

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Прошкина Анна Александровна

**Легочная гипертензия при интерстициальных заболеваниях легких:
факторы риска и предикторы неблагоприятного влияния
на течение заболеваний**

3.1.29. Пульмонология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН
Авдеев Сергей Николаевич

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Введение и классификация.....	15
1.2. Эпидемиология легочной гипертензии при различных интерстициальных заболеваниях легких	15
1.3. Общие механизмы патогенеза легочной гипертензии при интерстициальных заболеваниях легких.....	19
1.4. Методы диагностики легочной гипертензии при интерстициальных заболеваниях легких.....	24
1.4.1. Катетеризация правых отделов сердца	24
1.4.2. Трансторакальная эхокардиография	26
1.4.3. Исследование функции внешнего дыхания.....	30
1.4.4. 6-минутный тест ходьбы	31
1.4.5. Лучевые методы диагностики.....	32
1.4.6. Биомаркеры легочной гипертензии.....	33
1.5. Прогностическое значение легочной гипертензии при интерстициальных заболеваниях легких	35
1.6. Особенности легочной гипертензии при отдельных формах интерстициальных заболеваний легких	38
1.6.1. Легочная гипертензия при идиопатическом легочном фиброзе	38
1.6.2. Легочная гипертензия при хроническом гиперчувствительном пневмоните.....	41
1.6.3. Легочная гипертензия при интерстициальном заболевании легких, ассоциированном с перенесенной инфекцией COVID-19	42
1.7. Заключение и обоснование необходимости исследования.....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1. Дизайн исследования и общая характеристика пациентов.....	46
2.2. Методы исследования.....	48
2.3. Статистический анализ	53

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	55
3.1. Клинико-функциональная и эхокардиографическая характеристика пациентов с идиопатическим легочным фиброзом в зависимости от наличия и тяжести легочной гипертензии.....	55
3.2. Клинико-функциональная и эхокардиографическая характеристика пациентов с хроническим гиперчувствительным пневмонитом фибротического фенотипа в зависимости от наличия и тяжести легочной гипертензии.....	69
3.3. Клинико-функциональные предикторы легочной гипертензии у пациентов с интерстициальными изменениями легких после COVID-19	85
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	93
4.1. Результаты, полученные в когорте идиопатического легочного фиброза	94
4.2. Результаты, полученные в когорте хронического гиперчувствительного пневмонита с фибротическим фенотипом.....	100
4.3. Результаты, полученные в когорте интерстициальных изменений легких после COVID-19	104
4.4. Интеграция результатов и практические аспекты	107
4.5. Ограничения исследования	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
ВЫВОДЫ	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122
Приложение А. Сравнение пациентов с идиопатическим легочным фиброзом и хроническим гиперчувствительным пневмонитом фибротического фенотипа в зависимости от тяжести легочной гипертензии	149
Приложение Б. Калькуляторы вероятности легочной гипертензии	154
Приложение В. HTML-код калькуляторов.....	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой одно из наиболее частых и прогностически неблагоприятных осложнений интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) [1,2]. Уже на ранних стадиях она существенно ухудшает толерантность к физической нагрузке и качество жизни, а при прогрессировании становится независимым предиктором смерти [3,4]. Согласно данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС), распространенность ЛГ при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) достигает 31,6% среди кандидатов на трансплантацию [3] и возрастает до 50–80% в терминальных стадиях [5]. При хроническом гиперчувствительном пневмоните (ХГП) ЛГ выявляется в 44–59% случаев [6,7], а при постковидных интерстициальных изменениях легких (ИИЛ-COVID-19) признаки повышения давления в легочной артерии регистрируются у 60–70% пациентов с персистирующей одышкой [8].

Своевременная диагностика ЛГ при ИЗЛ критически затруднена. Клинические проявления – одышка, снижение переносимости нагрузок – неспецифичны и маскируются симптомами основного заболевания. «Золотой стандарт» диагностики – КПОС – остается инвазивной и малодоступной процедурой, особенно на этапе амбулаторного скрининга [9]. Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) широко используется для неинвазивной оценки систолического давления в легочной артерии (СДЛА), однако ее точность у пациентов с ИЗЛ ограничена плохим акустическим окном и несовершенством стандартных критериев [10,11]. В этой связи активный поиск надежных неинвазивных предикторов ЛГ, позволяющих выделить группы высокого риска и определить показания к инвазивному обследованию, признан одной из приоритетных задач современной пульмонологии [12,13].

Ключевые механизмы развития ЛГ при ИЗЛ – гипоксическая вазоконстрикция, фиброзная деструкция сосудистого русла, эндотелиальная

дисфункция и независимое сосудистое ремоделирование [14,15]. При этом вклад каждого из этих компонентов варьирует в зависимости от нозологии: при ИЛФ преобладает сосудистое ремоделирование, мало зависящее от объема фиброза [16], тогда как при ХГП тяжесть ЛГ в значительной мере сопряжена с распространенностью паренхиматозного поражения [6,17]. Особняком стоят постковидные ИЗЛ, где к традиционным механизмам присоединяются прямое вирусное повреждение эндотелия, тромбоваскулит и персистирующая дисфункция микроциркуляторного русла [18,19]. То есть предикторы ЛГ могут существенно различаться при разных формах ИЗЛ, а их прямое сопоставление в рамках единого протокола ранее не проводилось.

Пандемия COVID-19 сформировала новую многочисленную когорту пациентов с персистирующими интерстициальными изменениями и высоким риском ЛГ, однако сведения о предикторах и особенностях течения ЛГ в этой популяции остаются фрагментарными [20,21].

Таким образом, комплексное сравнительное исследование клинико-функциональных и эхокардиографических предикторов ЛГ при трех ключевых вариантах ИЗЛ – идиопатическом легочном фиброзе, хроническом гиперчувствительном пневмоните фибротического фенотипа (фГП) и постковидных интерстициальных изменениях легких – представляет собой актуальную научную и практическую задачу.

Степень разработанности темы исследования

Наиболее подробно эпидемиология, патогенез и прогностическое значение ЛГ изучены при ИЛФ [3–5,14]. Показано, что степень повышения давления в легочной артерии не коррелирует с выраженностью рестриктивных нарушений и объемом фиброза по данным компьютерной томографии высокого разрешения (ВРКТ) [22], что способствовало выделению концепции независимого сосудистого фенотипа [16]. При ХГП легочная гипертензия изучалась преимущественно в небольших проспективных сериях [6,17,23]; убедительно показана связь тяжести

ЛГ с фибротическим фенотипом заболевания, однако независимые предикторы и оптимальные неинвазивные критерии скрининга окончательно не установлены. Что касается ИИЛ-COVID-19, данные о частоте, предикторах и отдаленных исходах ЛГ только начинают накапливаться [8,24], и систематические исследования, интегрирующие функциональные, лучевые и эхокардиографические показатели, практически отсутствуют.

Нерешенным остается вопрос о едином алгоритме неинвазивного скрининга ЛГ, адаптированном к нозологическим особенностям ИЗЛ. Согласно мультидисциплинарному Delphi-консенсусу [12], скрининг следует базировать на десатурации в тесте с 6-минутной ходьбой (6MTX), снижении диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) и повышении уровня натрийуретических пептидов, однако конкретные пороговые значения и их комбинации для разных нозологий не определены.

Цель и задачи исследования

Цель исследования — выявить клиничко-функциональные и эхокардиографические предикторы легочной гипертензии и оценить их связь с тяжестью состояния у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, хроническим гиперчувствительным пневмонитом фибротического фенотипа и интерстициальными изменениями легких после перенесенной COVID-19-пневмонии, а также разработать на их основе дифференцированный подход к неинвазивному скринингу легочной гипертензии.

Задачи исследования:

1. Определить клиничко-функциональные и эхокардиографические предикторы легочной гипертензии и ее тяжести, а также оценить их диагностическую значимость для неинвазивного скрининга у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом.
2. Установить клиничко-функциональные и эхокардиографические предикторы, ассоциированные с наличием и тяжестью легочной гипертензии, и

определить их прогностическую ценность у пациентов с хроническим гиперчувствительным пневмонитом фибротического фенотипа.

3. Выявить клинико-функциональные, рентгенологические и эхокардиографические предикторы легочной гипертензии и определить их пороговые значения для неинвазивного скрининга в отдаленном периоде после острой фазы COVID-19 у пациентов с интерстициальными изменениями легких, ассоциированными с перенесенной инфекцией.

4. Разработать дифференцированный алгоритм неинвазивного скрининга ЛГ и нозоспецифичные прогностические модели (калькуляторы вероятности) для практического применения у пациентов с различными вариантами интерстициальных заболеваний легких на основе полученных независимых предикторов.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации выполнено одномоментное сравнительное исследование трех клинически значимых когорт пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЛФ, фГП, ИИЛ-COVID-19), в котором по единому протоколу оценены клинико-функциональные и эхокардиографические предикторы легочной гипертензии.

Установлено, что при ИЛФ ведущим независимым предиктором как ЛГ, так и тяжелой ЛГ является степень десатурации в 6-минутном тесте ходьбы (отношение шансов (ОШ) = 1,19 на 1%; $p = 0,009$); определено пороговое значение десатурации $> 9\%$ для скрининга тяжелой ЛГ с чувствительностью 80% и специфичностью 64,1% (площадь под ROC-кривой (receiver operating characteristic; AUC) = 0,721). Показана независимая ассоциация продолжительности длительной кислородотерапии (ДКТ) с уровнем СДЛА при ИЛФ (стандартизованный коэффициент регрессии $\beta = 4,28$ мм рт. ст. за год; $p = 0,020$).

Продemonстрировано, что при фГП независимыми предикторами тяжелой ЛГ служат снижение DLCO (ОШ = 0,93 на 1% от должного; $p = 0,034$) и увеличение площади правого предсердия (Sпп) (ОШ = 1,30 на 1 см²; $p = 0,007$) с пороговыми значениями $DLCO \leq 31,5\%$ от должного и $S_{пп} > 15,7$ см² (специфичность 75%).

У пациентов с ИИЛ-COVID-19 в отдаленном периоде (медиана 17 месяцев) выявлен единственный независимый предиктор ЛГ – стойкое снижение DLCO < 70% от должного (ОШ = 4,39; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,11–17,40; $p = 0,035$). Показано, что динамика рестриктивных нарушений (положительная корреляция форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) со временем, $r = 0,240$; $p = 0,041$) не сопровождается восстановлением DLCO ($p = 0,590$), что косвенно отражает персистирующий сосудистый компонент постковидного поражения.

Впервые на основе выявленных нозоспецифичных предикторов разработаны дифференцированный алгоритм неинвазивного скрининга ЛГ и три интерактивных калькулятора вероятности ЛГ, позволяющие стратифицировать риск и определить показания к эхокардиографическому обследованию без применения инвазивных методов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты расширяют существующие представления о патогенетической гетерогенности ЛГ при ИЗЛ. Установлено, что структура независимых предикторов ЛГ принципиально различается в зависимости от нозологии: при ИЛФ доминирующую роль играет степень десатурации в 6МТХ, что подтверждает концепцию независимого сосудистого ремоделирования, мало связанного с объемом фиброза; при фГП ведущее значение имеют DLCO и Sпп, что указывает на тесное взаимодействие фибротической деструкции паренхимы и сосудистого компонента; при постковидных ИЗЛ решающую роль играет персистирующая эндотелиальная дисфункция, о чем свидетельствует стойкое снижение DLCO, не коррелирующее с динамикой рестриктивных нарушений.

Выявленные различия обосновывают концепцию нозологически-специфичного подхода к диагностике ЛГ и вносят вклад в понимание патофизиологии этого осложнения при различных вариантах ИЗЛ.

Разработан простой и доступный алгоритм неинвазивной стратификации риска ЛГ, адаптированный к нозологическим особенностям пациентов. Определены конкретные пороговые значения, которые могут быть непосредственно использованы в клинической практике: у больных ИЛФ десатурация $> 9\%$ в 6МТХ является показанием к углубленному эхокардиографическому обследованию; при фГП снижение $DLCO \leq 31,5\%$ от должного и увеличение $S_{пп} > 15,7 \text{ см}^2$ указывают на высокую вероятность тяжелой ЛГ; у пациентов с ИИЛ-COVID-19 стойкое снижение $DLCO < 70\%$ должного в сочетании с десатурацией должно вызывать настороженность в отношении ЛГ. На основе полученных регрессионных моделей созданы три нозоспецифичных интерактивных калькулятора вероятности ЛГ, которые после внешней валидации могут быть внедрены в системы поддержки принятия врачебных решений. Впервые установлена независимая ассоциация продолжительности ДКТ с уровнем СДЛА при ИЛФ ($\beta = 4,28$ за год), что позволяет использовать этот показатель в качестве дополнительного маркера прогрессирования ЛГ при динамическом наблюдении. Результаты исследования могут быть внедрены в работу пульмонологических и кардиологических отделений, центров интерстициальных заболеваний легких, а также использованы в образовательных программах последипломного профессионального образования для врачей-пульмонологов, терапевтов и кардиологов.

Методология и методы исследования

Проведено одноцентровое поперечное наблюдательное исследование, в которое последовательно включались пациенты со следующими вариантами интерстициальных заболеваний легких: ИЛФ ($n = 121$), фГП ($n = 159$) и ИИЛ-COVID-19 ($n = 75$). Верификация диагнозов проводилась

мультидисциплинарным консилиумом согласно действующим клиническим рекомендациям.

Все пациенты прошли комплексное клинико-инструментальное обследование, включавшее оценку клинико-анамнестических данных, исследование функции внешнего дыхания с оценкой легочных объемов и диффузионной способности, тест с 6-минутной ходьбой с пульсоксиметрией, трансторакальную эхокардиографию с оценкой правых отделов сердца, а также анализ высокоразрешающей компьютерной томографии органов грудной клетки.

Проведен сравнительный анализ клинико-функциональных и эхокардиографических характеристик между тремя когортами в зависимости от наличия и тяжести легочной гипертензии (пороговые значения СДЛА ≥ 35 и ≥ 60 мм рт. ст.). Статистическая обработка выполнялась с использованием непараметрических критериев, корреляционного и регрессионного анализа, а также ROC-анализа. На основе полученных данных разработаны три нозоспецифичных калькулятора вероятности легочной гипертензии, прошедшие внутреннюю валидацию.

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи научной работы, обоснована методологическая база исследования. На всех этапах реализации проекта автор принимал деятельное участие: от разработки концепции и дизайна до решения поставленных клинических задач. Самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по проблеме. В роли лечащего врача автор выполнял скрининг и верификацию пациентов для включения в исследование, проводил комплекс инструментальной диагностики и участвовал в заборе биопроб. Автором сформирована и структурирована электронная база данных, проведена ее валидация. Статистическая обработка первичного материала и логическая интерпретация цифровых показателей выполнены лично. Кроме того, автор подготовил основные публикации по материалам диссертации, неоднократно

представлял результаты на конференциях различного уровня и полностью оформил рукопись диссертации. На основе полученных данных автором обобщены результаты, выведены практические рекомендации и сформулированы итоговые положения работы.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ИЛФ ведущим независимым предиктором легочной гипертензии и ее тяжести является степень десатурации в 6МТХ (ОШ = 1,19 на 1%; $p = 0,009$), при этом пороговое значение $> 9\%$ позволяет с высокой чувствительностью (80%) выявлять тяжелую ЛГ. Впервые установлено, что уровень СДЛА независимо ассоциирован с продолжительностью ДКТ ($\beta = 4,28$ мм рт. ст. за год; $p = 0,020$), что позволяет рассматривать этот показатель как суррогатный маркер прогрессирования сосудистого ремоделирования при ИЛФ.

2. При фГП независимыми предикторами тяжелой ЛГ служат DLCO (ОШ = 0,93; $p = 0,034$) и Sпп (ОШ = 1,30; $p = 0,007$), пороговые значения которых ($DLCO \leq 31,5\%$ и $Sпп > 15,7$ см²) обладают специфичностью 75% и могут служить критериями отбора на КПОС.

3. В отдаленном периоде после COVID-19 (медиана наблюдения 17 месяцев) единственным независимым предиктором легочной гипертензии у пациентов с интерстициальными изменениями легких является стойкое снижение $DLCO < 70\%$ от должного (ОШ = 4,39; $p = 0,035$). Впервые показано, что динамика рестриктивных нарушений не сопровождается восстановлением диффузионной способности, что подтверждает персистирующий сосудистый компонент постковидного поражения, не зависящий от регресса интерстициальных изменений.

4. Предикторы легочной гипертензии являются нозоспецифичными: при ИЛФ доминирует десатурация, отражающая независимое сосудистое ремоделирование; при фГП ведущую роль играют DLCO и Sпп; при ИИЛ-COVID-19 ключевым маркером служит стойкое снижение DLCO. На основе

этих различий впервые разработаны дифференцированный алгоритм скрининга и три нозоспецифичных калькулятора вероятности ЛГ, позволяющие стратифицировать риск и определить показания к эхокардиографии без использования инвазивных методов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Содержание настоящей диссертационной работы «Легочная гипертензия при интерстициальных заболеваниях легких: факторы риска и предикторы неблагоприятного влияния на течение заболеваний» соответствует паспорту научной специальности 3.1.29. Пульмонология: 1. Изучение органов дыхания, газообменной и нереспираторной функции легких в эксперименте и у человека (в эмбрио- и филогенезе, в возрастном аспекте, как в норме, так и при различных патологических состояниях) с использованием морфологических, гистохимических, молекулярно – биологических, инструментальных, культуральных, микробиологических и других методов исследований. 2. Клинические, биохимические, биофизические, иммунологические исследования системы защиты органов дыхания в норме и при различных патологических состояниях. 4. Диагностика и клиника наследственных и приобретенных болезней респираторной системы, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных. 7. Статистическое наблюдение и эпидемиология болезней органов дыхания.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования обеспечена репрезентативным объемом выборки, использованием современных инструментальных и лабораторных методов, применением адекватных методов

статистической обработки, включая многофакторный регрессионный анализ, а также строгим соблюдением международных и национальных клинических рекомендаций по верификации диагнозов.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на II Национальном конгрессе с международным участием «Пульмонология XXI века» (Москва, 2024) с докладом «Структура легочной гипертензии у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких по данным госпитализаций в УКБ № 4 с марта 2022 г. по февраль 2024 г.»; XXXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2024) с докладом «Легочная гипертензия при интерстициальных заболеваниях легких: факторы риска неблагоприятного влияния на течение заболеваний»; XXXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2026) с докладом «Клинические особенности и факторы риска, ассоциированные с развитием легочной гипертензии у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом».

Апробация диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук проведена 29.06.2026 на кафедре пульмонологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №2906/2026 от 29.06.2026 г.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования Прошкиной Анны Александровны на тему «Легочная гипертензия при интерстициальных заболеваниях легких: факторы риска и предикторы неблагоприятного влияния на течение заболеваний» внедрены в учебный процесс кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), акт № 1008 от 10.06.2026, а также внедрены в лечебный процесс пульмонологического отделения Университетской клинической больницы № 4 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ

имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), акт № 957 от 10.06.2026.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 4 научные статьи в журналах, включенных в международную базу данных Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложения. Иллюстрирована 15 рисунками (из них 3 рисунка приложения) и 21 таблицами (из них 2 таблицы приложения). Список литературы содержит 210 источников, в том числе 14 русскоязычных и 196 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Введение и классификация

Легочная гипертензия — гемодинамическое состояние, диагностируемое с помощью КПОС и определяемое как повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр) > 20 мм рт. ст. в покое при давлении заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. и легочном сосудистом сопротивлении (ЛСС) > 2 единиц Вуда [25,26]. Согласно клинической классификации, выделяют пять групп ЛГ. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ, группа 1) представляет собой прекапиллярную форму (ДЛАСр > 20 мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст., нормальный или сниженный сердечный выброс) без сопутствующих хронических респираторных заболеваний. ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксемией, отнесена к группе 3; одной из ее подкатегорий является ЛГ при интерстициальных заболеваниях легких (ЛГ-ИЗЛ). Саркоидоз-ассоциированная ЛГ (ЛГ-С) в силу многофакторного патогенеза включена в группу 5, хотя может соответствовать критериям всех пяти групп [27]. Легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ЛГКЛ) также формально относится к 5-й группе, однако паренхиматозное поражение легких и высокая частота ЛГ позволяют рассматривать его в общем контексте ЛГ-ИЗЛ [28].

