ и склеродермическим почечным кризом. Это заключение схоже с нашими результатами, в том числе опубликованными ранее [28]. Генерализация сосудистого синдрома, развитие тяжелых язв и некрозов возможны лишь при наличии распространенных индуративных изменений кожи. Данная особенность свидетельствует о вариативном влиянии патогенетических путей ССД на развитие клинических симптомов, что делает невозможным примитивное распределение проявлений ССД на исключительно фиброзные, сосудистые или воспалительные, влияя в том числе на терапевтические подходы.

В сообщении R. De Angelis et al. собраны данные о 1808 пациентах с ССД из итальянского регистра Systemic sclerosis PROgress INvestiGation (SPRING) [25].

Висцеральная форма определялась по отсутствию кожного склероза и (или) отежности пальцев и была верифицирована только у 61 (3,4%) пациента. Исследование показало, что висцеральная форма отличается большей продолжительностью синдрома Рейно, низкой долей дигитальных рубчиков и периферических микрососудистых нарушений, а также повышенной АЦА-позитивностью. В этой группе ЛАГ была верифицирована только у 3 (5,9%) пациентов.

Еще одно крупное исследование, претендующее на экспертное, основано на международной базе данных EUSTAR. ССД без склеродермы определялась по отсутствию фиброза кожи (кожный счет = 0 и отсутствие склеродактилии) при всех доступных посещениях [26]. Среди 4263 пациентов, соответствующих критериям включения, 376 (8,8%) были классифицированы как пациенты с висцеральной формой. Однако среди них у 40,3% был отек пальцев, что принято относить к поражению кожи [7], – такие расхождения часто встречаются в этом источнике публикаций. У пациентов с ССД без склеродермы наблюдалась меньшая распространенность предшествующих или текущих язв пальцев (28,2% против 53,1% при лимитированной ($p < 0,001$) и 68,3% при диффузной ($p < 0,001$)), артритов (16,9% против 24,3% при лимитированной ($p < 0,01$) и 30,8% при диффузной ($p < 0,0001$)), а также признаков ЛГ на эхокардиограмме (15,2% против 23,9% при лимитированной ($p < 0,01$) и 28,7% при диффузной ($p < 0,0001$)). Несмотря на одинаковую длительность, активность заболевания при контрольном визите (по индексу активности заболевания EScSG 2001 и 2016 гг.) была ниже при висцеральной по сравнению с лимитированной и диффузной формами, что созвучно нашим результатам.

Напротив, распространенность ИЗЛ была почти одинаковой (49,8 и 57,1% ($P = 0,03$)), но значительно выше при диффузной (75,0%, $p < 0,0001$). Это объясняется имеющейся связью с включенными в группу висцеральной ССД пациентами с отеком пальцев, которые, по сути, являются лимитированными по кожному синдрому. АЦА чаще были позитивными при висцеральной (61,7%), чем при лимитированной (41,9%, $p < 0,0001$) и диффузной ССД (16,3%, $p < 0,0001$), тогда как противоположное распределение наблюдалось для антител Scl-70. Единственным независимым фактором возникновения фиброза кожи была положительная реакция на антитела к топоизомеразе-I (отношение шансов 3,078; 95%-й доверительный интервал 1,227–7,725; $p = 0,02$). Таким образом, авторы данной публикации смешивают понятие клинической формы с развитием заболевания и процессом формирования субтипа, движение которого, кстати, возможно в обе стороны. Выживаемость пациентов с висцеральной ССД в этой публикации была значительно выше по сравнению с пациентами с лимитированной ($p < 0,05$) и диффузной

($p < 0,0001$). Еще одной особенностью данного регистра является практически полное отсутствие пациентов с ЛАГ, поскольку за рубежом этим состоянием занимаются преимущественно пульмонологи и кардиологи [29].