1.2. Эпидемиология легочной гипертензии при различных интерстициальных заболеваниях легких

Легочная гипертензия является частым осложнением при целом ряде ИЗЛ [29]. Впервые *cor pulmonale* при ИЛФ было описано еще в 1949 году [30]. Наиболее полно эпидемиология ЛГ изучена при ИЛФ, который служит своего рода моделью для всей группы фибротических ИЗЛ; вместе с тем распространенность ЛГ существенно варьирует в зависимости от конкретной нозологии [31].

При ИЛФ частота ЛГ прогрессивно нарастает по мере развития заболевания: если на момент первичной диагностики ДЛАСр ≥ 25 мм рт. ст. регистрируется у 8–15% пациентов, то при длительном течении она достигает 30–50%, а в терминальных стадиях — $> 60\%$ [1]. Высокая частота ЛГ зарегистрирована при прогрессирующем течении ИЗЛ у кандидатов на трансплантацию легких, обследованных с помощью КПОС; большинство таких исследований включало пациентов с ИЛФ [3,10,32]. Так, у 79 пациентов с ИЛФ ЛГ выявлена в 31,6% случаев [3], а среди пациентов, ожидавших трансплантацию, — 43,2% [33], тогда как при ЭхоКГ признаки ЛГ обнаружены у 84% пациентов [34]. Согласно систематическому обзору сопутствующих заболеваний при ИЛФ, частота ЛГ варьирует от 3 до 46% общей популяции ИЛФ и достигает 50–80% у кандидатов на трансплантацию [35]. В российском регистре, охватившем более 1000 больных ИЛФ из 72 регионов страны, ЛГ регистрировалась как одно из наиболее частых коморбидных состояний и была выявлена у 90,3% пациентов [36]. По данным анализа базы National Inpatient Sample (NIS) (США), распространенность ЛГ при ИЛФ составила 26,6% и была выше у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и клапанными пороками [37]. В европейском регистре European IPF registry (eurIPFreg) частота ЛГ по данным КПОС составила 14,2%, а с учетом критериев ЭхоКГ — 27,1% [38].

В популяционном исследовании, выполненном в Великобритании с использованием базы данных Clinical Practice Research Datalink (CPRD), распространенность ЛГ-ИЗЛ составила 36 случаев на 1 млн взрослого населения, а годовичная заболеваемость — 17 случаев на 1 млн [39]. Среди других идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП) при неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) частота ЛГ составляет около 36%, а при ХГП достигает 50% [40]. По обобщенным данным консенсуса Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI), частота ЛГ при ХГП варьирует от 20% до 52% в зависимости от исследуемой когорты и метода диагностики [2]. Среди симптомных пациентов с ХГП, обследованных с помощью КПОС, прекапиллярная ЛГ выявляется в 44–50% случаев [6]. По данным ЭхоКГ-скрининга, частота ЛГ у

пациентов с впервые выявленным ХГП составляет 43–48%, причем СДЛА >50 мм рт. ст. регистрируется почти исключительно при фибротическом фенотипе заболевания [17,23]. Египетское исследование 60 больных ХГП показало несколько более низкую частоту ЛГ — 28,3%, однако в этой когорте преобладали женщины (88%) и пациенты с контактом с птицами (83%) [41]. В недавней бразильской работе, включавшей 90 пациентов с ХГП (85% — фибротический фенотип), с помощью ЭхоКГ и КПОС ЛГ была диагностирована у 59%, причем более чем у половины из них имел место смешанный пре- и посткапиллярный гемодинамический паттерн [7]. Согласно федеральным клиническим рекомендациям Минздрава России (2025), ЛГ является одним из наиболее частых и прогностически неблагоприятных осложнений ХГП, особенно при фибротическом фенотипе [42].

Значительную долю в структуре ЛГ-ИЗЛ занимают системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ). Более 70% всех случаев ЛГ, ассоциированной с СЗСТ, приходится на системную склеродермию (СС) [43]. При системной склеродермии ЛГ (СС-ЛГ) относится к основным причинам смерти; нелеченая ЛГ быстро прогрессирует, приводя к летальному исходу в течение 2–3 лет [44,45]. По данным ЭхоКГ, распространенность СС-ЛГ колеблется от 4,9 до 26,7% [46,47]. В японском исследовании среди пациентов с СС изолированное ИЗЛ документировано в 22,5% случаев, изолированная ЛГ — в 19,2%, а их сочетание — в 18,2% [48]. В когорте больных диффузной склеродермией ЛГ является независимым от ИЗЛ фактором риска смерти, причем корреляция между тяжестью рестрикции и степенью ЛГ отсутствует [49]. В общенациональном норвежском исследовании неселективной когорты пациентов со смешанным заболеванием соединительной ткани ЛГ была выявлена у 4,2% обследованных [50], что подтверждает актуальность скрининга во всей популяции СЗСТ. При первичном синдроме Шегрена, по данным ЭхоКГ, частота ЛАГ достигает 23% [51,52]. При системной красной волчанке (СКВ) ЛГ считается редким, но жизнеугрожающим осложнением: распространенность составляет от 0,5% до 14% [53]. Распространенность ЛГ при СКВ варьирует в диапазоне 1–43% в зависимости от

исследуемой когорты; объединенная распространенность, согласно недавнему метаанализу, составляет около 8% [54]. Большинство пациентов — женщины (90%), а 3- и 5-летняя выживаемость достигает лишь 45% и 17% соответственно, что существенно хуже, чем при идиопатической ЛАГ (ИЛАГ) [55].

Особое положение занимает саркоидоз, который в силу многофакторного патогенеза ЛГ отнесен к 5-й группе, однако по эпидемиологическим характеристикам примыкает к ЛГ-ИЗЛ. Интерстициальные изменения при саркоидозе существенно повышают риск ЛГ; частота ЛГ-С варьирует от 5,7% до 73,8% [56,57] и достигает 79% среди ожидающих трансплантацию легких [58,59]. При этом ЛГ не всегда сопряжена с выраженным фиброзом: у 40–60% больных с ЛГ-С отсутствуют рентгенологические признаки фиброза [60,61], причем в таких случаях ЛГ может протекать особенно агрессивно [61].

Среди более редких ИЗЛ наиболее высокая частота и тяжесть ЛГ отмечены при ЛГКЛ. В ретроспективном анализе 40 пациентов частота ЛГ достигала 92% [62], а в более ранних работах у всех 21 обследованного ДЛАСр по данным КПОС составило в среднем 59 мм рт. ст. [63]. J. Le Paves et al. в когорте из 29 пациентов подтвердили тяжелое течение ЛГ при ЛГКЛ с ДЛАСр 58 ± 11 мм рт. ст. [64]. Недавний систематический обзор и мета-анализ, обобщивший 10 исследований с общим числом участников 14 302, показал, что объединенная распространенность ЛГ при ЛГКЛ составляет 26,3% (95% ДИ 17,3–33,3%), причем при использовании ЭхоКГ она достигала 36,3%, а при КПОС — 25,2%, что подтверждает существенное влияние метода диагностики на эпидемиологические оценки [65]. При лимфангиолейомиоматозе (ЛАМ) ЛГ в покое наблюдается лишь у 7% из 120 больных, однако при стресс-ЭхоКГ выявляется у 59% из 95 пациентов [66]. Кроме того, ЛГ осложняет течение амилоидоза, лекарственно-индуцированных поражений, асбестоза, пневмокониоза, радиационного пневмонита [67].

Точная эпидемиологическая оценка затруднена оператор-зависимостью ЭхоКГ, влиянием качества визуализации и меняющимися экспертными критериями ЛГ. По данным крупного обзора, истинная распространенность ЛГ-ИЗЛ, вероятно, недооценена, особенно на ранних стадиях, когда гемодинамические

нарушения выявляются только при нагрузке [68]. Дополнительную сложность создает фрагментация диагностических кодов в административных базах данных: комбинация кодов ИЗЛ и ЛГ без учета процедурных и лекарственных маркеров обладает низкой чувствительностью, что приводит к систематическому недоучету ЛГ-ИЗЛ в популяционных исследованиях [69].

1.3. Общие механизмы патогенеза легочной гипертензии при интерстициальных заболеваниях легких

Этиология ЛГ при ИЗЛ многофакторна: одни механизмы являются общими для всей группы, другие — уникальными для конкретных нозологий [67]. D. Montani et al. в обзоре, посвященном ЛАГ, подчеркивают, что ключевые звенья патогенеза — дисфункция эндотелия, гиперпролиферация гладкомышечных клеток (ГМК) и воспаление — универсальны для всех форм ЛГ, включая ЛГ-ИЗЛ [70]. К общим факторам также относят хроническую гипоксемию, прогрессирующий легочный фиброз с ремоделированием и деструкцией сосудистого русла, воспаление и тромботическую ангиопатию [71]. Вместе с тем отсутствие строгой корреляции между степенью фиброза и тяжестью ЛГ указывает на участие иных механизмов [32]. Так, примерно у 16% пациентов с ЛГ и ИЛФ обнаруживается повышенное ДЗЛА, обусловленное диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [1], а примерно у 20% пациентов с ЛГ-ИЗЛ выявляется комбинированный прекапиллярный и посткапиллярный гемодинамический профиль, который ассоциируется с более высокой коморбидностью и неблагоприятным прогнозом по сравнению с изолированной прекапиллярной ЛГ [72].

Особенно наглядно независимость сосудистого ремоделирования от фиброза проявляется при ИЛФ. В обзоре S. D. Nathan et al. были впервые систематизированы общие патогенетические звенья ИЛФ и ЛГ, включая эндотелиальную дисфункцию, дисбаланс вазоактивных медиаторов и гипоксическое ремоделирование сосудов [14]. Длительное время развитие ЛГ при

ИЛФ объясняли исключительно гипоксической вазоконстрикцией и разрушением сосудистого русла вследствие фиброза, однако многочисленные исследования не обнаружили корреляции между распространенностью фиброза (по данным ВРКТ) или ФЖЕЛ и уровнем ДЛАСр, а у пациентов с ИЛФ и ЛГ и без ЛГ выявлены существенные гистологические и молекулярные различия в сосудистом русле, что послужило основанием для смены парадигмы: в настоящее время ЛГ при ИЛФ рассматривается не просто как следствие фиброзной деструкции паренхимы, а как результат независимого сосудистого ремоделирования, опосредованного дисфункцией эндотелия, пролиферацией ГМК и нарушением ангиогенеза [2,16]. В качестве одного из ключевых механизмов этого независимого сосудистого фенотипа ряд экспертов рассматривают прогрессирующую микрососудистую редукцию [73].

Аналогичная ситуация наблюдается и при других ИЗЛ. При ИЗЛ, ассоциированных с СЗСТ (ИЗЛ-СЗСТ), выделить вклад фиброза и собственно сосудистого процесса еще сложнее, поскольку оба компонента могут развиваться независимо или в сочетании [48]. J. R. Klinger особо отмечает вклад гипоксической вазоконстрикции и последующего ремоделирования мелких артерий, которые у ряда пациентов не пропорциональны степени паренхиматозного поражения [68].

Патологические изменения в слоях легочных артерий также зависят от патофизиологии основного заболевания и включают эндотелиальную дисфункцию, фиброз интимы и медиальную гипертрофию [74]. Эти изменения могут возникать и в областях, не затронутых фиброзом, например при склеродермии и ЛГКЛ [61,63].

Важно, что патогенетические пути легочного фиброза и ЛГ пересекаются: в обоих процессах задействованы эндотелиновая система, трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1), фактор роста соединительной ткани (CTGF) и окислительный стресс [29]. У пациентов с ИЗЛ в плазме и легочной ткани повышен уровень эндотелина-1 (ET-1), который обладает профибротическими свойствами: усиливает экспрессию фибронектина, стимулирует выработку провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8

(ИЛ-8), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α)), факторов роста (трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), фактор роста, производный из тромбоцитов (PDGF), факторы роста фибробластов (FGFs)), пролиферацию фибробластов и синтез проколлагена [31,71]. Также был описан новый иммунный механизм сосудистого ремоделирования при ЛГ на фоне легочного фиброза (ЛГ-ЛФ): в периваскулярном пространстве легких обнаружен дефицит натуральных киллерных Т-клеток (NKT) и нарушение сигнального пути STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1) – CXCL9 (C-X-C motif chemokine ligand 9) – CXCR3 (C-X-C chemokine receptor type 3), критически важного для подавления сосудистого фиброза; экспериментальная активация NKT-клеток восстанавливала этот путь и уменьшала выраженность сосудистого ремоделирования и ЛГ [75].

В итоге формирование ЛГ при ИЗЛ может быть представлено как сумма нескольких компонентов: легочная вазоконстрикция (опосредованная гипоксией и локальными медиаторами), ремоделирование сосудов, сосудистое воспаление, деструкция капиллярного русла вследствие нарушения архитектуры паренхимы, периваскулярный фиброз, тромботическая ангиопатия и сопутствующая левожелудочковая недостаточность; вклад каждого из этих компонентов варьирует в зависимости от этиологии ИЗЛ [71].

Наиболее отчетливо гетерогенность патогенеза проявляется при сопоставлении различных нозологий.

При ХГП развитие ЛГ традиционно связывают с фибротической деструкцией легочного сосудистого русла и хронической альвеолярной гипоксией [6]. Однако у значительной части пациентов с ХГП тяжесть ЛГ не коррелирует со степенью паренхиматозного фиброза, что указывает на вклад независимых механизмов сосудистого ремоделирования [17]. В частности, эндотелиальная дисфункция, характерная для фибротических ИЗЛ и усугубляемая хроническим воспалением в ответ на ингаляционные антигены, способствует гиперпродукции ET-1, TGF- β и других профибротических медиаторов, запускающих ремоделирование легочных артериол даже в участках, не затронутых фиброзом [17,42].

При саркоидозе ЛГ развивается независимо от фиброза за счет гранулематозного поражения сосудов (описано в 69–100% случаев), компрессии легочных артерий и вен увеличенными лимфоузлами или медиастинальным фиброзом, посткапиллярного компонента при саркоидозе миокарда [61,76–78], а иногда – с признаками веноокклюзионной болезни (ВОБЛ)(фиброз интимы, хронический гемосидероз) [61,79].

При СС инициирующим событием служит апоптоз эндотелиальных клеток, индуцированный циркулирующими аутоантителами (антифибриллиновыми, антиэндотелиальными), с последующим привлечением CD8⁺-Т-клеток и Т-хелперов 2-го типа, секретирующих MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), CXCL8 (chemokine ligand 8, он же ИЛ-8) и RANTES/CCL5 (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted / C-C motif chemokine ligand 5) [15,80]. Повышение профибротических факторов (TGF- β , PDGF, CTGF, ET-1) стимулирует пролиферацию мезенхимальных клеток и накопление матрикса. Ранняя воспалительная стадия со сверхэкспрессией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) сменяется антиангиогенной средой с редукцией капиллярного русла и формированием облитерирующей васкулопатии [81–83]. D. Launay et al. выделили несколько фенотипов ЛГ-СС: изолированную ЛАГ без значимого фиброза, ЛГ-ИЗЛ, и ЛГ, обусловленную поражением левых отделов сердца – данная гетерогенность требует дифференцированного подхода к ведению [84]. A. Naque et al. также подчеркивают, что в реальной клинической практике у пациентов с СС нередко наблюдается сочетание нескольких механизмов ЛГ (поражение легочных сосудов, ИЗЛ и левожелудочковая дисфункция), что создает сложности в определении доминирующего фенотипа и требует мультидисциплинарного подхода [85]. S. C. Mathai и S. K. Danoff подчеркнули, что при СЗСТ-ИЗЛ, особенно склеродермическом, прогрессирование ЛГ может происходить стремительно, что диктует необходимость проактивного мониторинга с применением биомаркеров и регулярной ЭхоКГ [86].

При синдроме Шегрена ЛГ может развиваться как по типу изолированной васкулопатии, так и вторично на фоне ИЗЛ; гистологически выявляется

фиброцеллюлярная пролиферация интимы с отложением иммунных комплексов [52]. При СКВ сосудистые изменения сходны с ИЛАГ, но дополняются признаками васкулита и тромбоза, ассоциированными с антифосфолипидными антителами и повышенным уровнем ЕТ-1 [87]. Подчеркивается многофакторный генез ЛГ при СКВ, который может включать левожелудочковую дисфункцию вследствие миокардита или ускоренного атеросклероза, хроническую тромбоэмболическую болезнь (особенно при наличии антифосфолипидных антител), прямое воспалительное поражение легочной ткани с дисрегуляцией вазоконстрикторных и вазодилататорных медиаторов, а также вторичное поражение сосудов на фоне ИЗЛ [54].

При ЛГКЛ на первый план выходит первичная васкулопатия с гипертрофией меди, фиброзом интимы и облитерацией просвета преимущественно вен и венул, которая обнаруживается и в участках, свободных от гистиоцитарных узелков [63,88]. А. С. Roden и Е. S. Yi подтверждают, что ключевым звеном является пролиферация миофибробластов и ремоделирование сосудистой стенки под действием цитокинов, выделяемых клетками Лангерганса, что объясняет частое развитие ЛГ независимо от объема паренхиматозной деструкции [89]. При ЛАМ пролиферация ГМК может непосредственно затрагивать сосудистую стенку, а при амилоидозе отложения аморфного внеклеточного матрикса способны вызывать обструкцию сосудов, хотя клинически значимая ЛГ развивается редко [90,91].

Даже в пределах 3 группы ЛГ представляет собой неоднородный синдром, что диктует необходимость дифференцированного изучения ее предикторов и биомаркеров в отдельных подгруппах ИЗЛ.

1.4. Методы диагностики легочной гипертензии при интерстициальных заболеваниях легких

1.4.1. Катетеризация правых отделов сердца

КПОС остается «золотым стандартом» диагностики ЛГ, позволяя точно определить ее тяжесть, этиологию и вазореактивность [9,92]. В экспертных центрах частота осложнений невелика: заболеваемость — 1,1%, смертность — 0,055% [93]. Показания к КПОС у пациентов с хроническими заболеваниями легких ограничены [9]; ее следует рассматривать при подозрении на ЛГ иной группы у кандидатов на трансплантацию легких, при прогрессирующей правожелудочковой недостаточности [9], а также у больных ИЛФ с одышкой, не объяснимой только рестрикцией, при низкой сатурация артериальной крови, измеренная методом пульсоксиметрии (SpO_2) в покое, значительной десатурации во время нагрузки и непропорциональном снижении DLCO [29,94]. Согласно консенсусу Всемирной ассоциации по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям (WASOG) 2022 года, всем пациентам с саркоидозом и необъяснимой одышкой показана ЭхоКГ в качестве скрининга первой линии, а при сохранении одышки после курса кортикостероидов или перед трансплантацией легких — КПОС [59].

Согласно положению Европейского респираторного общества, КПОС является золотым стандартом для оценки легочной гемодинамики как в покое, так и при нагрузке [95]. У пациентов с нетяжелой рестрикцией ДЛАСр может быть нормальным в покое, но существенно возрастать при минимальной нагрузке; поэтому КПОС должно выполняться, по возможности, с нагрузочными пробами [1], причем аналогичный феномен нагрузочной ЛГ при нормальном давлении в покое описан и у пациентов с саркоидозом [96]. Исследование R. K. F. Oliveira et al. с применением инвазивного кардиопульмонального нагрузочного тестирования у 49 пациентов с фибротическими ИЗЛ показало, что даже изолированная ЛГ при физической нагрузке сопровождается значимым снижением пикового потребления кислорода ($67 \pm 13\%$ от должного против $81 \pm 16\%$ у пациентов без ЛГ; $p = 0,016$) и

повышением ударной работы правого желудочка ($24,7 \pm 8,2$ против $18,3 \pm 6,4$ г·м²/уд; $p = 0,020$); при этом вентиляционный резерв в группах с изолированной нагрузочной ЛГ и без ЛГ не различался, что указывает на ведущую роль именно легочной сосудистой дисфункции, а не вентиляционных ограничений в снижении толерантности к физической нагрузке [97].

Для стратификации тяжести ЛГ в покое рядом экспертов были предложены адаптированные пороговые значения: ДЛАСр ≥ 35 мм рт. ст. либо ДЛАСр ≥ 25 мм рт. ст. при сердечном индексе $< 2,0$ л/мин/м² [9]. А. Yogeswaran et al. применили усеченную версию стратификационной шкалы Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (ESC/ERS) (8 параметров: функциональный класс (ФК) по ВОЗ, 6МТХ, мозговой натрийуретический пептид (BNP), сатурация смешанной венозной крови (SvO₂), сердечный индекс, давление в правом предсердии, Sпп, перикардальный выпот) к 185 пациентам с тяжелой ЛГ-ИЗЛ, среди которых преобладали пациенты с ИЛФ (33%), ХГП (20%) и НСИП (12%) [98]. 5-летняя выживаемость без трансплантации в группах низкого, промежуточного и высокого риска составила 43%, 15% и 4% соответственно (log-rank $p = 0,010$; отношение рисков (ОР) высокого vs низкого риска 3,116; 95% ДИ 1,428–6,800); при повторной оценке через 11 месяцев 5-летняя выживаемость снижалась до 22%, 3% и 0% (log-rank $p = 0,005$), что подтверждает прогностическую значимость схемы как на момент диагностики, так и в динамике [98].

Учитывая ограниченную доступность инвазивной диагностики, основная нагрузка по выявлению ЛГ ложится на неинвазивные методы, и прежде всего — на эхокардиографию.

1.4.2. Трансторакальная эхокардиография

При ЭхоКГ СДЛА оценивается по пиковой скорости трикуспидальной регургитации (tricuspid regurgitation velocity, TRV) с использованием модифицированного уравнения Бернулли; получаемая расчетная величина представляет собой систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ), которое при отсутствии обструкции выносящего тракта правого желудочка или стеноза легочной артерии эквивалентно СДЛА [25,26]. В настоящем обзоре для унификации используется термин СДЛА, за исключением прямого цитирования конкретных пороговых значений, где сохранено оригинальное обозначение авторов.

ЭхоКГ широко применяется для скрининга ЛГ, однако ее точность при ИЗЛ ограничена. S. M. Arcasoy et al. показали, что у 106 пациентов с ИЗЛ ЭхоКГ обеспечила СДЛА в пределах ± 10 мм рт. ст. лишь в 37% случаев [10]. При ИЛФ патологические значения СДЛА не удалось зарегистрировать у 45% пациентов, причем у трети из них при КПОС была выявлена ЛГ [11]. Хотя ЭхоКГ считается наиболее надежным неинвазивным методом диагностики ЛГ у пациентов с ИЗЛ и демонстрирует сильную корреляцию с инвазивными показателями ($r = 0,69$, $p < 0,0001$) [10,99], прогностическая точность метода у пациентов с ИЗЛ остается ниже, чем в общей популяции [10].

Основным эхокардиографическим параметром является TRV: значения 2,9–3,4 м/с соответствуют СДЛА 37–50 мм рт. ст. (при давлении в правом предсердии 5 мм рт. ст.) и считаются признаком ЛГ [27]. Согласно алгоритму ESC/ERS 2022 года, $TRV > 2,8$ м/с соответствует промежуточной вероятности ЛГ, а значение $> 3,4$ м/с — высокой вероятности [26]. В крупном исследовании G. J. Keir et al., включавшем 265 пациентов с ИЗЛ и подозрением на ЛГ, порог $TRV > 3,4$ м/с подтверждал диагноз при КПОС в 86% случаев, демонстрируя высокую положительную прогностическую ценность, однако у 40% пациентов с $TRV < 2,8$ м/с (низкая вероятность ЛГ) при последующей КПОС была выявлена ЛГ, что свидетельствует о высокой частоте ложноотрицательных результатов и не

позволяет использовать ЭхоКГ как надежный метод исключения ЛГ в популяции ИЗЛ [100].

Для преодоления указанных ограничений предложен ряд дополнительных ЭхоКГ-показателей. R. Saggat et al. показали, что у пациентов с ИЗЛ такие ЭхоКГ показатели, как конечно-диастолический размер (КДР) правого желудочка (ПЖ), амплитуда экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) и фракционное изменение площади ПЖ, имеют независимое прогностическое значение и должны обязательно включаться в протокол оценки [101]. Чувствительность и специфичность ЭхоКГ повышаются при использовании комбинации параметров: СДЛА (в цитируемой работе — СДПЖ) > 43 мм рт. ст., диаметр выносящего тракта ПЖ > 34 мм и TAPSE ≤ 18 мм [102]. S. D. Nathan и P. M. Hassoun подчеркивают, что у пациентов с ИЗЛ часто наблюдается плохое акустическое окно, что может приводить к ложноотрицательным заключениям; поэтому при высокой клинической вероятности ЛГ следует выполнять КПОС даже в случае нормальной ЭхоКГ [103]. Дополнительные ЭхоКГ признаки, позволяющие заподозрить ЛГ, включают укорочение времени ускорения потока в выносящем тракте ПЖ, расширение правых камер сердца, нарушение формы и движения межжелудочковой перегородки, гипертрофию стенки ПЖ и расширение легочной артерии (ЛА) [27]. Кроме того, ЭхоКГ позволяет оценить функцию и размеры правых отделов сердца, выявить дисфункцию левых отделов сердца, внутрисердечные шунты и выпот в перикарде, что важно для дифференциальной диагностики различных форм ЛГ [10].

Вместе с тем при некоторых формах ИЗЛ визуализация правых камер может быть достаточно информативной: например, у пациентов с ЛГ-ЛГКЛ выявили выраженную дилатацию правых отделов сердца, повышение TRV и снижение систолической функции ПЖ, причем степень этих изменений тесно коррелировала с инвазивно измеренным ДЛА_{ср}, что подчеркивает важность комплексной ЭхоКГ-оценки правых камер [104].

Эхокардиографические признаки ЛГ при ХГП выявляются уже на момент постановки диагноза. В польском ретроспективном исследовании 108 пациентов с впервые выявленным ХГП СДЛА > 36 мм рт. ст. было зарегистрировано у 43% пациентов; предикторами служили парциальное давление кислорода в артериальной крови (P_aO_2) < 69 мм рт. ст., DLCO $< 42\%$ должного, дистанция в 6МТХ < 455 м и десатурация при нагрузке $> 8\%$ [23].

Наиболее последовательный подход к преодолению ограничений стандартной ЭхоКГ предложен S. Вах et al., которые на выборке из 210 пациентов с ИЗЛ (ИЛФ, СЗСТ-ИЗЛ, саркоидоз, ХГП, НСИП и др.) разработали и валидировали пошаговый композитный ЭхоКГ калькулятор для выявления тяжелой ЛГ (ДЛАСр ≥ 35 мм рт. ст.) [22]. Калькулятор включает 6 параметров: 1) СДЛА (в цитируемой работе — СДПЖ) > 64 мм рт. ст. (сразу дает ≥ 7 баллов и расценивается как положительный результат); 2) Sпп > 25 см² (6 баллов) или 21–25 см² (1 балл); 3) пиковая скорость ранней диастолической пульмональной регургитации $\geq 3,0$ м/с (4 балла) или 2,2–3,0 м/с (3 балла); 4) фракционное изменение площади ПЖ (right ventricular fractional area change, RV FAC) $\leq 34\%$ (4 балла); 5) отношение базального размера ПЖ к ЛЖ по короткой оси > 1 (3 балла); 6) индекс эксцентричности ЛЖ $\geq 1,1$ (1 балл). При сумме ≥ 7 счет предсказывал тяжелую ЛГ с чувствительностью 89%, специфичностью 71%, положительной прогностической ценностью 68% и отрицательной прогностической ценностью 90% (AUC 84,8%). В 93% случаев порог достигался уже на первых двух шагах (СДЛА и Sпп). Принципиально важно, что при невозможности измерить TRV (что наблюдается в 40–55% случаев, по данным литературы [10,11]), точность счета сохранялась: при искусственном ослеплении TRV вплоть до 60% AUC оставался на уровне 79%, а чувствительность снижалась незначительно, тогда как использование одной лишь скорости TRV > 4 м/с приводило к падению чувствительности вдвое [22]. Таким образом, данная шкала позволяет с высокой точностью предсказать тяжелую ЛГ (ДЛАСр ≥ 35 мм рт. ст.) даже у пациентов, у которых невозможно измерить TRV, что является частой проблемой у пациентов с ИЗЛ [13].

Помимо эхокардиографии, разработан ряд мультипараметрических неинвазивных моделей. S. D. Nathan et al. разработали и валидировали неинвазивную прогностическую модель FORD (FVC%/DLCO%, oxygen saturation, race, distance walked), включающую минимальную сатурацию в 6МТХ, соотношение ФЖЕЛ%/DLCO%, расу и пройденную дистанцию. В обучающей выборке модель показала AUC 0,75, в валидационной — 0,69 [105]. При сравнительном анализе в многонациональной когорте пациентов с ИЛФ модель FORD показала наилучшую дискриминационную способность (AUC 0,817) по сравнению с другими неинвазивными шкалами [106]. Инструмент PH-ILD Detection, включающий 8 параметров (дистанцию 6МТХ, DLCO, физические признаки, BNP, синкопе и др.), продемонстрировал высокую чувствительность (93,3%) и специфичность (90,9%) при AUC 0,921 [107]. M. Sobiecka et al. на выборке из 93 пациентов с впервые выявленными ИЗЛ (ИЛФ, ХГП, саркоидоз) разработали композитную шкалу оценки риска ЛГ по данным ЭхоКГ, включающую четыре параметра: возраст > 53 лет (3 балла), отношение TLC (total lung capacity, общая емкость легких)/DLCO $> 1,67$ (3 балла), дистанция 6МТХ $< 507,5$ м (2 балла) и SpO₂ в конце 6МТХ $< 93\%$ (2 балла). При сумме ≥ 6 баллов шкала предсказывала ЛГ с AUC 0,867 (95% CI 0,792–0,867), специфичностью 94% и положительной прогностической ценностью 90%. Шкала валидирована для неинвазивного скрининга, но требует подтверждения данными КПОС [108]. Глубокая нейронная сеть, объединяющая эхокардиографические данные, ВРКТ-изображения, уровни BNP и DLCO, достигает точности 87,5% (AUC 0,971) для выявления ЛГ при ИЛФ во внутренней валидации, однако требует дальнейшего проведения внешней валидации [109].

Таким образом, эхокардиографические признаки перегрузки правых камер в этих условиях выступают универсальными предикторами тяжелой ЛГ для всех форм ИЗЛ: композитный ЭхоКГ счет, включающий СДЛА, Sпп, RV FAS, отношение ПЖ/ЛЖ и индекс эксцентричности ЛЖ, одинаково хорошо предсказывал ДЛА_{ср} ≥ 35 мм рт. ст. независимо от этиологии (исключение из анализа подгрупп ИЛФ, ИЗЛ-СЗСТ или саркоидоза не изменяло AUC) [22]. При

этом точность неинвазивной диагностики ЛГ повышается при комбинировании нескольких методов: сочетание ЭхоКГ оценки СДЛА с данными ВРКТ (диаметр ЛА), DLCO, SpO₂ в покое и при нагрузке, а также уровнем BNP улучшает выявление ЛГ у пациентов с ИЛФ и саркоидозом [40].

1.4.3. Исследование функции внешнего дыхания

При ИЛФ ни один из объемных показателей, кроме DLCO, не коррелирует с предполагаемым СДЛА [34]. Ретроспективный анализ T. Handa et al. показал слабую отрицательную корреляцию между TLC% и ДЛАСр по ЭхоКГ (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,48–0,99; $p < 0,05$) [110]. S. D. Nathan et al. также не обнаружили связи между легочными объемами и ЛГ, но DLCO $\leq 30\%$ должно ассоциировалось с двукратным повышением распространенности ЛГ [32]. При сочетании DLCO $< 40\%$ должн. и потребности в кислородотерапии при SpO₂ в покое $< 88\%$, ЛГ выявляется с чувствительностью 65% и специфичностью 94,1% [3]. У пациентов с паренхиматозными заболеваниями легких, направленных на обследование по поводу одышки, R. H. Zou et al. установили, что DLCO $< 46\%$ должно обладает 100% чувствительностью и 73% специфичностью в отношении выявления ЛГ физического усилия по данным КПОС с нагрузочной пробой [111].

Предложена скрининговая формула для прогнозирования ДЛАСр по ФЖЕЛ % должн. и DLCO % должн. и значениям SpO₂ на воздухе, обладающая высокой отрицательной прогностической ценностью (96%), что позволяет надежно исключить ЛГ у пациентов с низким риском [112,113]. Предикторный индекс TLC/DLCO $> 1,67$ у пациентов с впервые выявленными ИЗЛ ассоциировалось с четырехкратным увеличением вероятности ЛГ по ЭхоКГ, отражая непропорциональное снижение DLCO относительно легочных объемов [108].

При саркоидозе у больных с ЛГ чаще выявляются рестриктивные изменения, снижение DLCO, гипоксемия и потребность в кислороде [61,110,114,115]; как и при склеродермии, непропорциональное снижение DLCO (падение $< 50\%$ без

фиброза, $< 30\%$ при IV стадии) указывает на ЛГ [60], отношение ФЖЕЛ/DLCO $> 1,6$ — маркер ЛГ, а тяжелая одышка ассоциирована с вероятностью ЛГ $> 50\%$ [116].

Показательно, что в работе S. Vax et al. ни один из спирометрических показателей не коррелировал с наличием тяжелой ЛГ, а степень фибротических изменений по ВРКТ была одинаковой у пациентов с нормальным, умеренно повышенным и значительно повышенным ДЛАср, а единственными функциональными параметрами, продемонстрировавшими ступенчатое ухудшение по мере нарастания ЛГ, оказались DLCO, коэффициент переноса СО (КСО), P_{aO_2} и альвеолярно-артериальный градиент [22]. Это подчеркивает ограниченную ценность спирометрии для скрининга ЛГ и большую значимость показателей газообмена.

1.4.4. 6-минутный тест ходьбы

Ограничение физической нагрузки, несоразмерное с вентиляционными и объемными нарушениями, и выраженная десатурация при нагрузке должны вызывать подозрение на развитие ЛГ, особенно у пациентов с ИЛФ [117,118]. Среди пациентов с ИЗЛ, обследованных перед трансплантацией легких (включая КПОС), группа с ЛГ отличалась от лиц без ЛГ меньшей дистанцией 6МТХ и более низким SpO_2 в 6МТХ [117]. С. J. Lettieri et al. показали, что у пациентов с ЛГ-ИЛФ дистанция и SpO_2 в конце теста были значимо ниже [3]. S. D. Nathan et al. установили, что снижение SpO_2 до $\leq 85\%$ при 6МТХ обладает 100% чувствительностью и 61,9% специфичностью в отношении выявления ЛГ [11].

У пациентов с саркоидозом и ЛГ дистанция 6МТХ значимо меньше, потребность в кислороде выше [119,120], десатурация в среднем 5% [121], средняя дистанция 305–320 м, одышка по Борг $4,0 \pm 2,3$ балла [121,122]; предложен интегральный показатель distance saturation product (дистанция $\times$ минимальная SpO_2), ассоциированный с ЛГ и пригодный для динамической оценки [58].

1.4.5. Лучевые методы диагностики

ВРКТ может быть первым методом, позволяющим заподозрить ЛГ, а характер паренхиматозных изменений помогает дифференцировать ее этиологию [123]. Несмотря на то, что данные о надежности КТ-признаков ЛГ у пациентов с легочным фиброзом ограничены [124,125], считается, что увеличение диаметра ЛА > 29 мм, расширение ПЖ и увеличение отношения диаметра ЛА к диаметру восходящей аорты указывают на ЛГ [126]. По данным согласительного документа PVRI, соотношение диаметра ЛА к диаметру восходящей аорты (РА:Ао) $>1,0$ обладает специфичностью 92% для выявления ДЛАСр > 20 мм рт. ст., причем этот показатель сохраняет информативность и у пациентов с ИЗЛ [127]. Вместе с тем Р. Ratanawatkul et al. в исследовании 75 пациентов с фибротическими ИЗЛ (ИЛФ, НСИП) и подозрением на ЛГ показали, что при пороге ДЛАСр ≥ 25 мм рт. ст. отношение РА:Ао $\geq 1,0$ демонстрирует высокую специфичность (90%), но крайне низкую чувствительность (33%); AUC для диаметра ЛА и отношения РА:Ао составила лишь 0,64 и 0,66 соответственно, что подтверждает ограниченную ценность этих показателей для скрининга ЛГ при ИЗЛ [128].

Перспективным направлением является количественная ВРКТ с применением искусственного интеллекта, позволяющая оценить объем фиброза, «матового стекла», эмфиземы и сосудистого русла (калибр, извитость, обрывистость дистальных ветвей), что преодолевает ограничения субъективной визуальной оценки [129]. Методы машинного обучения, использующие автоматическую сегментацию легочной артерии и камер сердца на ВРКТ с применением алгоритма случайного леса, позволяют выявлять ЛГ-ИЛФ с AUC 0,866, что превосходит традиционное отношение диаметров ЛА и аорты (AUC 0,793) [130].

ВРКТ дает дополнительную структурную информацию: позволяет выявить центральную компрессию или обструкцию легочных сосудов, вызванную медиастинальной лимфаденопатией или фиброзом, а также признаки ВОБЛ [61]. В согласительном документе PVRI магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца

рассматривается как «золотой стандарт» неинвазивной оценки морфологии и функции ПЖ, предоставляющий важную прогностическую информацию и облегчающий дифференциальную диагностику, в частности при подозрении на ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца или хроническую тромбоэмболическую ЛГ [127].

Пациенты с ВРКТ-признаками ЛГ имеют худший прогноз [71]. К числу КТ-находок, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом при ЛГ, эксперты PVRI относят перикардальный выпот, медиастинальную лимфаденопатию и рефлюкс контрастного вещества в печеночные вены [127]. У пациентов с ИЛФ отношение $(РА:Ао) > 1,0$ ассоциировано с повышенным риском смерти или трансплантации [131].

1.4.6. Биомаркеры легочной гипертензии

Определение натрийуретических пептидов (НУП) служит дополнительным методом диагностики и стратификации риска. Согласно рекомендациям ESC/ERS 2022 года, определение N-концевого про-мозгового натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) включено в мультипараметрическую стратификацию риска при ЛГ: на момент диагностики используется трехстратная модель, а при динамическом наблюдении — четырехстратная, в которой пороговые значения NT-proBNP наряду с ФК по ВОЗ и дистанцией 6MTX позволяют выделить категории низкого, промежуточно-низкого, промежуточно-высокого и высокого риска [26]. Повышенный уровень BNP в плазме крови ассоциирован со значительной ЛГ (ДЛАср > 35 мм рт. ст. по данным КПОС) у пациентов с легочными фиброзами различной этиологии со 100% чувствительностью и 89% специфичностью [132,133]. Уровни BNP и NT-proBNP коррелируют с гемодинамическими показателями, ФК по ВОЗ, дистанцией 6MTX и являются независимыми предикторами смерти [132–135]. В российском исследовании у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) показана значимая корреляция между СДЛА и концентрацией как NT-proBNP ($r = 0,67$;

$p = 0,05$), так и N-концевого про-мозгового натрийуретического пептида С-типа (NT-proCNP) ($r = 0,53$; $p < 0,05$), причем оба биомаркера обладают высокой диагностической ценностью для прогнозирования развития и тяжести ЛГ, а их повышенные уровни являются независимыми предикторами госпитальной летальности [136].