Важным вопросом является распространенность ЛАГ в обсуждаемом субтипе ССД. По имеющимся опубликованным исследованиям, рассмотренным выше и представленным в табл. 3, частота ЛАГ варьировала от 6 до 26%. При этом есть определенная закономерность между длительностью наблюдения и частотой ЛАГ, к примеру, по данным R. De Angelis et al., где за 3 года ЛАГ развивалась приблизительно у 6%, в отличие от результатов исследования H. Roogmoghim et al., где при длительности наблюдения 18,6 года ЛАГ выявлялась у 23% пациентов. Хорошо известно, что ЛАГ чаще всего является поздним проявлением ССД.

При анализе опубликованных в настоящее время данных регистров ЛАГ при характеристике пациентов с ССД (если такая имеется) выделяют лишь два варианта – диффузный и лимитированный [30–35], что обусловлено низкой вовлеченностью ревматологов в эту проблему [29]. Еще одна современная тенденция в классификации ЛГ при ССД – к увеличению доли пациентов с диффузным поражением кожи [36]. Причиной подобной ошибки является диагностика прекапиллярной ЛАГ у пациентов с ИЗЛ, имеющих ЛГ как осложнение, так как это висцеральное проявление ССД более характерно для диффузной клинической формы [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наш анализ двух субтипов пациентов позволил актуализировать фенотип ЛАГ при висцеральной форме ССД, который в первую очередь характеризуется продолжительным периодом изолированного синдрома Рейно, снижением частоты периферических сосудистых нарушений, в том числе ишемического характера, и позитивностью по АЦА. Сравнительный анализ характеристик как ССД, так и ЛАГ демонстрирует схожесть проявлений, прогностических знаков и собственно выживаемости, несмотря на отсутствие классических для заболевания явлений фиброза. Наше исследование не обнаружило связи выраженности ЛАГ и периферических сосудистых нарушений, что свидетельствует об отсутствии параллелизма выраженности висцеральных и периферических проявлений болезни, а также о вариабельном распределении патогенетических механизмов микроциркуляторных нарушений, воспаления и фиброза, которые необходимо учитывать при решении диагностических и терапевтических задач.



Поступила / Received 25.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 28.08.2024

Принята в печать / Accepted 16.09.2024

Список литературы / References

1. Гусева НГ. Системная склеродермия – мультидисциплинарная проблема. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(2):10–14. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/734>.
Guseva NG. Systemic scleroderma is a multidisciplinary problem. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(2):10–14. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/734>.
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15(2):202–205. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3361530/>.
3. Rodnan GP, Fennell RH Jr. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma. *JAMA*. 1962;180(8):665–670. <https://doi.org/10.1001/jama.1962.03050210027006>.