Напротив, концентрация BNP в пределах референсных значений ассоциирована с очень низкой вероятностью ЛГ и лучшим прогнозом [132,133]. Уровень NT-proBNP < 95 нг/л может с высокой вероятностью исключать ЛГ у пациентов с ИЗЛ на этапе диагностического обследования [137]. Следует учитывать, что на уровень BNP и NT-proBNP влияет функция почек, а при полностью компенсированной ЛГ значения могут оставаться нормальными [138]. Также перспективным биомаркером для диагностики ЛГ у пациентов с хроническими заболеваниями легких является NT-proCNP [139].

Было показано, что комбинация BNP с СДЛА (в цитируемой работе — СДПЖ) по ЭхоКГ обеспечивает более точное предсказание смертности, чем СДЛА (СДПЖ) в отдельности; при добавлении к BNP и DLCO такая комбинация позволяет не только выявлять ЛГ, но и стратифицировать риск [102]. С. U. Andersen et al. отмечают, что NT-proBNP может быть полезен для динамического наблюдения, поскольку его нарастание в процессе лечения ассоциировано с худшим прогнозом [140]. Однако у пациентов с впервые выявленными ИЗЛ диагностическая ценность NT-proBNP ограничена: в исследовании M. Sobieska et al. средний уровень NT-proBNP в группах с низкой и повышенной вероятностью ЛГ составил 58 и 151 пг/мл соответственно, и у большинства пациентов значения оставались в пределах нормы — на этапе первичной диагностики ИЗЛ NT-proBNP обладает лишь отрицательной прогностической ценностью [108].

Помимо НУП, в качестве потенциальных биомаркеров ЛГ исследуются молекулы, отражающие различные звенья патогенеза: дисфункцию эндотелия (среднерегиональный проадреномедуллин (mid-regional pro-adrenomedullin, MR-proADM), воспаление (галектин-3), окислительный стресс (F2-изопростаны,

окисленные липиды) и ремоделирование внеклеточного матрикса (матриксная металлопротеиназа 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2), тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 4 (tissue inhibitor of metalloproteinases-4, TIMP-4), тенасцин C) [141]. Их диагностическая и прогностическая ценность у пациентов с ИЗЛ требует дальнейшего изучения.

Согласно мультидисциплинарному Delphi-консенсусу, скрининг ЛГ у пациентов с ИЗЛ, и в частности с ИЛФ, следует проводить при наличии десатурации при 6МТХ, уменьшении дистанции 6МТХ, снижении DLCO, а также при повышении уровня НУП [12].

1.5. Прогностическое значение легочной гипертензии при интерстициальных заболеваниях легких

Развитие ЛГ служит независимым предиктором неблагоприятного исхода при всех формах ИЗЛ. В работе G. J. Keir et al. наличие ЛГ, подтвержденной при КПОС, ассоциировалось с трехкратным повышением риска смерти у пациентов с различными ИЗЛ (ОР 3,20; 95% ДИ 1,77–5,78; $p < 0,001$), тогда как изолированная TRV не обладала самостоятельной прогностической значимостью [100]. Эхокардиографические признаки правожелудочковой дисфункции также сопряжены с ростом летальности в когорте с диффузными паренхиматозными заболеваниями легких [142].

Согласно европейскому регистру COMPERA (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension), 3-летняя выживаемость пациентов с ЛГ на фоне ИИП составила 34% по сравнению с 68,6% при ИЛАГ [143]. Во французском национальном регистре HYPID (Hypertension Pulmonaire et Interstitial lung Diseases) (581 пациент с подтвержденной при КПОС ЛГ-ИЗЛ) медиана выживаемости без трансплантации легких достигала всего 17 месяцев; независимыми предикторами смерти или трансплантации в течение года были мужской пол, ФК III–IV по ВОЗ, дистанция в 6МТХ ≤ 228 м, ЛСС > 5 единиц Вуда и отсутствие ЛАГ-специфической терапии [144]. Именно поэтому ЛГ-ИЗЛ

рассматривается как одно из ключевых показаний к трансплантации легких согласно консенсусу Международного общества трансплантации сердца и легких [145]. В целом прогноз при фибротических ИИП, осложненных ЛГ, значительно хуже, чем при ИЛАГ [1,146].

ИЛФ является наиболее изученной в прогностическом плане моделью ЛГ среди ИЗЛ. Повышение ДЛАСр ассоциируется со снижением выживаемости вне зависимости от метода оценки [3,4,34,135,147–149]. Неблагоприятное влияние прослеживается уже при минимальном повышении давления: у кандидатов на трансплантацию оптимальным порогом для предсказания 5-летней выживаемости оказалось ДЛАСр > 17 мм рт. ст. [16], а М. Kimura et al. установили, что прогноз при ДЛАСр 21–25 мм рт. ст. практически не отличается от такового при ДЛАСр ≥ 25 мм рт. ст., и порог 20 мм рт. ст. является наилучшей дискриминационной точкой по смертности [150]. В многоцентровом исследовании, включавшем 127 пациентов с ИЗЛ, риск смерти достоверно возрастал уже при пограничном повышении ДЛАСр (ОР 2,776; $p < 0,001$), а 3-летняя выживаемость при пограничной, умеренной и тяжелой ЛГ составила 32%, 28% и 33% соответственно против 58% у пациентов без ЛГ ($p = 0,002$) [151].

По данным ЭхоКГ медиана выживаемости при СДЛА < 35 , 36–50 и > 50 мм рт. ст. составляла 4,8, 4,1 и 0,7 года соответственно [34]. Даже «мягкая» эхокардиографическая ЛГ (СДЛА 35–40 мм рт. ст.) сопровождается двукратным повышением риска смерти (ОР 2,12; 95% ДИ 1,42–3,15) и снижением систолической функции ПЖ [152]. Инвазивные данные подтверждают эту закономерность: при КПОС годовичная летальность среди больных с ЛГ достигала 28,0% против 5,5% у лиц без ЛГ ($p = 0,002$) [3]. Ключевым гемодинамическим предиктором служит ЛСС: его повышение остается независимым фактором общей выживаемости (ОР 1,28; $p = 0,013$) и сохранения функционального статуса даже при референсном ДЛАСр в покое [153]. В крупном европейском регистре eurIPFreg наличие ЛГ удваивало риск смерти (ОР 2,03; 95% ДИ 1,42–2,90), причем у пациентов с ФЖЕЛ $\geq 50\%$ долж. именно ЛГ становилась основным прогностическим фактором [38]. В проспективном анализе 78 пациентов с ИЛФ 5-

летняя выживаемость в группах с нормальным и повышенным ДЛАСр составила 62,2% и 16,7% соответственно, а DLCO оказался единственным параметром, позволявшим прогнозировать продолжительность жизни[4].

ЛГ при ИЛФ прогрессирует достаточно быстро: среднегодовой прирост ДЛАСр составляет 1,8 мм рт. ст. [1], а у пациентов, ожидающих трансплантацию, медианная скорость нарастания достигает 3,8 мм рт. ст./год [154], что свидетельствует об агрессивном течении сосудистого компонента на поздних стадиях. Дополнительными неблагоприятными факторами выступают снижение $DLCO < 46\%$ должн. (ОР смерти или трансплантации 11,6; $p = 0,027$) [111], замедленное восстановление ЧСС после 6МТХ, ассоциированное с СДЛА > 35 мм рт. ст. [148], а также повышенный риск обострений [1]. Наличие ЛГ увеличивает 90-дневную летальность после трансплантации одного легкого [155].

Сходные прогностические закономерности, хотя и с нозологической спецификой, наблюдаются при других ИЗЛ. При саркоидозе ЛГ резко ухудшает прогноз, являясь независимым фактором риска смерти [156,157]: прекапиллярная ЛГ повышает риск в 8,96 раза [156] и более чем в 10 раз (медиана выживаемости – 4,2 года) [114], причем ЛГ и IV стадия – независимые предикторы летальности [114]. По данным регистра ReSAPH (Registry of Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension), 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 83,7%, 70,6% и 58,5%, а $DLCO < 35\%$ должн. и $6MTX < 300$ – прогностические факторы [158], что подтверждено во французском регистре (IV ФК по ВОЗ, малая дистанция 6МТХ, снижение ФЖЕЛ, DLCO [122]). Дисфункция ПЖ также обладает мощной прогностической значимостью с ОШ 83,1 ($p = 0,017$) [159].

У больных системной склеродермией ЛГ остается одной из ведущих причин смерти. По данным регистра REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-term PАН Disease Management), 3-летняя выживаемость при впервые диагностированной ЛГ-СС составляет 51% против 74% при ИЛАГ. Кластерный анализ пациентов с ЛГ-СС показал, что наихудшая 3-летняя выживаемость (49,9%) характерна для фенотипа с обширным ИЗЛ, тогда как при изолированной ЛАГ она достигает 81,5% [160]. Для улучшения прогноза критически важно раннее выявление ЛГ; с этой целью

валидирован алгоритм DETECT (DETECTion of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis), включающий NT-proBNP, DLCO и телеангиэктазии [43], а также предложен скрининг на основе снижения DLCO < 60% должн. и повышения NT-proBNP > 210 пг/мл [161].

Независимо от нозологии, центральную роль в стратификации риска играют показатели дисфункции правого желудочка. Сочетание его дилатации и снижения TAPSE < 15 мм ассоциируется с резким ростом смертности при ИЗЛ вне связи с уровнем ДЛАСр [101]. Оценка продольной деформации ПЖ (Right Ventricular Longitudinal Strain, RVLS) методом спекл-трекинг эхокардиографии рассматривается экспертами PVRI как перспективный предиктор летальности, пригодный для динамического наблюдения [127]. Дополнительную прогностическую информацию предоставляют лучевые методы: текстурный анализ ВРКТ с количественной оценкой фиброза, «матового стекла» и сосудистого русла превосходит традиционные функциональные параметры в прогнозировании исходов, а получаемые паттерны служат независимыми предикторами выживаемости [129].

1.6. Особенности легочной гипертензии при отдельных формах интерстициальных заболеваний легких

1.6.1. Легочная гипертензия при идиопатическом легочном фиброзе

ИЛФ является наиболее изученной моделью ЛГ в группе ИЗЛ. Согласно российским федеральным и международным клиническим рекомендациям, медиана выживаемости после установления диагноза не превышает 2–3 лет, что подчеркивает прогностическую значимость коморбидных состояний, включая ЛГ [162,163]; индивидуальный прогноз вариабелен и зависит от темпов прогрессирования фиброза и развития осложнений, в том числе ЛГ [164]. Частота ЛГ, по данным КПОС, достигает 31,6% у кандидатов на трансплантацию [3], а по данным ЭхоКГ — до 84% на поздних стадиях [34]; при этом тяжесть ЛГ чаще

умеренная — у половины больных ДЛАСр составляет 25–30 мм рт. ст. и лишь около 10% развивают тяжелую ЛГ [145].

Клиническими предикторами ЛГ служат снижение ФЖЕЛ < 50% должного, DLCO < 45% должного, [71], потребность в кислородотерапии при SpO₂ покоя < 88% [3] и выраженная десатурация в 6МТХ [94]; связь толерантности к физической нагрузке с гемодинамическими показателями подтверждена в работе, где при СДЛА > 35 мм рт. ст. дистанция 6МТХ была значительно ниже (185 м против 304 м) при сопоставимых ФЖЕЛ и DLCO [133]. В проспективном исследовании G.Raghu et al. у пациентов с ИЛФ и легкой/умеренной рестрикцией (ФЖЕЛ > 50% должн.) ЛГ была выявлена в 14% случаев, а DLCO был непропорционально снижен [5]. Тот факт, что тяжесть ЛГ не зависит от объемных показателей и выраженности фиброза по ВРКТ, продемонстрирован S. Вах et al. [22] (см. также раздел 1.4.3), что подкрепляет концепцию независимого сосудистого ремоделирования, требующего прицельной эхокардиографической оценки правых отделов, даже при умеренных рестриктивных нарушениях.

Эхокардиографическими показателями, ассоциированными с ЛГ, являются увеличение СДЛА, расширение правых камер и снижение TAPSE. У пациентов с нетяжелым ИЛФ без гипоксемии в покое регистрируется снижение RVLS при нормальных TAPSE и пиковой систолической скорости движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана (S'), что указывает на раннюю, доклиническую систолическую дисфункцию ПЖ [165]. При сравнении пациентов с ИЛФ и ХГП у больных ИЛФ регистрируются достоверно более высокие значения СДЛА (50 (40–62) против 40 (33–50) мм рт. ст.; $p=0,010$) и более низкий индекс TAPSE/СДЛА (0,49 (0,34–0,63) против 0,59 (0,48–0,71); $p=0,005$) при сопоставимых абсолютных значениях TAPSE [166], что отражает бóльшую нагрузку на ПЖ. Точность ЭхоКГ при ИЗЛ ограничена [10,94]; на ранних стадиях ЛГ может выявляться только при физической нагрузке: у пациентов с ИЛФ без ЛГ в покое ДЛАСр при нагрузке возрастает с 21,7 до 45 мм рт. ст. с одновременным падением РаО₂ [71]. Дополнительную ценность представляет определение NT-proBNP, повышенный уровень которого коррелирует с гемодинамическими параметрами и

выживаемостью [133,135]. Прогностически неблагоприятным является повышение СДЛА > 50 мм рт. ст. (годовая выживаемость 45% против 83% при ≤ 50 мм рт. ст.) [71]; даже небольшой прирост ДЛА_{ср} (25–30 мм рт. ст.) ассоциирован с ухудшением функционального статуса и выживаемости [167]. Коморбидные состояния, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), оказывают независимое влияние на выживаемость при ИЛФ, ухудшая ее, и требуют активного выявления и коррекции [168,169].

Патогенетические особенности ЛГ при ИЛФ включают снижение плотности кровеносных сосудов в фиброзных участках вследствие апоптоза эндотелиальных клеток, тогда как в прилежащих зонах может наблюдаться aberrantный ангиогенез с пролиферацией эндотелиоцитов и образованием шунтов между альвеолярными капиллярами и легочными венами [81,170–173]. Уменьшение площади сосудистого русла обусловлено не только фиброзом, но и дисбалансом ангиогенных (VEGF) и ангиостатических (PEDF) факторов [170,171]. Гистопатологические изменения в артериолах варьируют от изолированного утолщения гладкомышечного слоя до полной облитерации сосуда; их выраженность нарастает параллельно прогрессированию фиброза [174]. Морфометрически диаметр просвета ветвей ЛА уменьшается в 1,5 раза, а толщина стенки возрастает в 2,9 раза за счет гипертрофии меди (в 2,2 раза) и утолщения интимы (в 4,1 раза); установлена прямая корреляция между СДЛА и долей интимы ($r=0,68$; $p<0,05$) [175].

Апоптоз эндотелиальных клеток провоцируется окислительным стрессом, а количество циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников при ИЛФ снижено [29,176]. Ключевую роль в ремоделировании сосудов и гипертрофии ПЖ играет эндотелиальная дисфункция со снижением продукции вазодилататоров и ингибиторов пролиферации ГМК сосудов (оксид азота, простациклин) и повышением секреции вазоконстрикторов (ЕТ-1, тромбоксан A_2 , ангиотензин II) [177–182]. Фиброзная ткань служит источником TGF- β , который способствует эндотелиально-мезенхимальному переходу и накоплению миофибробластов в

интиме [15]. В эксперименте показано, что факторы роста ГМК могут высвобождаться из апоптотических эндотелиальных клеток в фибротических областях, а медиаторы из окружающей фиброзной ткани способствуют пролиферации и гипертрофии ГМК сосудов [177,178]. Примечательно, что молекулы TGF- β , ангиотензин II, ET-1 и PDGF участвуют одновременно и в фиброгенезе, и в сосудистом ремоделировании [14,178,179,183].

Таким образом, ЛГ при ИЛФ представляет собой результат тесного взаимодействия независимого сосудистого ремоделирования, дисбаланса ангиогенных факторов и эндотелиальной дисфункции, что определяет необходимость комплексного мультидисциплинарного подхода к ее диагностике и мониторингу.

1.6.2. Легочная гипертензия при хроническом гиперчувствительном пневмоните

ЛГ является частым осложнением ХГП, как и других фибротических ИЗЛ [146]. В проспективном гемодинамическом исследовании 50 симптомных пациентов с ХГП, которым выполнялась КПОС, ЛГ была выявлена у 50% обследованных, из них у 44% – прекапиллярная ЛГ, причем ее тяжесть коррелировала со степенью фибротического поражения легких и сопровождалась значимым снижением толерантности к физической нагрузке [6].

В более поздних работах, применявших ЭхоКГ в качестве скринингового метода, частота ЛГ варьировала в зависимости от изучаемой популяции, однако во всех случаях подтверждена преимущественная связь ЛГ с фибротическим фенотипом заболевания. В польской когорте из 108 пациентов с впервые выявленным ХГП эхокардиографические признаки ЛГ (СДЛА > 36 мм рт. ст.) обнаружены у 43% пациентов, а повышение давления > 50 мм рт. ст. регистрировалось исключительно при фибротическом фенотипе [23]. В российском исследовании, включавшем 85 пациентов с ХГП, ЛГ была диагностирована у 48,2% обследованных; все они имели фибротический фенотип,

отличались более старшим возрастом, выраженной одышкой и более высоким отношением ФЖЕЛ/DLco [17]. Египетское исследование 60 пациентов с ХГП (преимущественно женщин, контактировавших с домашними птицами) показало частоту ЛГ 28,3% [41]. В крупном кросс-секционном исследовании, включавшем 90 пациентов (85% — фибротический фенотип), ЛГ с помощью ЭхоКГ и КПОС была верифицирована у 59% больных, причем более чем у половины из них зарегистрирован смешанный пре- и посткапиллярный гемодинамический паттерн, а снижение толерантности к нагрузке носило многофакторный характер и не ограничивалось вентиляционными нарушениями [7].

В проспективном гемодинамическом исследовании 50 пациентов с ХГП предикторами прекапиллярной ЛГ служили более низкие ФЖЕЛ ($50 \pm 17\%$ vs $69 \pm 22\%$ должн.; $p < 0,01$), DLCO ($37 \pm 12\%$ vs $47 \pm 14\%$ должн.; $p < 0,01$), P_aO_2 ($59,0$ vs $73,0$ мм рт. ст.; $p < 0,01$) и более низкая SpO_2 в конце 6MTX (SpO_2 $78 \pm 8\%$ vs $86 \pm 7\%$; $p < 0,01$) [6]. В российской когорте ($n = 85$) независимыми предикторами ЛГ были ВРКТ-признаки фиброза (ОШ 6,4; $p = 0,008$) и наличие ССР (ОШ 3,7; $p = 0,050$); к дополнительным факторами риска относились «барабанные палочки», повышение отношения ФЖЕЛ/DLCO, снижение дистанции 6MTX и SpO_2 в конце теста [17]. В египетской популяции ($n = 60$) наиболее сильными предикторами оказались фибротический паттерн по данным ВРКТ (ОШ 62,2; $p < 0,001$), непропорциональное снижение DLCO, гипоксемия (ОШ 49,2; $p < 0,001$) и потребность в кислородотерапии ($SpO_2 < 90\%$; скорректированное ОШ = 28; $p = 0,01$) [41]. Согласно федеральным клиническим рекомендациям Минздрава России 2025, всем пациентам с фГП рекомендуется ежегодное выполнение ЭхоКГ для своевременного выявления ЛГ [42].