4. Abrams HL, Carnes WH, Eaton J. Alimentary tract in disseminated scleroderma with emphasis on small bowel. *AMA Arch Intern Med*. 1954;94(1):61–81. <https://doi.org/10.1001/archinte.1954.00250010067006>.
5. Тареев ЕМ, Виноградова ОМ, Насонова ВА, Гусева НГ. *Коллагенозы*. М.: Медицина; 1965.
6. Masi AT. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):581–590. <https://doi.org/10.1002/art.1780230510>.
7. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747–1755. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>.
8. Волков АВ, Мач ЭС, Гусева НГ. Дисфункция эндотелия при системной склеродермии – клинично-патогенетические корреляции. *Терапевтический архив*. 2008;80(10):68–71. Режим доступа: <https://elibrary.ru/kftudr>.
9. Волков АВ, Мач ЭС, Гусева НГ. Endothelial dysfunction in systemic sclerosis – clinicopathogenetic correlations. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2008;80(10):68–71. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/kftudr>.
10. Юдкина НН, Мартынюк ТВ, Юдкина НН, Данилов НМ, Глухова СИ, Гусева НГ и др. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):24–28. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31020>.
11. Юдкина НН, Валеева ЭГ, Таран ИН, Николаева ЕВ, Парамонов ВМ, Курмуков ИА и др. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинично-демографических особенностей и выживаемости по данным Российского национального регистра. *Системные гипертензии*. 2016;13(2):65–72. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/sistemnye-gipertenzii-sg2016/s2016_2/legochnaya-arterialnaya-gipertenziya-assotsirovannaya-s-sistemnoy-sklerodermiei-i-idiopatcheskaya/.
12. Yudkina NN, Valeeva EG, Taran IN, Nikolaeva EV, Paramonov VM, Kurmukov IA et al. Demographic and clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: Russian National Registry analysis. *Systemic Hypertension*. 2016;13(2):65–72. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/sistemnye-gipertenzii-sg2016/s2016_2/legochnaya-arterialnaya-gipertenziya-assotsirovannaya-s-sistemnoy-sklerodermiei-i-idiopatcheskaya/.
13. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1995;22(7):1281–1285. Available at: <https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/inter-and-intraobserver-variability-of-total-skin-thickness-score-3>.
14. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(6):592–598. <https://doi.org/10.1136/ard.60.6.592>.
15. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akeson A, Bacon PA et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol*. 1999;26(10):2159–2167. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10529133/>.
16. Чазова ИЕ, Авдеев СН, Арутюнов ГП, Волков АВ, Мартынюк ТВ, Наконечников СН, Привалова ЕВ. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6(6-2):1–20.
17. Chazova IE, Avdeev SN, Arutyunov GP, Volkov AV, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, Privolova EV. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Russian recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(6-2):1–20. (In Russ.)
18. Чазова ИЕ, Авдеев СН, Царева НА, Волков АВ, Мартынюк ТВ, Наконечников СН. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):4–23. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31535>.
19. Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, Volkov AV, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(9):4–23. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31535>.
20. Авдеев СН, Барбараш ОЛ, Баутин АЕ, Волков АВ, Веселова ТН, Галевич АС и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4683. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>.
21. Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE, Volkov AV, Veselova TN, Galyavich AS et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4683. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>.
22. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012;141(2):354–362. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0676>.
23. Cavagna L, Codullo V, Ghio S, Scirè CA, Guzzafame E, Scelsi L et al. Undiagnosed connective tissue diseases: High prevalence in pulmonary arterial hypertension patients. *Medicine*. 2016;95(39):e4827. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004827>.
24. Poormoghimi H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum*. 2000;43(2):444–451. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200002\)43:2%3C444::aid-anr27%3E3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200002)43:2%3C444::aid-anr27%3E3.0.co;2-g).
25. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology*. 2008;47(8):1185–1192. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken179>.
26. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plà V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M et al. Registry of the Spanish network for systemic sclerosis: clinical pattern according to cutaneous subsets and immunological status. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(6):789–800. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.10.004>.
27. Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio AP, Yoshinari NH, Marques-Neto JF, Sampaio-Barros PD. Systemic sclerosis sine scleroderma: distinct features in a large Brazilian cohort. *Rheumatology*. 2013;52(8):1520–1524. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket163>.
28. Diab S, Dostrovsky N, Hudson M, Tatibouet S, Fritzler MJ, Baron M, Khalidi N. Systemic sclerosis sine scleroderma: a multicenter study of 1417 subjects. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2179–2185. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140236>.
29. Tolosa-Vilella C, Morera-Morales ML, Simeón-Aznar CP, Mari-Alfonso B, Colunga-Arguelles D, Callejas Rubio JL et al. Digital ulcers and cutaneous subsets of systemic sclerosis: Clinical, immunological, nailfold capillaroscopy, and survival differences in the Spanish RESCLE Registry. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(2):200–208. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.04.007>.
30. De Angelis R, Ferri C, Giuggioli D, Bajocchi G, Dagna L, Bellando-Randone S et al. Systemic sclerosis sine scleroderma: clinical and serological features and relationship with other cutaneous subsets in a large series of patients from the national registry 'SPRING' of the Italian Society for Rheumatology. *RMD Open*. 2023;9(1):e002890. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002890>.
31. Lescoat A, Huang S, Carreira PE, Siegert E, de Vries-Bouwstra J, Distler JHW et al. Cutaneous Manifestations, Clinical Characteristics, and Prognosis of Patients With Systemic Sclerosis Sine Scleroderma: Data From the International EUSTAR Database. *JAMA Dermatol*. 2023;159(8):837–847. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.1729>.
32. Toya SP, Tzelepis GE. The many faces of scleroderma sine scleroderma: a literature review focusing on cardiopulmonary complications. *Rheumatol Int*. 2009;29(8):861–868. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-0878-7>.
33. Юдкина НН, Николаева ЕВ, Мартынюк ТВ, Волков АВ. Клинический субтип системной склеродермии, ассоциированный с легочной артериальной гипертензией. *Кардиологический вестник*. 2017;12(4):66–75. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologicheskij-vestnik/2017/4/>.
34. Yudkina NN, Nikolaeva EV, Martynyuk TV, Volkov AV. The clinical subtype of systemic sclerosis, associated with pulmonary arterial hypertension. *Russian Cardiology Bulletin*. 2017;12(4):66–75. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologicheskij-vestnik/2017/4/>.
35. Small M, Perchenet L, Bennett A, Linder J. The diagnostic journey of pulmonary arterial hypertension patients: results from a multinational real-world survey. *Ther Adv Respir Dis*. 2024;18. <https://doi.org/10.1177/17534666231218886>.
36. Avouac J, Aïró P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol*. 2010;37(11):2290–2298. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100245>.
37. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, Rabusa C, Proudman SN, Nikpour M. Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):134. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0296-z>.
38. Coral-Alvarado P, Rojas-Villarraga A, Latorre MC, Mantilla RD, Restrepo JF, Pardo AL et al. Risk factors associated with pulmonary arterial hypertension in Colombian patients with systemic sclerosis: review of the literature. *J Rheumatol*. 2008;35(2):244–250. Available at: <https://www.jrheum.org/content/35/2/244.long>.

33. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142(2):448–456. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1460>.
34. Distler O, Ofner C, Huscher D, Jordan S, Ulrich S, Stähler G et al. Treatment strategies and survival of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a COMPERA analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(4):1139–1146. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead360>.
35. Desjardins JT, Kime N, Kolaitis NA, Kronmal RA, Lammi MR, Mathai SC et al. Investigating the “sex paradox” in pulmonary arterial hypertension: Results from the Pulmonary Hypertension Association Registry (PHAR). *J Heart Lung Transplant*. 2024;43(6):901–910. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.02.004>.
36. Rubio-Rivas M, Homs NA, 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. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102713>.
37. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43(11):2437–2444. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200011\)43:11 < 2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200011)43:11 < 2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U).

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.В. Волков**
 Концепция и дизайн исследования – **А.В. Волков**
 Написание текста – **Н.Н. Юдкина, А.В. Волков**
 Сбор и обработка материала – **Н.Н. Юдкина, Т.И. Невретдинов**
 Обзор литературы – **Н.Н. Юдкина, Т.И. Невретдинов**
 Анализ материала – **Н.Н. Юдкина, Т.И. Невретдинов**
 Статистическая обработка – **А.В. Волков**
 Редактирование – **А.В. Волков**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **А.В. Волков**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Alexander V. Volkov**
 Study concept and design – **Alexander V. Volkov**
 Text development – **Natalia N. Yudkina, Alexander V. Volkov**
 Collection and processing of material – **Natalia N. Yudkina, Timur I. Nevretdinov**
 Literature review – **Natalia N. Yudkina, Timur I. Nevretdinov**
 Material analysis – **Natalia N. Yudkina, Timur I. Nevretdinov**
 Statistical processing – **Alexander V. Volkov**
 Editing – **Alexander V. Volkov**
 Approval of the final version of the article – **Alexander V. Volkov**

Информация об авторах:

Юдкина Наталья Николаевна, к.м.н., научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; natudkina@mail.ru
Невретдинов Тимур Ильдарович, студент, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; timur.nevretdinov@mail.ru
Волков Александр Витальевич, к.м.н., заведующий лабораторией, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; sandyvkl@yahoo.com

Information about the authors:

Natalia N. Yudkina, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; natudkina@mail.ru
Timur I. Nevretdinov, Student, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; timur.nevretdinov@mail.ru
Alexander V. Volkov, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; sandyvkl@yahoo.com