1.6.3. Легочная гипертензия при интерстициальном заболевании легких, ассоциированном с перенесенной инфекцией COVID-19

Постковидные интерстициальные поражения легких представляют собой активно изучаемую область. Долгосрочные кардиопульмональные осложнения

COVID-19, включая интерстициальные изменения легких (ИИЛ) и ЛГ, признаны значимой проблемой здравоохранения [184]. Пациенты с тяжелым течением острой инфекции имеют более высокий риск стойких легочных последствий [185]. Для описания спектра изменений предложен термин «интерстициальные изменения легких, ассоциированные с перенесенной коронавирусной пневмонией» (ИИЛ-COVID-19), который не предвещает необратимость фиброза [186,187]. К факторам риска ИИЛ-COVID-19 относят длительность госпитализации, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), применение высокопоточной оксигенации, искусственной вентиляции легких и развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [188]; тяжесть изменений по ВРКТ коррелирует с выраженностью острого поражения [189]. При необратимом фиброзе единственным методом лечения может стать трансплантация легких [190]. На этом фоне закономерно возрастает риск формирования ЛГ, которая выступает одним из наиболее грозных осложнений постковидного периода.

ЛГ признается фактором, определяющим более высокую смертность в постковидном периоде [191], и сопровождается перегрузкой правых отделов сердца [192]. У пациентов с персистирующей одышкой и подозрением на легочно-сосудистую патологию после COVID-19 ЛГ по данным ЭхоКГ выявляется в 70% случаев [8]. Уже через 2–3 месяца после острой инфекции регистрируется повышение СДЛА и дилатация ПЖ, причем эти изменения коррелируют с тяжестью пневмонии по ВРКТ [24]. У большинства пациентов в течение 3–6 месяцев наблюдается положительная гемодинамическая динамика, однако примерно у 15% повышенное давление в ЛА сохраняется, что указывает на риск хронизации процесса [193].

Патогенез ЛГ при постковидном ИЗЛ многофакторен. Современные представления объединяют прямое вирусное повреждение эндотелия легочных сосудов и кардиомиоцитов, системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и тромбоваскулит, ведущие к ремоделированию легочного сосудистого русла [18]. Особое значение придается ET-1, который стимулирует как сосудистое ремоделирование, так и фиброгенез [194]. Снижение микроциркуляции в легких

более чем на 50%, персистирующее через 6 месяцев после острой фазы, служит предиктором последующего формирования необратимых изменений легочной паренхимы [19]. Тяжелая пневмония COVID-19, осложнившаяся тромбоэмболией легочной артерии, повышает риск развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, что требует особого внимания [195].

Динамика ИИЛ после COVID-19 остается дискуссионной. В исследовании UKILD (UK Interstitial Lung Disease) выраженность ИИЛ существенно не изменялась при повторной ВРКТ через 90 дней [196], тогда как другие работы демонстрируют постепенное разрешение паренхиматозных изменений в период от 3 до 12 месяцев [197,198]. Снижение DLCO — одно из наиболее частых функциональных последствий тяжелого COVID-19, которое может отражать как паренхиматозное, так и сосудистое повреждение, что затрудняет своевременную диагностику ЛГ [199]. Уже через 4 месяца DLCO снижен более чем у трети пациентов [200]; в крупном исследовании PHOSP-COVID (Post-Hospitalisation COVID-19 study) через 5,9 месяцев DLCO < 80% должн. регистрировался у 34,3% обследованных, причем степень нарушения коррелировала с тяжестью острого периода [201]. По данным исследования LUNG INJURY COVID-19 Study, через 12 месяцев стойкое снижение DLCO < 80% сохранялось у 42,4% пациентов, а тяжелое течение (КТ-4, т.е. объем поражения легочной паренхимы > 75% по данным компьютерной томографии) было ассоциировано с персистенцией структурных и функциональных нарушений [21]. Описаны случаи развития тяжелой ЛГ после COVID-19, в том числе после рецидивирующего течения с ОРДС, что подчеркивает необходимость целенаправленного мониторинга [202,203].

Таким образом, пациенты с персистирующими интерстициальными изменениями легких после COVID-19 составляют группу риска по развитию ЛГ и нуждаются в длительном структурированном наблюдении. Сведения о предикторах ЛГ и ее неинвазивной диагностике в данной популяции крайне ограничены и будут рассмотрены в настоящем исследовании.

1.7. Заключение и обоснование необходимости исследования

Несмотря на определенные успехи ЛАГ-специфической терапии, достигнутые ингаляционным трепростинилом, ограниченная эффективность и небезопасность других препаратов [204] подчеркивают, что ключевое значение в ведении пациентов с ЛГ-ИЗЛ приобретает ранняя диагностика, позволяющая своевременно стратифицировать риск и определить оптимальную тактику наблюдения. При этом ранняя диагностика ЛГ затруднена из-за неспецифичности клинической картины и ограничений неинвазивных методов. Наиболее изучена ЛГ при ИЛФ, саркоидозе и СС; в то же время для ХГП и, особенно, для постковидных ИЗЛ данные о предикторах и особенностях ЛГ практически отсутствуют. Популяция пациентов с ЛГ группы 3 крайне гетерогенна, включая различные заболевания легких и их стадии, что диктует необходимость тщательного фенотипирования для прогресса терапевтических исследований [13]. Несмотря на общие механизмы (гипоксия, фиброз, эндотелиальная дисфункция), предикторы ЛГ варьируют в зависимости от нозологии, однако их объединяет слабая корреляция со степенью рестрикции, что подтверждает гипотезу независимого сосудистого фенотипа у части пациентов с ИЗЛ.

В настоящее время не существует единого валидированного алгоритма скрининга ЛГ у пациентов с ИЗЛ, и ранняя диагностика полностью зависит от клинической настороженности лечащего врача [13]. Более того, согласно консенсусу PVRI 2022 года, выбор оптимальных неинвазивных конечных точек и предикторов для клинических исследований при ЛГ-ИЗЛ остается нерешенной задачей, что делает актуальным поиск надежных маркеров выявления ЛГ [205]. Настоящая работа посвящена пациентам с ИЗЛ и сосредоточена на трех ключевых нозологиях — идиопатическом легочном фиброзе, хроническом гиперчувствительном пневмоните и постковидных интерстициальных заболеваниях легких, — применительно к которым изучались особенности легочной гипертензии и ее неинвазивных предикторов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и общая характеристика пациентов

Работа выполнена в виде поперечного наблюдательного исследования, в которое последовательно включались пациенты с верифицированными ИЗЛ различной этиологии, госпитализированные в пульмонологическое отделение Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с марта 2022 по февраль 2024 г. Локальный этический комитет утвердил протокол настоящего исследования. Работа выполнялась с соблюдением положений Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты подписали информированное согласие, подтвердив добровольное участие в исследовании и разрешив обработку своих персональных сведений.

В исследование были включены три основные когорты пациентов:

1. Пациенты с идиопатическим легочным фиброзом — 121 человек.
2. Пациенты с хроническим гиперчувствительным пневмонитом фибротическим фенотипом — 159 человек
3. Пациенты с интерстициальными изменениями легких, ассоциированными с перенесенной коронавирусной пневмонией — 75 человек.

Критерии включения для всех когорт: возраст ≥ 18 лет, наличие подтвержденного интерстициального заболевания легких (по данным мультидисциплинарного консилиума), подписанное информированное согласие.

Критерии исключения для всех групп: активный инфекционный процесс, обострение основного заболевания менее чем за 4 недели до включения, наличие злокачественных новообразований в стадии активного лечения, тяжелая сопутствующая патология с ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев (декомпенсированный цирроз печени, терминальная почечная недостаточность и др.), отказ пациента от участия.

Все пациенты включались в исследование в стабильном состоянии, вне клинического обострения. Госпитализация в федеральный центр осуществлялась в плановом порядке: часть пациентов была направлена для верификации диагноза и уточнения тактики лечения, другая часть – для динамического наблюдения и контрольного инструментального обследования.

Верификация диагноза «ИЛФ» проводилась на мультидисциплинарном консилиуме с опорой на международные рекомендации и федеральные клинические рекомендации РФ. Ключевыми критериями являлись наличие типичного или вероятного паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) по данным ВРКТ органов грудной клетки и исключение альтернативных причин фиброза (системные заболевания соединительной ткани, гиперчувствительный пневмонит, пневмокониозы, саркоидоз, лекарственно-индуцированное поражение легких и др.).

Диагноз «фГП» устанавливался в соответствии с критериями международных и федеральных клинических рекомендаций РФ на основе документированного воздействия ингаляционного антигена, характерных клинико-рентгенологических признаков (паттерн фиброзирующего ИЗЛ с вовлечением верхних долей, мозаичной перфузией, «воздушных ловушек» на выдохе) и исключением альтернативных диагнозов ИЗЛ.

Диагноз «интерстициальные изменения легких, ассоциированные с перенесенной коронавирусной пневмонией (ИИЛ-COVID-19)» также выносился мультидисциплинарным консилиумом на основании документально подтвержденного в острую фазу эпизода COVID-19 (положительный ПЦР-тест или характерная КТ-картина), отсутствия признаков активной инфекции и выявления персистирующих интерстициальных изменений (тракционные бронхоэктазы, участки «матового стекла», зоны ретикулярных изменений) на ВРКТ на момент включения в исследование. У пациентов этой когорты исключались другие причины интерстициального поражения легких (ИЛФ, гиперчувствительный пневмонит, саркоидоз, ИЗЛ, ассоциированные с системными заболеваниями

соединительной ткани), как до острой фазы COVID-19 по данным анамнеза, так и на момент включения в исследование.

Всем пациентам после включения в исследование выполнялась ЭхоКГ с расчетом СДЛА. На основании величины СДЛА пациенты в каждой когорте были распределены следующим образом:

- Группа без легочной гипертензии (без ЛГ): СДЛА < 35 мм рт. ст.
- Группа с легочной гипертензией (ЛГ): СДЛА ≥ 35 мм рт. ст.
- Для анализа тяжелой ЛГ в когортах ИЛФ и фГП дополнительно выделялась подгруппа с СДЛА ≥ 60 мм рт. ст.

Выбор порога СДЛА ≥ 35 мм рт. ст. основан на действующих российских клинических рекомендациях по легочной гипертензии 2024 года, где данное значение соответствует «высокой вероятности» ЛГ, а также на данных проспективных исследований J. N. Huston et al., показавших, что даже «мягкая» ЛГ ассоциируется с двукратным повышением риска смерти [25,152]. Порог ≥ 60 мм рт. ст. использован для идентификации тяжелой, прогностически наиболее неблагоприятной ЛГ, согласно данным работ [22,206].

2.2. Методы исследования

Для каждого участника регистрировали основные демографические и антропометрические данные: учитывали пол, возраст, рост и массу тела. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах.

Оценивался статус курения: «никогда не курил», «курит в настоящее время», «курил ранее, сейчас не курит». Для курящих и куривших ранее вычислялся индекс курения (пачка-лет) как произведение среднего количества пачек сигарет в день на количество лет курения.

Выраженность одышки оценивали по шкале mMRC (Modified Medical Research Council), где 0 баллов соответствовало появлению одышки при значительной физической нагрузке, а 4 балла — при одевании или раздевании,

когда пациент не выходит из дома. Восприятие одышки пациентом оценивали по модифицированной шкале Borg в диапазоне от 0 до 10 баллов. Оценку проводили до и после 6-минутного теста ходьбы; пациентам предлагалось выбрать интенсивность одышки от 0 («нет одышки») до 10 («максимально возможная одышка»).

Коморбидный статус количественно оценивался с помощью индекса коморбидности Чарлсона. Расчет производился путем суммирования баллов, присвоенных каждому из 19 сопутствующих заболеваний (инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, деменция, ХОБЛ, заболевания соединительной ткани, язвенная болезнь, диабет без осложнений и с осложнениями, паралич, почечная недостаточность, злокачественные опухоли, метастазы, ВИЧ/СПИД и др.), с добавлением одного балла на каждую декаду жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (50 лет — +1 балл, 60 лет — +2 балла и т.д.). Анализировалось наличие сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых событий (ССС; в данном исследовании под СССР понимались острые жизнеугрожающие состояния, связанные с атеротромбозом, эмболией или гемодинамическими нарушениями: инфаркт миокарда, инсульт (ишемический и геморрагический), транзиторная ишемическая атака). Обязательно собирались данные о наличии в анамнезе хронической сердечной недостаточности (ХСН), тромбозэмболических осложнений (ТЭО), ожирения, сахарного диабета (СД), ГЭРБ.

Лабораторное обследование всех пациентов включало клинический и биохимический анализ крови: определение уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов с формулой, уровня С-реактивного белка (СРБ), мочевой кислоты, креатинина, глюкозы, печеночных ферментов.

Трансторакальная доплер-эхокардиография выполнялась всем пациентам на аппарате Philips EPIQ-7C (производство Philips Healthcare, США) с мультимодальным датчиком (1–5 МГц). Во время исследования пациент находился в положении на левом боку. Использовали следующие стандартные доступы:

апикальный (двух-, трех-, четырехкамерный), парастернальный (по длинной и короткой оси), субкостальный и супрастернальный.

Определение СДЛА проводилось с помощью непрерывноволновой доплерографии по скорости потока трикуспидальной регургитации у пациентов без гемодинамически значимого стеноза клапана легочной артерии и обструкции выводного тракта правого желудочка. Регистрировали максимальную скорость струи регургитации (TRV, м/с) и рассчитывали пиковый систолический градиент давления на трикуспидальном клапане (ПсГДтк) по упрощенному уравнению Бернулли: $\text{ПсГДтк (мм рт. ст.)} = 4 \times \text{TRV}^2$. СДЛА рассчитывали путем суммирования ПсГДтк и давления в правом предсердии (ДПП): $\text{СДЛА} = \text{ПсГДтк} + \text{ДПП}$.

ДПП определяли по диаметру нижней полой вены (НПВ) и степени ее коллабирования на вдохе. При диаметре НПВ $\leq 2,1$ см и спадении на форсированном вдохе $> 50\%$ ДПП принимали равным 3 мм рт.ст. (диапазон 0–5 мм рт.ст.); при диаметре НПВ $> 2,1$ см и спадении на форсированном вдохе $< 50\%$ (или $< 20\%$ при спокойном вдохе) — 15 мм рт.ст. (диапазон 10–20 мм рт.ст.). В промежуточных случаях использовали значение 8 мм рт.ст. (диапазон 5–10 мм рт.ст.). Дополнительные эхокардиографические параметры:

- TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, измеряемая в М-режиме из апикальной четырехкамерной позиции (норма > 17 мм).
- $S_{\text{ПП}}$ — планиметрически в конце систолы желудочков, норма ≤ 18 см².
- Средний базальный диаметр правого желудочка (БДПЖср) — оценивают из апикальной четырехкамерной позиции, у взрослых в покое составляет в норме от 2,5 до 4,1 см.
- Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) — методом дисков (Simpson) из апикальной двух- и четырехкамерной позиций.
- Индекс TAPSE/СДЛА — рассчитывался как отношение TAPSE (мм) к СДЛА (мм рт. ст.). Этот показатель отражает правожелудочково-артериальное сопряжение (ПЖ-ЛА сопряжение). Снижение индекса $< 0,55$ мм/мм рт. ст.

рассматривается как признак декомпенсации правого желудочка в условиях повышенной постнагрузки.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось на диагностической системе Quark PFT (COSMED S.R.L., Италия) в соответствии с международными и национальными рекомендациями. Протокол включал спирометрию, бодиплетизмографию и оценку диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO). При спирометрии определяли форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (модифицированный индекс Тиффно). При бодиплетизмографии измеряли общую емкость легких (ОЕЛ), функциональную остаточную емкость (ФОЕ) и остаточный объем (ООЛ); рестриктивный паттерн диагностировали при снижении ОЕЛ <80% от должного в сочетании с нормальным или повышенным отношением ОФВ₁/ФЖЕЛ. Диффузионную способность легких оценивали методом одиночного вдоха с коррекцией на гемоглобин; снижение DLCO расценивалось как патологическое при значениях <80% от должного. Все показатели регистрировали в абсолютных величинах, но для анализа использовали процентные значения от должных норм.

Рентгенологическая диагностика проводилась всем пациентам в виде компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК).

- Острый период COVID-19 (ретроспективная оценка). Объем поражения легочной паренхимы на момент острой коронавирусной пневмонии оценивался по данным КТ ОГК, выполненной в стационаре первичной госпитализации. Использовалось стадирование: КТ-1 (<25% объема легких), КТ-2 (25–50%), КТ-3 (51–75%), КТ-4 (>75%). Данная информация была доступна из медицинской документации.

- КТ ОГК на момент включения в исследование (для всех когорт). Всем пациентам выполнялась высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ) на спиральном томографе Aquilion TSX-101A (Toshiba Medical Systems, Япония) с параметрами: толщина среза — 1 мм, реконструкция с высоким пространственным разрешением (аппаратный алгоритм «кость»), шаг (pitch) — 1,5, напряжение

трубки — 120 кВ, сила тока — 150–200 мА. Сканирование проводилось на вдохе с задержкой дыхания. Оценивались следующие характеристики:

➤ Паттерн поражения (типичная ОИП, вероятная ОИП, неопределенный/альтернативный паттерн, мозаичная плотность, ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы, «матовое стекло», локализация изменений и прочее – для постановки диагноза).

➤ Объем поражения легочной паренхимы (суммарно для всех зон интерстициальных изменений: ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы, зоны «матового стекла», сотовое легких) оценивался врачом-рентгенологом вручную без использования автоматизированных систем количественной оценки. Оценка проводилась полуколичественно в процентах от общего объема легкого с использованием трехмерной реконструкции в качестве визуального ориентира и визуальной шкалы.

Проводился тест с 6-минутной ходьбой (6MTX) в соответствии с рекомендациями ATS 2002 года. Пациентам предлагалось в течение 6 минут проходить максимально возможное расстояние по ровному, прямому коридору длиной 30 м. Перед тестом и сразу после его завершения регистрировались: частота сердечных сокращений и артериальное давление, SpO_2 с помощью пульсоксиметра Onyx 9500 (Nonin Medical Inc., США), выраженность одышки по модифицированной шкале Borg (0–10 баллов) и общая пройденная дистанция (в метрах). Десатурацией считали снижение SpO_2 по сравнению с исходным значением более чем на 4% в любой момент теста либо достижение SpO_2 значения менее 90% при стабильной исходной сатурации $\geq 94\%$. Количественно уровень десатурации (%) рассчитывался как разница между SpO_2 в покое (после 5-минутного отдыха сидя) и минимальным SpO_2 , зафиксированным во время теста или сразу после его окончания.

Тест прекращался досрочно при появлении тяжелой одышки ($Borg \geq 8$ баллов), снижении $SpO_2 < 85\%$ (при исходном $\geq 94\%$) или при развитии стенокардии, аритмии, головокружения, выраженной артериальной гипотензии.

Также регистрировалась потребность в ДКТ на момент госпитализации, а также длительность применения кислорода в годах (с момента первого назначения до дня включения в исследование). ДКТ назначалась при $PaO_2 \leq 55$ мм рт. ст. или $SpO_2 \leq 88\%$ в покое, либо при десатурации $<88\%$ при нагрузке (6МТХ) с клиническими проявлениями.

2.3. Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics версия 22.0 (лицензия 20160413-1) – для когорты ИИЛ-COVID-19 – и среды RStudio (версия 2026.01.1+403) для когорт ИЛФ и фГП.

Проверка распределения. Распределение количественных переменных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка (при $n < 50$) и критерия Колмогорова-Смирнова (при $n \geq 50$). Поскольку распределение всех анализируемых показателей (возраст, ИМТ, функциональные параметры, СДЛА и др.) в исследованных группах отличалось от нормального ($p < 0,05$), данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1-Q_3). Категориальные переменные описывались абсолютными частотами и процентами (n (%)).

Сравнение групп. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовали критерий Манна-Уитни (U-тест). Для сравнения трех и более групп применяли непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (H-тест). Сравнение категориальных переменных проводилось с помощью точного критерия Фишера (для таблиц 2×2) или критерия χ^2 Пирсона (для таблиц большего размера) с поправкой Йейтса на непрерывность при необходимости.

Корреляционный анализ. Для оценки силы и направления связи между количественными переменными вычислялся ранговый коэффициент корреляции

Спирмена (r). Силу корреляции интерпретировали как: слабая — $|r| < 0,3$; умеренная — $0,3 \leq |r| < 0,7$; сильная — $|r| \geq 0,7$.

Регрессионный анализ. С целью выявления предикторов легочной гипертензии использовались:

- Однофакторный логистический регрессионный анализ для бинарной переменной (наличие ЛГ: СДЛА ≥ 35 мм рт. ст. или тяжелой ЛГ: СДЛА ≥ 60 мм рт. ст.). Результаты представлены как ОШ с 95% ДИ).

- Однофакторный линейный регрессионный анализ для непрерывной переменной (СДЛА в мм рт. ст.) с коэффициентом регрессии β (95% ДИ).

- Многофакторный регрессионный анализ (логистический или линейный). В исходные многофакторные модели включались переменные, показавшие достоверную связь с исходом в однофакторном анализе, а также клинически значимые демографические показатели. Окончательный отбор предикторов осуществляли методом пошагового исключения (backward stepwise, пошаговый отбор) на основе критерия AIC (Akaike Information Criterion) – из модели последовательно удаляли переменные, наименее улучшающие информационный критерий, до достижения минимального AIC. Такой подход позволил получить наиболее информативную модель при ограниченном числе событий и избежать переобучения. Для количественных переменных в отдельных моделях проводилось преобразование в бинарные на основе клинически значимых порогов (определенных по ROC-анализу).

ROC-анализ. Диагностическая ценность количественных показателей для выявления ЛГ и тяжелой ЛГ оценивалась с помощью построения ROC-кривых. Рассчитывались: площадь под ROC-кривой (AUC) с 95% ДИ, чувствительность (Se), специфичность (Sp). Оптимальная точка отсечения определялась по максимуму индекса Юдена (Youden's index = Se + Sp – 1).

Уровень значимости (p) для всех тестов принимался $< 0,05$. Все p -значения являются двусторонними.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-функциональная и эхокардиографическая характеристика пациентов с идиопатическим легочным фиброзом в зависимости от наличия и тяжести легочной гипертензии

В исследование включен 121 пациент с ИЛФ. Медиана возраста составила 69 лет (64; 74). В зависимости от величины СДЛА все пациенты были разделены на две группы: без ЛГ – СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 35) и с ЛГ – СДЛА ≥ 5 мм рт. ст. (n = 86). Для более детальной оценки тяжести ЛГ дополнительно проведен трехкатегориальный анализ: без ЛГ (СДЛА < 35, n = 35), с умеренной ЛГ (СДЛА 35–59 мм рт. ст., n = 59) и с тяжелой ЛГ (СДЛА ≥ 60 мм рт. ст., n = 27).

Результаты бинарного сравнения (без ЛГ и с ЛГ) основных характеристик пациентов (демографические, анамнестические данные и коморбидные заболевания) представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика пациентов с ИЛФ в зависимости от ЛГ: демографические, анамнестические данные и коморбидные заболевания

Показатель	Группа без ЛГ (n = 35)	Группа с ЛГ (n = 86)	p
Возраст, лет	68 (63–73)	70 (64–74)	0,373
Мужчины, n (%)	20 (57%)	54 (63%)	0,563
ИМТ, кг/м ²	28,08 (23,88–32,47)	27,01 (23,44–30,82)	0,402
Длительность госпитализации, дни	9 (7–14)	10 (8–14)	0,070
Время до постановки диагноза, годы	2 (1–3)	2 (1–5)	0,300
Курение:			0,105
Курил ранее, n (%)	16 (46%)	43 (50%)	
Продолжает курить, n (%)	2 (5.7%)	6 (7.0%)	
Никогда не курил, n (%)	13 (37%)	36 (42%)	
Неизвестно, n (%)	4 (11%)	1 (1.2%)	0,731
Индекс курения, пачка/лет	38,50 (17,88-50,00)	38,00 (20,00-47,50)	
Одышка, n (%)	35 (100%)	86 (100%)	1,000

Продолжение Таблицы 1

Показатель	Группа без ЛГ (n = 35)	Группа с ЛГ (n = 86)	p
Кашель, n (%)	27 (77%)	73 (85%)	0,308
Кашель с мокротой, n (%)	11 (31%)	44 (52%)	0,042*
«Барабанные палочки» и «часовые стекла», n (%)	9 (26%)	14 (16%)	0.242
Крепитация при аускультации, n (%)	35 (100%)	84 (99%)	>0.999
Индекс коморбидности Чарлсона, балл	4 (3–5)	5 (4–7)	0,027*
Ожирение, n (%)	11 (31%)	24 (28%)	0,698
ССЗ, n (%)	35 (100%)	86 (100%)	1,000
ССС, n (%)	9 (26%)	51 (59%)	<0,001*
ХСН, n (%)	8 (23%)	47 (55%)	0,001*
СД, n (%)	4 (11%)	24 (28%)	0,051
ГЭРБ, n (%)	7 (20%)	19 (22%)	0,799
ТЭО в анамнезе, n (%)	2 (5,7%)	8 (9,3%)	0,722
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Результаты трехкатегориального анализа приведены в Таблице А.1.

При бинарном сравнении группы не различались по возрасту ($p = 0,373$), полу ($p = 0,563$), ИМТ ($p = 0,402$), длительности госпитализации ($p = 0,070$) и времени от манифестации заболевания до постановки диагноза ($p = 0,300$). Статус курения был сопоставим ($p = 0,105$), индекс курения также не различался ($p = 0,731$). Аналогичные результаты получены и при трехкатегориальном делении ($p > 0,05$ для всех перечисленных параметров). Отмечена тенденция к более низкому ИМТ в группе с тяжелой ЛГ (25,18 кг/м² против 28,08 в группе без ЛГ и 28,08 в группе с умеренной ЛГ), однако она не достигла уровня значимости ($p = 0,086$).

Одышка присутствовала у всех пациентов (100%). Кашель одинаково часто встречался во всех группах (77–85%, $p = 0,308$ для бинарного сравнения). Продуктивный кашель значимо чаще наблюдался у пациентов с ЛГ при бинарном анализе (52% против 31%, $p = 0,042$); при трехкатегориальном делении различия утратили значимость ($p = 0,127$), что может быть связано с небольшой

численностью подгруппы с тяжелой ЛГ. Частота «барабанных палочек» и крепитации не различалась.

Индекс коморбидности Чарлсона был значимо выше в группе с ЛГ (5 [4;7] против 4 [3;5], $p = 0,027$); при трехкатегориальном делении наблюдалась четкая тенденция к увеличению индекса с ростом СДЛА ($p = 0,085$). Частота ожирения не различалась ($p = 0,698$). Все пациенты в обеих группах имели как минимум одно ССЗ. ССЗ достоверно чаще регистрировались в группе с ЛГ (59% против 26%, $p < 0,001$), причем в трехкатегориальном анализе их частота закономерно возрастала: 26% $\rightarrow$ 53% $\rightarrow$ 74% ($p < 0,001$). ХСН также была значимо более распространена в группе с ЛГ (55% против 23%, $p = 0,001$) и нарастала по мере тяжести ЛГ (23% $\rightarrow$ 47% $\rightarrow$ 70%, $p < 0,001$). СД чаще встречался у пациентов с ЛГ (28% против 11%, $p = 0,051$ – на границе значимости). Частота ГЭРБ и ТЭО в анамнезе не различалась.

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия ЛГ – показателей физической толерантности, основных инструментальных методов диагностики, а также потребности пациентов в ДКТ представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика пациентов с ИЛФ в зависимости от ЛГ: физическая толерантность, инструментальные методы исследования и ДКТ

Показатель	Группа без ЛГ (n = 35)	Группа с ЛГ (n = 86)	p
mMRC, балл:			0,022*
1	0	1 (1,2%)	
2	11 (31%)	14 (16%)	
3	21 (60%)	45 (52%)	
4	3 (8,6%)	26 (30%)	
Шкала Borg до 6МТХ, балл	2 (0–4)	2 (0–4)	0,946
Шкала Borg после 6МТХ, балл	5 (5–8)	5 (4–8)	0,821
SpO ₂ в покое, %	94 (92–96)	92 (89–95)	0,102
SpO ₂ после 6МТХ, %	88 (85–90)	82,5 (78–88)	0,001*
Десатурация в 6МТХ, %	7 (4–9)	10 (6–13)	0,002*
Дистанция 6МТХ, м	280 (210–360)	240 (92–355)	0,107
СДЛА, мм рт. ст.	32 (30–33)	51,5 (46–60)	<0,001*
S _{ПП} , см ²	13,5 (12,0–14,0)	17,0 (15,0–19,5)	<0,001*

Продолжение Таблицы 2

Показатель	Группа без ЛГ (n = 35)	Группа с ЛГ (n = 86)	p
ТАРСЕ, мм	23 (22–25)	23 (21–25)	0,941
ФВ, %	62 (61–63)	61 (60–62)	0,016*
БДПЖср, см	3,75 (3,45–3,90)	4,00 (3,80–4,30)	<0,001*
ТАРСЕ/СДЛА	0,697 (0,636–0,759)	0,438 (0,364–0,511)	<0,001*
ФЖЕЛ, % должн.	80 (62–86)	75 (56–89)	0,818
ОФВ ₁ , % должн.	78 (66–92)	80 (60–93)	0,683
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	85,0 (78,7–88,2)	81,4 (75,8–88,1)	0,478
ООЛ, % должн.	50 (39–64)	49 (40–63)	0,607
ФОЕ, % должн.	68 (49–78)	59 (49–78)	0,833
ОЕЛ, % должн.	63,5 (55,0–73,3)	65,5 (51,0–74,0)	0,879
DLCO, % должн.	45,0 (33,0–54,0)	38,5 (27,0–49,5)	0,086
Объем поражения ЛП, % по ВРКТ ОГК	50 (35–70)	55 (30–80)	0,477
Потребность в ДКТ на момент госпитализации, n (%)	24 (71%)	73 (87%)	0,036*
Продолжительность ДКТ, годы:			0,806
Менее 1 года	24 (86%)	59 (77%)	
1	1 (3,6%)	6 (7,8%)	
2	2 (7,1%)	9 (12%)	
3	0	1 (1,3%)	
4	1 (3,6%)	1 (1,3%)	
6	0	1 (1,3%)	
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Выраженность одышки по шкале mMRC была выше в группе с ЛГ (p = 0,022). При трехкатегориальном делении различия также сохранялись (p = 0,049); в группе с тяжелой ЛГ доля пациентов с mMRC 4 балла составила 41% против 8,6% в группе без ЛГ. Оценка по шкале Borg до и 6МТХ статистически не различалась.

SrO₂ в покое была ниже в группе с ЛГ, но различия не достигли значимости (p = 0,102). Однако после физической нагрузки SrO₂ оказалась значимо ниже в группе с ЛГ (82,5% против 88%, p = 0,001), а абсолютная десатурация – больше (10% против 7%, p = 0,002). При трехкатегориальном анализе эти различия

сохранялись ($p = 0,004$ и $p = 0,002$), причем наиболее выраженные изменения наблюдались в группе с тяжелой ЛГ (десатурация 12% и SpO_2 после нагрузки 80%). Дистанция 6МТХ была меньше в группах с ЛГ, однако статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,107$ и $p = 0,256$).

Уровень СДЛА ожидаемо возрастал от группы к группе ($p < 0,001$). Спп была значимо больше в группе с ЛГ ($17,0 \text{ см}^2$ против $13,5 \text{ см}^2$, $p < 0,001$) и прогрессивно увеличивалась при трехкатегориальном делении ($13,5 \rightarrow 16,0 \rightarrow 19,5 \text{ см}^2$, $p < 0,001$). БДПЖср также был больше в группе с ЛГ ($4,00 \text{ см}$ против $3,75 \text{ см}$, $p < 0,001$) и нарастал с тяжестью ЛГ ($3,75 \rightarrow 3,90 \rightarrow 4,15 \text{ см}$, $p < 0,001$).

Индекс TAPSE/СДЛА, отражающий правожелудочково-артериальное сопряжение, был значимо ниже в группе с ЛГ ($0,438$ против $0,697$, $p < 0,001$) и закономерно снижался по мере увеличения СДЛА ($0,697 \rightarrow 0,477 \rightarrow 0,317$, $p < 0,001$), при этом значение TAPSE не различалось между группами ($p = 0,941$).

Фракция выброса ЛЖ при бинарном сравнении оказалась ниже в группе с ЛГ (61% против 62%, $p = 0,016$). При трехкатегориальном анализе различия по ФВ утратили статистическую значимость ($p = 0,053$).

При анализе данных ФВД – объемные показатели (ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОЕЛ, ООЛ) не различались между группами ($p > 0,05$). Статистически значимое различие получено только для абсолютной величины DLCO. При бинарном сравнении DLCO в процентах от должного демонстрировало лишь тенденцию к снижению (38,5% против 45,0%, $p = 0,086$). При трехкатегориальном анализе различия по DLCO не достигли значимости ($p = 0,097$), однако прослеживалась тенденция к снижению с ростом СДЛА.

Объем поражения легочной паренхимы на момент наблюдения не различался между группами ($p = 0,477$ и $p = 0,108$). Отмечена тенденция к большему объему поражения в группе с тяжелой ЛГ (65% против 50% в группе без ЛГ), однако она не достигла статистической значимости.

Потребность в ДКТ была выше в группе с ЛГ (87% против 71%, $p = 0,036$). При трехкатегориальном анализе продолжительность ДКТ различалась значимо (p

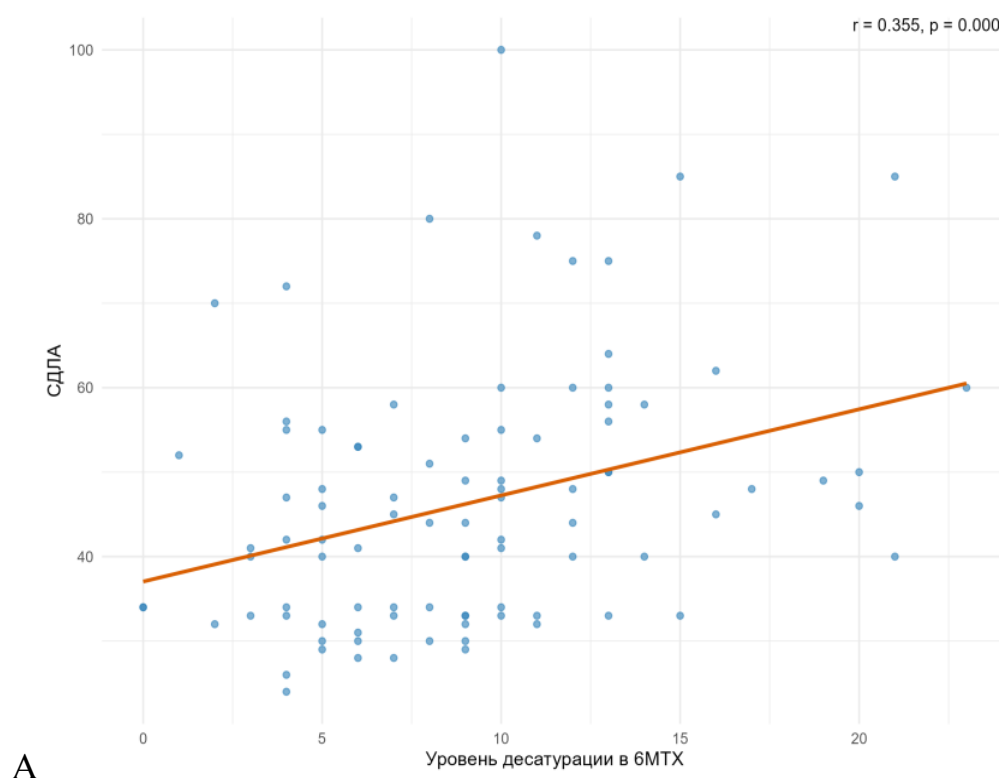
= 0,027): в группе с тяжелой ЛГ доля пациентов, нуждающихся в ДКТ более 1 года, составила 46% против 14% в группе без ЛГ.

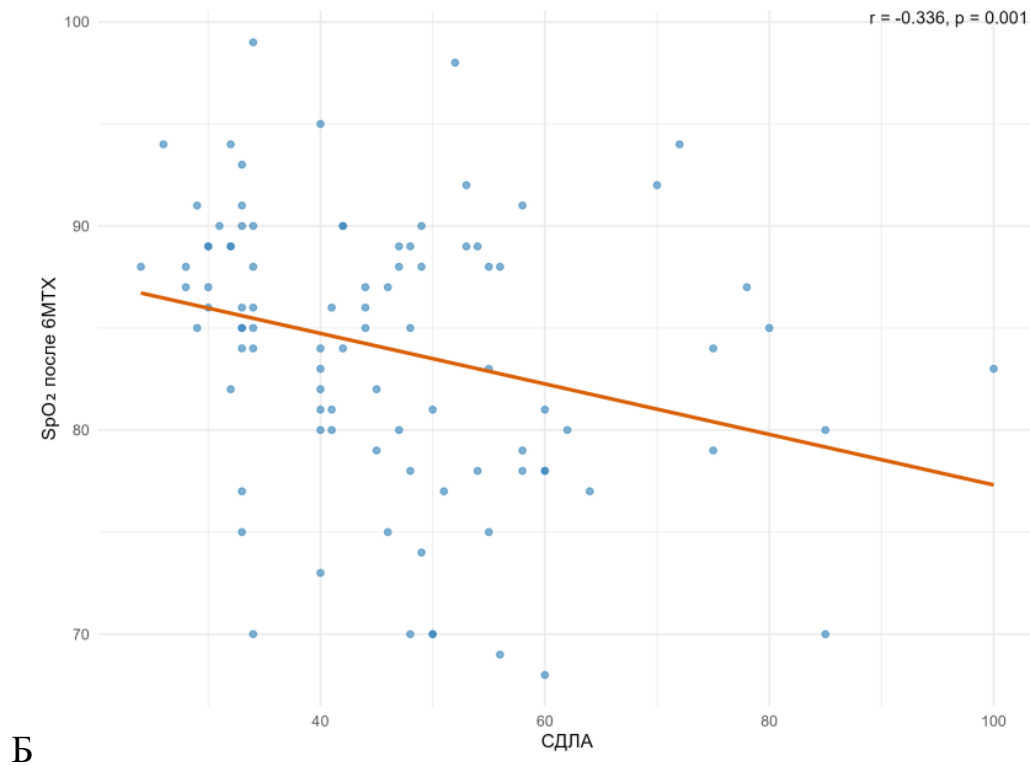
При оценке взаимосвязей между параметрами (Рисунок 1, панели А-В) выявлены следующие статистически значимые корреляции:

- СДЛА положительно коррелировало с Sпп ($r = 0,491$, $p = 0,019$) и с уровнем десатурации в 6МТХ ($r = 0,355$, $p < 0,001$) (Рисунок 1А), а также отрицательно – с SpO₂ после 6МТХ ($r = -0,336$, $p = 0,001$) (Рисунок 1Б).

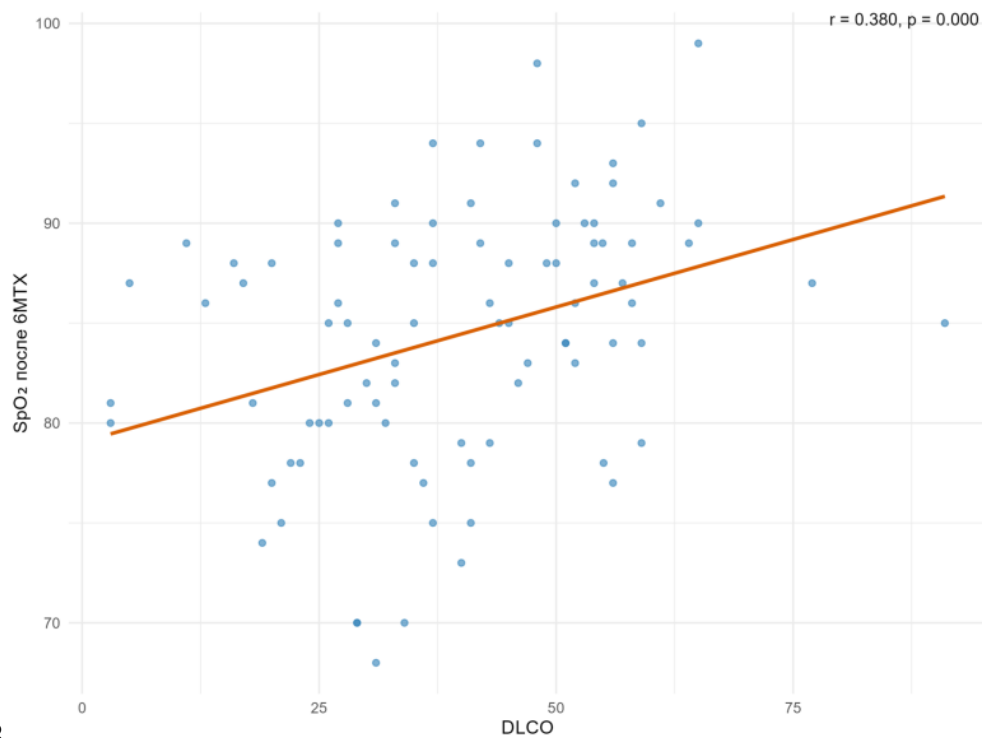
- DLCO (%от должного) положительно коррелировало с SpO₂ после 6МТХ ($r=0,380$, $p<0,001$) (Рисунок 1В).

СДЛА не показало значимых корреляций с объемными показателями ФВД (ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОЕЛ, ООЛ).





Б



В

Рисунок 1 – Корреляционные взаимосвязи между эхокардиографическими, функциональными и диффузионными показателями у пациентов с ИЛФ. А– Корреляция между СДЛА и уровнем десатурации в 6MTX; Б – Корреляция между СДЛА и SpO_2 после 6MTX; В – Корреляция между DLCO (% должн.) и SpO_2 после 6MTX

Проведен ROC-анализ для выявления ЛГ (СДЛА ≥ 35 мм рт. ст.) и тяжелой ЛГ (СДЛА ≥ 60 мм рт. ст.). Результаты представлены на Рисунке 2 (А-Г).

Выявление ЛГ (СДЛА ≥ 35 мм рт. ст.):

- Уровень десатурации в 6МТХ продемонстрировал умеренную дискриминационную способность ($AUC = 0,693$; $p < 0,001$). Оптимальная точка отсечения $> 9\%$ обеспечила чувствительность $54,8\%$ и специфичность $80,6\%$ (Рисунок 2А).

- SpO_2 после 6МТХ показала $AUC = 0,703$ ($p < 0,001$). Порог $< 84\%$ дал чувствительность $54,8\%$ и специфичность $87,1\%$ (Рисунок 2В).

Выявления тяжелой ЛГ (СДЛА ≥ 60 мм рт. ст.):

- Уровень десатурации в 6МТХ продемонстрировал наилучший баланс характеристик: $AUC = 0,721$ ($p = 0,005$), чувствительность $80,0\%$ и специфичность $64,1\%$ при пороге $> 9\%$. (Рисунок 2Б).

- SpO_2 после 6МТХ показала пограничную дискриминацию: $AUC = 0,660$ ($p = 0,045$), чувствительность $73,3\%$, специфичность $59,0\%$ при пороге $< 84\%$. (Рисунок 2Г).

Таким образом, для выявления любой ЛГ наиболее специфичным маркером является SpO_2 после 6МТХ ($< 84\%$, специфичность $87,1\%$), а для выявления тяжелой ЛГ – десатурация в 6МТХ $> 9\%$ (чувствительность 80% , специфичность $64,1\%$).

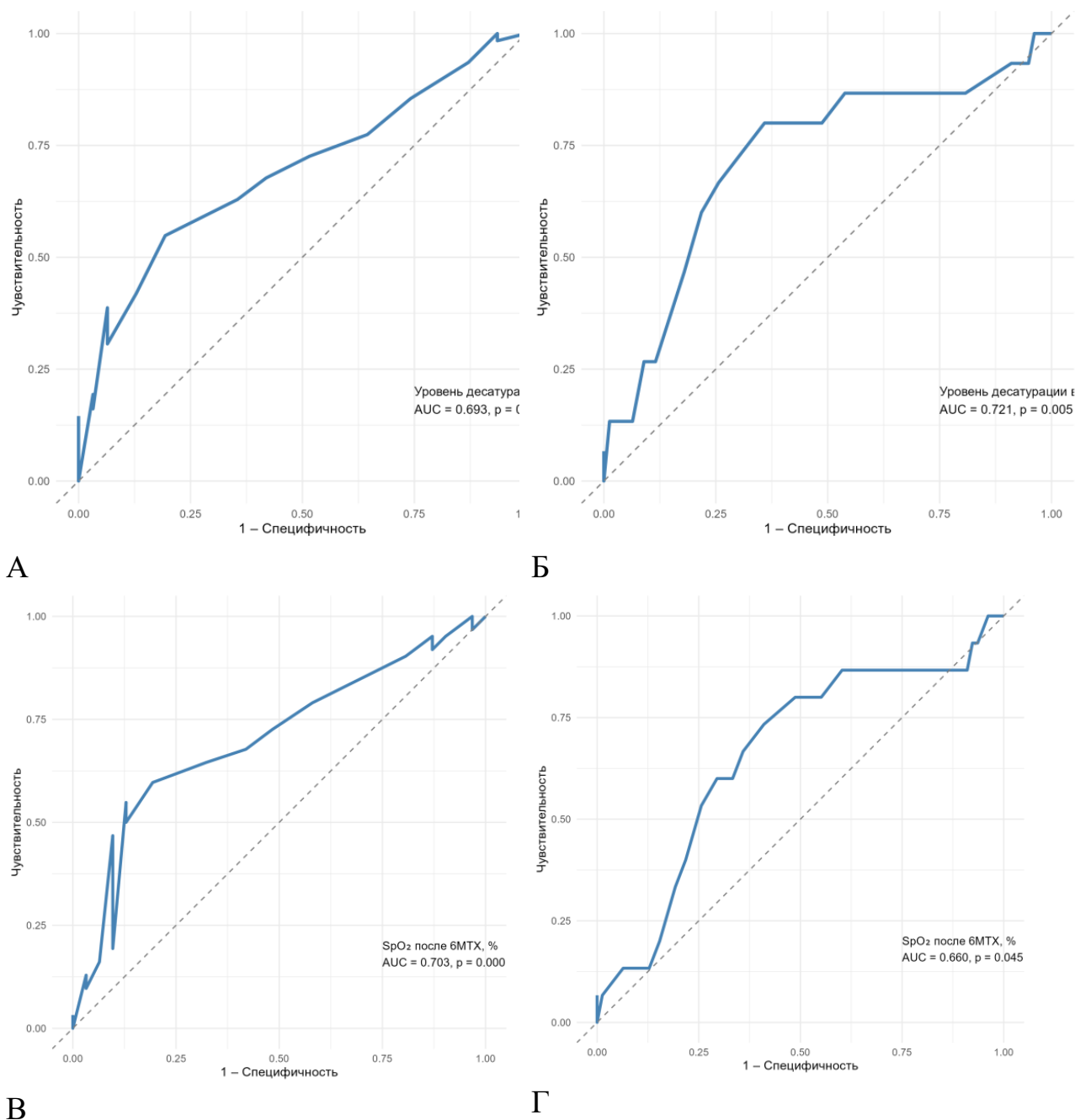


Рисунок 2 – ROC-кривые для оценки диагностической ценности уровня десатурации в 6MTX и SpO₂ после 6MTX у пациентов с ИЛФ. А – диагностическая ценность уровня десатурации (выявление ЛГ); Б – диагностическая ценность уровня десатурации (выявление тяжелой ЛГ); В – диагностическая ценность SpO₂ после 6MTX (выявление ЛГ); Г – диагностическая ценность SpO₂ после 6MTX (выявление тяжелой ЛГ)

Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа представлены в Таблице 3. Референтной категорией для бинарных предикторов являлось отсутствие признака.

Таблица 3 – Однофакторный логистический регрессионный анализ для выявления ЛГ и тяжелой ЛГ

Предиктор	Однофакторный логистический регрессионный анализ (выявление ЛГ)		Однофакторный логистический регрессионный анализ (выявление тяжелой ЛГ)	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Наличие ССС	4,202 (1,816–10,526)	0,001*	3,861 (1,545–10,638)	0,006*
Наличие ХСН	4,065 (1,721–10,526)	0,002*	3,831 (1,563–10,101)	0,005*
Десатурация в 6МТХ (%)	1.192 (1.07–1.351)	0.003*	1.163 (1.04–1.313)	0.010*
SpO ₂ после 6МТХ	0.890 (0.817–0.959)	0.004*	0.929 (0.855–1.007)	0.077
mMRC	2.103 (1.171–3.938)	0.015*	1.995 (1.046–3.991)	0.042*
Индекс Чарлсона, балл	1.289 (1.055–1.616)	0.019*	1.014 (0.830–1.227)	0.886
ФВ ЛЖ, %	0.832 (0.691–0.952)	0.026*	0.971 (0.905–1.049)	0.414
Возраст, лет	1.017 (0.974–1.063)	0.431	0.983 (0.938–1.031)	0.465
Объем поражения ЛП на ВРКТ ОГК, %	1.007 (0.989–1.026)	0.464	1.026 (1.003–1.053)	0.032*
ДКТ, продолжительность, годы	1.195 (0.77–2.153)	0.482	1.849 (1.209–3.024)	0.008*
Мужской пол	1.266 (0.564–2.813)	0.564	0.903 (0.379–2.205)	0.819
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

Для выявления ЛГ (СДЛА ≥ 35) статистически значимыми предикторами были:

- наличие ССС в анамнезе (ОШ = 4,202; p = 0,001);
- наличие ХСН в анамнезе (ОШ = 4,065; p = 0,002);
- уровень десатурации в 6МТХ (ОШ = 1,192 на 1%; p = 0,003);
- SpO₂ после 6МТХ (ОШ = 0,890 на 1%; p = 0,004);
- mMRC (ОШ = 2,103 на 1 балл; p = 0,015);

- индекс Чарлсона (ОШ = 1,289 на 1 балл; $p = 0,019$);
- ФВ ЛЖ (ОШ = 0,832 на 1%; $p = 0,026$).

Для выявления тяжелой ЛГ (СДЛА ≥ 60) статистически значимыми были:

- наличие ССС в анамнезе (ОШ = 3,861; $p = 0,006$);
- наличие ХСН в анамнезе (ОШ = 3,831; $p = 0,005$);
- десатурация в 6МТХ (ОШ = 1,163 на 1%; $p = 0,010$);
- mMRC (ОШ = 1,995 на 1 балл; $p = 0,042$);
- объем поражения легких по ВРКТ (ОШ = 1,026 на 1%; $p = 0,032$);
- продолжительность ДКТ (ОШ = 1,849 за год; $p = 0,008$).

Возраст и пол не показали значимой связи ни с одним из исходов.

Результаты однофакторного линейного регрессионного анализа (зависимая переменная – непрерывная величина СДЛА) приведены в Таблице 4.

Статистически значимые ассоциации с увеличением СДЛА (β – изменение СДЛА в мм рт. ст.) выявлены для:

- наличия ССС ($\beta = +10,8$; $p < 0,001$);
- ХСН ($\beta = +10,9$; $p < 0,001$);
- десатурация в 6МТХ ($\beta = +1,02$ на 1%; $p = 0,001$);
- SpO₂ после нагрузки ($\beta = -0,603$ на 1%; $p = 0,008$);
- mMRC ($\beta = +4,52$ на 1 балл; $p = 0,021$);
- продолжительность ДКТ ($\beta = +3,74$ за год; $p = 0,009$);
- ФВ ЛЖ ($\beta = -0,562$ на 1%; $p = 0,026$).

Таблица 4 – Однофакторный линейный регрессионный анализ: величина СДЛА (мм рт. ст.)

Предиктор	β (95% ДИ)	p
Наличие ССС	10,812 (5,791–15,834)	<0.001*
Наличие ХСН	10,882 (5,841–15,922)	<0.001*
Уровень десатурации в 6МТХ (%)	1.020 (0.415–1.625)	0.001*
SpO ₂ после 6МТХ	-0.603 (-1.045 – -0.161)	0.008*
ДКТ, продолжительность, годы	3.743 (0.957–6.528)	0.009*

Продолжение Таблицы 4

Предиктор	β (95% ДИ)	p
mMRC	4.517 (0.71–8.324)	0.021*
ФВ ЛЖ, %	-0.562 (-1.056–-0.067)	0.026*
Индекс Чарлсона, балл	1.062 (-0.148–2.271)	0.085
Мужской пол	4.414 (-1.058–9.887)	0.113
Объем поражения ЛП на ВРКТ ОГК, %	0.093 (-0.027–0.214)	0.128
Возраст, лет	0.043 (-0.256–0.342)	0.778
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)		

В многофакторном логистическом анализе для выявления предикторов ЛГ оптимальная полная модель (Таблица 5) включала возраст, пол, индекс Чарлсона, десатурацию в 6МТХ, mMRC и продолжительность ДКТ. Статистически значимым остался только уровень десатурации (ОШ = 1,191 на 1%; $p = 0,011$). После пошагового отбора (Рисунок 3) в модели сохранились индекс Чарлсона (ОШ = 1,299; 95% ДИ 0,987–1,790; $p = 0,081$ – тенденция) и десатурация (ОШ = 1,190; 95% ДИ 1,055–1,375; $p = 0,009$). Каждый процент десатурации в 6МТХ повышает шанс выявления ЛГ на 19%.

Таблица 5 – Полная многофакторная логистическая регрессия для выявления ЛГ (СДЛА ≥ 35 мм рт. ст.)

Предиктор	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст (годы)	0,982 (0,887–1,079)	0,679
Мужской пол	1,285 (0,415–4,019)	0,661
Индекс Чарлсона (баллы)	1,339 (0,944–2,051)	0,132
Уровень десатурации в 6МТХ (%)	1,191 (1,053–1,381)	0,011*
mMRC (баллы)	1,720 (0,783–4,034)	0,189
Продолжительность ДКТ (годы)	0,865 (0,461–1,790)	0,661
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)		

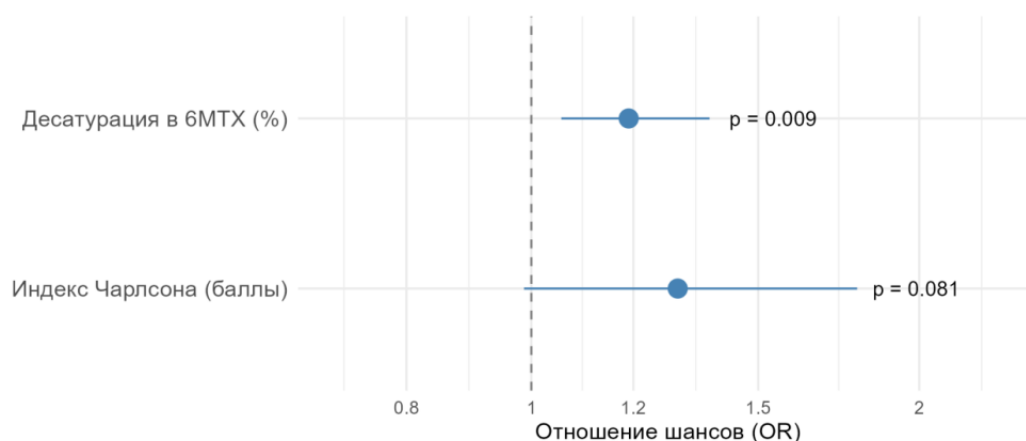


Рисунок 3 – Многофакторная логистическая регрессия (сокращенная модель): независимые предикторы ЛГ у пациентов с ИЛФ

В многофакторном логистическом анализе для выявления предикторов тяжелой ЛГ сокращенная модель (Рисунок 4) включала десатурацию в 6МТХ и продолжительность ДКТ. Единственным независимым предиктором осталась десатурация (ОШ = 1,237 на 1%; 95% ДИ 1,086–1,437; $p = 0,003$). Каждый процент десатурации в 6МТХ повышает шанс выявления тяжелой ЛГ на 23,7%.

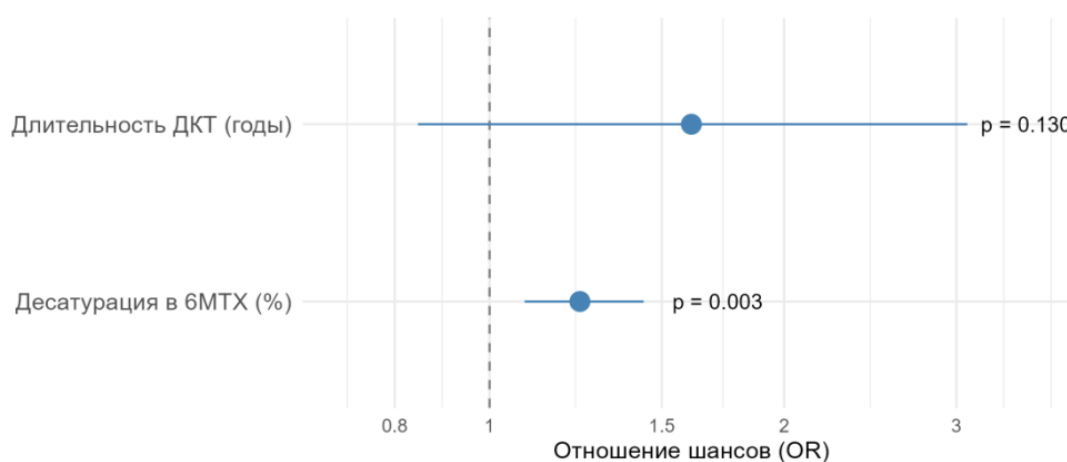


Рисунок 4 – Многофакторная логистическая регрессия (сокращенная модель): независимые предикторы тяжелой ЛГ у пациентов с ИЛФ

В многофакторной линейной регрессии полная модель (Таблица 6) показала, что мужской пол ($\beta = +6,56$; $p = 0,045$), десатурация в 6МТХ ($\beta = +1,13$ на 1%; $p = 0,001$) и продолжительность ДКТ ($\beta = +3,81$ за год; $p = 0,046$) независимо ассоциированы с более высоким СДЛА. После пошагового отбора (Таблица 7,

Рисунок 5) независимыми детерминантами СДЛА стали: индекс Чарлсона ($\beta = +2,205$ на 1 балл; $p = 0,006$), десатурация ($\beta = +1,153$ на 1%; $p < 0,001$), длительность ДКТ ($\beta = +4,281$ за год; $p = 0,020$).

Таблица 6 – Полная линейная регрессия: величина СДЛА (мм рт. ст.)

Предиктор	β (95% ДИ)	p
Возраст (годы)	0,131 (–0,402–0,665)	0,625
Мужской пол	6,558 (0,140–12,976)	0,045*
Индекс Чарлсона (баллы)	1,813 (–0,110–3,736)	0,064
Уровень десатурации в 6МТХ (%)	1,126 (0,494–1,758)	0,001*
mMRC (баллы)	2,422 (–2,034–6,877)	0,282
Продолжительность ДКТ (годы)	3,807 (0,064–7,550)	0,046*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)		

Таблица 7 – Сокращенная линейная регрессия: величина СДЛА (мм рт.ст.)

Предиктор	β (95% ДИ)	p
Мужской пол	5,741 (–0,450–11,932)	0,069
Индекс Чарлсона (баллы)	2,205 (0,639–3,771)	0,006*
Уровень десатурации в 6МТХ (%)	1,153 (0,526–1,780)	<0,001*
Продолжительность ДКТ (годы)	4,281 (0,684–7,878)	0,020*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)		

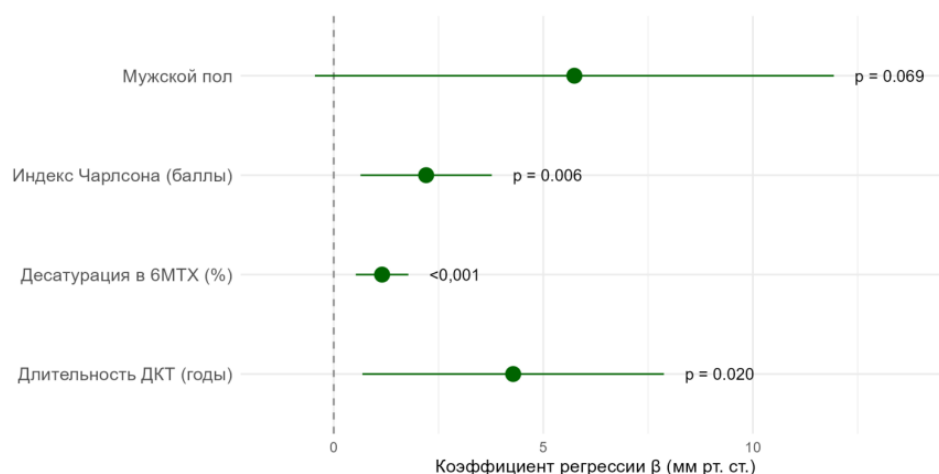


Рисунок 5 – Многофакторная линейная регрессия (сокращенная модель): клиничко-функциональные детерминанты величины СДЛА у пациентов с ИЛФ

Резюме

У пациентов с ИЛФ легочная гипертензия (СДЛА ≥ 35 мм рт. ст.) независимо ассоциирована с уровнем десатурации в 6МТХ (ОШ = 1,19; $p = 0,009$) и, на уровне тенденции, с индексом коморбидности Чарлсона. Для тяжелой ЛГ единственным независимым предиктором являлась десатурация в 6МТХ (ОШ = 1,24; $p = 0,003$). Уровень СДЛА линейно возрастал с увеличением индекса Чарлсона ($\beta = 2,21$; $p = 0,006$), степени десатурации в 6МТХ ($\beta = 1,15$; $p < 0,001$) и продолжительности ДКТ ($\beta = 4,28$; $p = 0,020$). На основе полученных регрессионных коэффициентов построена прогностическая модель выявления ЛГ, которая оформлена в виде калькулятора (Рисунок Б.1).

3.2. Клиничко-функциональная и эхокардиографическая характеристика пациентов с хроническим гиперчувствительным пневмонитом фибротического фенотипа в зависимости от наличия и тяжести легочной гипертензии

В исследование включен 159 пациент с фГП. В зависимости от величины СДЛА все пациенты были разделены на две группы: без легочной гипертензии – СДЛА < 35 мм рт. ст. ($n = 49$) и с ЛГ – СДЛА ≥ 35 мм рт. ст. ($n = 110$). Для более детальной оценки тяжести ЛГ дополнительно проведен трехкатегориальный

анализ: без ЛГ (СДЛА <3 5, n = 49), с умеренной ЛГ (СДЛА 35–59 мм рт. ст., n = 89) и с тяжелой ЛГ (СДЛА $\geq$ 60 мм рт. ст., n = 21).

Результаты бинарного сравнения (без ЛГ и с ЛГ) основных характеристик пациентов (демографические, анамнестические данные и коморбидные заболевания) представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика пациентов с фГП в зависимости от ЛГ: демографические, анамнестические данные и коморбидные заболевания

Показатель	Группа без ЛГ (n=49)	Группа с ЛГ (n=110)	p
Возраст, лет	61 (54-69)	62 (52-68)	>0,900
Мужчины, n (%)	14 (29%)	24 (22%)	0,400
ИМТ, кг/м ²	29 (26-32)	29 (24-32)	0,400
Длительность госпитализации, дни	9 (8-12)	11 (8-14)	0,022*
Время до постановки диагноза, годы	2 (1–4)	3 (1–6)	0,120
Курение:			>0,900
Курил ранее, n (%)3	8 (16%)	22 (20%)	
Продолжает курить, n (%)1	2 (4,1%)	5 (4,5%)	
Никогда не курил, n (%)2	38 (78%)	81 (74%)	
Неизвестно, n (%)4	1 (2,0%)	2 (1,8%)	
Индекс курения, пачка/лет	12 (9-30)	15 (10-30)	0,600
Одышка, n (%)	49 (100%)	110 (100%)	1,000
Кашель, n (%)	36 (73%)	81 (74%)	>0,900
Крепитация при аускультации, n (%)	49 (100%)	110 (100%)	1,000
Индекс коморбидности Чарлсона, балл	3,00 (2,00-5,00)	3,50 (2,00-4,00)	>0,900
Ожирение, n (%)	19 (39%)	43 (39%)	>0,900
ССЗ, n (%)	49 (100%)	110 (100%)	1,000
ССС, n (%)	11 (22%)	39 (35%)	0,140
ХСН, n (%)	10 (20%)	34 (31%)	0,200
СД, n (%)	11 (22%)	27 (25%)	0,800
ГЭРБ, n (%)	15 (31%)	25 (23%)	0,300
ТЭО в анамнезе, n (%)	1 (2,0%)	6 (5,5%)	0,500
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Результаты трехкатегориального анализа приведены в Таблице А.2.

При бинарном сравнении группы не различались по возрасту ($p > 0,900$), полу ($p = 0,400$), ИМТ ($p = 0,400$) и времени от манифестации заболевания до постановки диагноза ($p = 0,120$). Длительность госпитализации оказалась значимо выше в группе с ЛГ (11 дней против 9 дней, $p = 0,022$). Статус курения и индекс курения были сопоставимы ($p > 0,900$ и $p = 0,600$ соответственно). При трехкатегориальном делении достоверных различий по основным демографическим показателям не выявлено, за исключением сохранения тенденции к более длительной госпитализации при нарастании ЛГ ($p = 0,037$). Отмечена тенденция к более высокому ИМТ в группе с тяжелой ЛГ, однако она не достигла значимости ($p = 0,200$).

Одышка присутствовала у всех пациентов (100%). Кашель одинаково часто встречался во всех группах (73–78%, $p > 0,900$ для бинарного сравнения). При трехкатегориальном анализе частота кашля оказалась несколько ниже в группе с тяжелой ЛГ (57%), но различия не достигли статистической значимости ($p = 0,057$). Крепитация при аускультации регистрировалась у 100% больных.

Индекс коморбидности Чарлсона и частота ожирения не различались ни при бинарном, ни при трехкатегориальном сравнении ($p > 0,05$). Все пациенты имели как минимум одно ССЗ. При бинарном сравнении частота ССС, ХСН и СД была несколько выше в группе с ЛГ, однако статистически значимых различий не получено ($p = 0,140$, $p = 0,200$ и $p = 0,800$ соответственно). Трехкатегориальный анализ выявил четкое нарастание частоты указанных состояний по мере утяжеления ЛГ: ССС (22% → 30% → 57%, $p = 0,016$), ХСН (20% → 26% → 52%, $p = 0,020$) и СД (22% → 19% → 48%, $p = 0,021$). Частота ГЭРБ и ТЭО в анамнезе оставалась сопоставимой.

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия ЛГ – показателей физической толерантности, основных инструментальных методов диагностики, а также потребности пациентов в ДКТ представлена в Таблице 9.

Таблица 9 – Сравнительная характеристика пациентов с фГП в зависимости от ЛГ: физическая толерантность, инструментальные методы исследования и ДКТ

Показатель	Группа без ЛГ (n=49)	Группа с ЛГ (n=110)	p
mMRC, балл:			0,025*
1	0 (0%)	1 (0,9%)	
2	13 (27%)	14 (13%)	
3	28 (58%)	63 (58%)	
4	7 (15,1%)	30 (28%)	
Шкала Borg до 6МТХ, балл	0 (0–2)	2 (0–3)	0,007*
Шкала Borg после 6МТХ, балл	5 (3–7)	6 (4–8)	0,021*
SpO ₂ в покое, %	94 (93–95)	93,5 (89–95)	0,066
SpO ₂ после 6МТХ, %	86 (83–90)	83 (77–87)	0,004*
Десатурация в 6МТХ, %	10 (7–11)	11 (8–16,5)	0,031*
Дистанция 6МТХ, м	335 (229-415)	295 (120-380)	0,082
СДЛА, мм рт. ст.	32 (29-33)	47 (42-55)	<0,001*
S _{ПП} , см ²	14,0 (13,0-15,0)	15,0 (14,0-17,0)	0,043*
TAPSE, мм	24 (23–25)	24 (23–25)	0,110
ФВ, %	63 (61,5–64)	62 (60–63)	0,024*
БДПЖср, см	3,75 (3,60-3,80)	3,75 (3,50-4,00)	0,500
TAPSE/СДЛА	0,740 (0,700-0,800)	0,500 (0,410-0,560)	<0,001*
ФЖЕЛ, % должн.	69 (52-83)	53 (46-71)	<0,001*
ОФВ ₁ , % должн.	73 (57-85)	59 (47-74)	<0,001*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	85 (79-90)	85 (81-90)	0,600
ООЛ, % должн.	53 (45-74)	56 (42-72)	0,800
ФОЕ, % должн.	62 (53-83)	57 (47-74)	0,063
ОЕЛ, % должн.	66 (52-81)	57 (45-71)	0,008*
DLCO, % должн.	47 (35-68)	36 (27-47)	<0,001*
Объем поражения ЛП, % по ВРКТ	40 (25-65)	73 (50-86)	<0,001*
Потребность в ДКТ на момент госпитализации, n (%)	31 (63%)	97 (88%)	0,002*
Продолжительность ДКТ, годы:			0,400
Менее 1 года	31 (91%)	75 (77%)	
1	3 (8,8%)	10 (10%)	
2	0 (0%)	8 (8,2%)	
3	0 (0%)	3 (3,1%)	
4	0 (0%)	1 (1,0%)	
5	0 (0%)	1 (1,0%)	
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Выраженность одышки по шкале mMRC была значимо выше в группе с ЛГ ($p = 0,025$). При трехкатегориальном делении градиент нарастал: доля пациентов с mMRC 4 балла составила 60% в группе с тяжелой ЛГ против 15,1% в группе без ЛГ ($p = 0,002$). Субъективная оценка одышки и усталости по шкале Borg как до, так и после 6МТХ оказалась значимо выше в группе с ЛГ ($p = 0,007$ и $p = 0,021$ соответственно), и эта закономерность сохранялась при трехкатегориальном анализе ($p = 0,007$ и $p = 0,035$).

SpO₂ при бинарном сравнении не различалась ($p = 0,066$), однако в трехкатегориальном анализе была значимо ниже при тяжелой ЛГ ($p = 0,010$). После физической нагрузки различия становились высоко значимыми: SpO₂ после 6МТХ была ниже в группе с ЛГ (83% против 86%, $p = 0,004$), а десатурация – больше (11% против 10%, $p = 0,031$). При трехкатегориальном делении эти различия усиливались ($p = 0,001$ и $p = 0,026$): в группе с тяжелой ЛГ SpO₂ после нагрузки снижалась до 76%, а медиана десатурации достигала 11%. Дистанция 6МТХ при бинарном сравнении обнаружила лишь тенденцию к снижению ($p = 0,082$), но при трехкатегориальном анализе разница стала статистически значимой ($p = 0,009$) – в группе с тяжелой ЛГ пройденное расстояние было почти втрое меньше, чем в группе без ЛГ (120 м против 335 м).

Уровень СДЛА ожидаемо нарастал от группы к группе ($p < 0,001$). Sпп была значимо больше в группе с ЛГ (15,0 см² против 14,0 см², $p = 0,043$), и эта разница прогрессировала с утяжелением ЛГ (14,0 → 15,0 → 16,8 см², $p = 0,004$). Средний диаметр ПЖ значимо не различался ни при бинарном, ни при трехкатегориальном анализе ($p > 0,05$). Абсолютные значения TAPSE у большинства пациентов оставались в пределах нормы; при бинарном сравнении различия отсутствовали ($p = 0,110$), а при трехкатегориальном анализе было отмечено статистически значимое, но клинически маловыраженное различие (медианы 24–25 мм, $p < 0,001$).

Индекс TAPSE/СДЛА был резко снижен в группе с ЛГ (0,500 против 0,740, $p < 0,001$) и прогрессивно падал с ростом СДЛА (0,740 → 0,520 → 0,350, $p < 0,001$). Фракция выброса ЛЖ в группе с ЛГ оказалась незначительно, но

статистически значимо ниже (62% против 63%, $p = 0,024$), при трехкатегориальном анализе различия имели характер тенденции ($p = 0,072$); во всех группах медиана ФВ сохранялась в пределах нормальных значений.

При фГП, по сравнению с ИЛФ, объемные показатели ФВД значимо различались в зависимости от наличия ЛГ. При бинарном сравнении в группе с ЛГ были значимо ниже ФЖЕЛ (53% против 69% от должного, $p < 0,001$), ОФВ₁ (59% против 73% от должного, $p < 0,001$) и ОЕЛ (57% против 66% от должного, $p = 0,008$). Показатели ООЛ и ФОЕ не различались. DLCO в процентах от должного была значимо ниже при ЛГ (36% против 47%, $p < 0,001$). При трехкатегориальном анализе все перечисленные различия сохранялись и имели характер дозозависимого эффекта: нарастание тяжести ЛГ ассоциировалось с последовательным снижением ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОЕЛ и DLCO ($p < 0,01$ для всех трендов).

Объем поражения легочной паренхимы по данным ВРКТ высоко значимо различался уже при бинарном сравнении: в группе с ЛГ он был почти вдвое выше (73% против 40%, $p < 0,001$). Трехкатегориальный анализ выявил четкий ступенчатый рост объема поражения по мере увеличения СДЛА (40% → 70% → 80%, $p < 0,001$).

Потребность в ДКТ была значимо выше в группе с ЛГ (88% против 63%, $p = 0,002$). При трехкатегориальном анализе доля нуждающихся в ДКТ закономерно возрастала: 63% → 85% → 100% ($p < 0,001$). Продолжительность ДКТ существенно не различалась ($p > 0,05$).

При оценке взаимосвязей между уровнем СДЛА и клинико-функциональными параметрами выявлен ряд статистически значимых корреляций. Наиболее сильная отрицательная связь отмечена для индекса TAPSE/СДЛА ($r = -0,901$; $p < 0,001$), что ожидаемо, так как этот индекс является производным от СДЛА. Среди независимых предикторов ожидаемо значимые корреляции получены для: DLCO, % должного: $r = -0,406$, $p < 0,001$ (Рисунок 6А); SpO₂ после 6МТХ: $r = -0,381$, $p < 0,001$ (Рисунок 6Б); Sпп: $r = 0,359$, $p < 0,001$; степени одышки

по шкале mMRC: $r = 0,323$, $p < 0,001$; выраженности десатурации в 6МТХ: $r = 0,270$, $p = 0,0023$; дистанции 6МТХ: $r = -0,257$, $p = 0,0036$.

Объемные показатели функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ, ОФВ₂, ОЕЛ, ООЛ) не показали достоверных корреляций с СДЛА; также статистически незначимыми оказались корреляции с возрастом, индексом массы тела и индексом коморбидности Чарлсона.

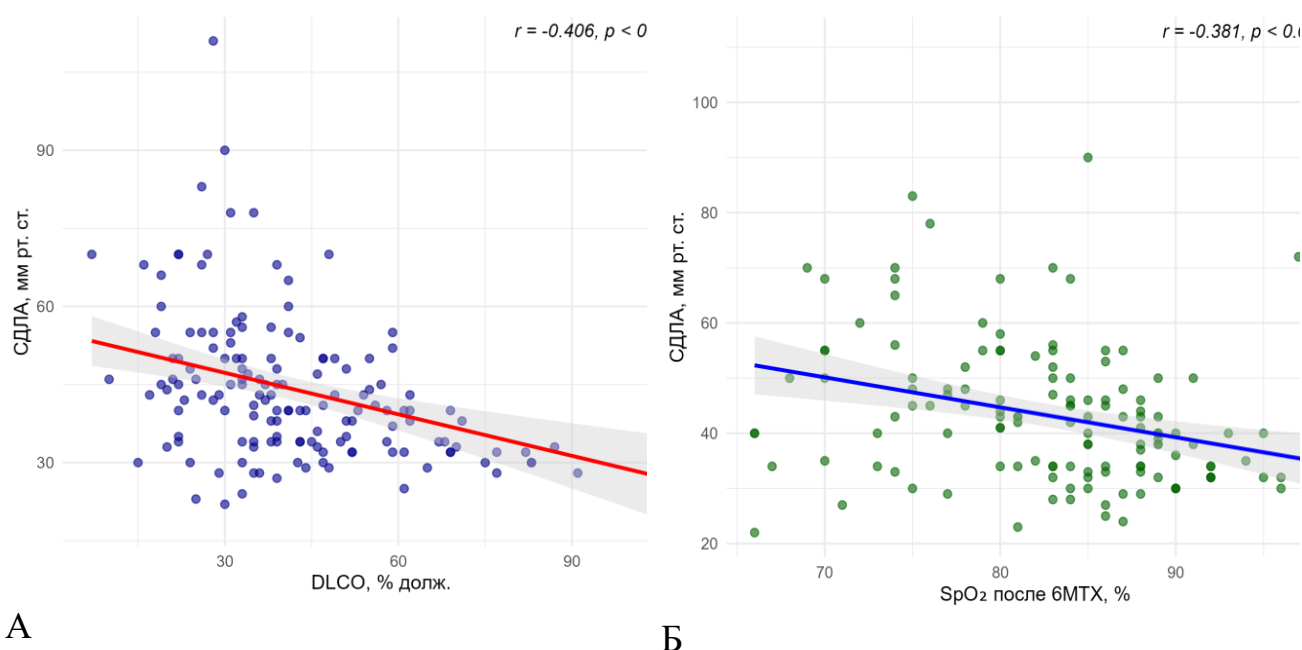


Рисунок 6 – Корреляционные взаимосвязи СДЛА с функциональными показателями. А – Корреляционные взаимосвязи СДЛА с DLCO (% долж.); Б – Корреляционные взаимосвязи СДЛА с SpO₂ после 6МТХ

Проведен ROC-анализ для выявления любой ЛГ (СДЛА ≥ 35 мм рт. ст.) и тяжелой ЛГ (СДЛА ≥ 60 мм рт. ст.). Для выявления ЛГ (СДЛА ≥ 35 мм рт. ст.) наилучшую дискриминационную способность продемонстрировал индекс TAPSE/СДЛА (AUC = 0,944; 95% ДИ 0,878–1,000). Оптимальная точка отсечения $\leq 0,610$ обеспечила чувствительность 92% и специфичность 95% (Рисунок 7А).

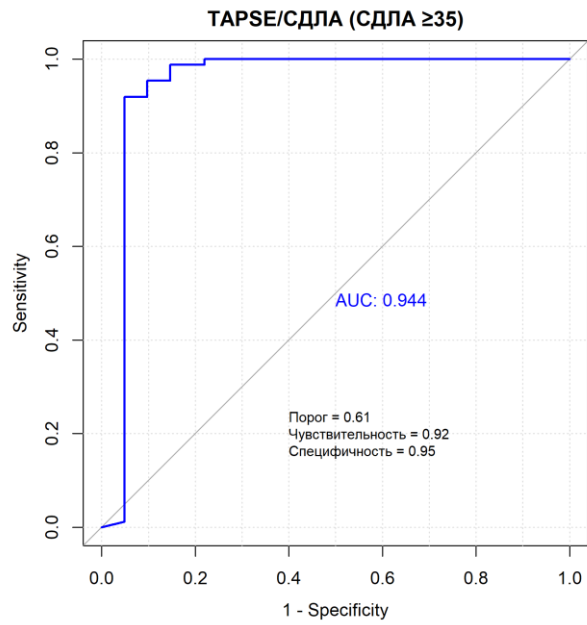
Среди независимых предикторов лучшими оказались:

- Объем поражения легких по данным ВРКТ (AUC = 0,747; 95% ДИ 0,648–0,845). При пороге $> 47,5\%$ чувствительность составила 78%, специфичность – 62% (Рисунок 7В).

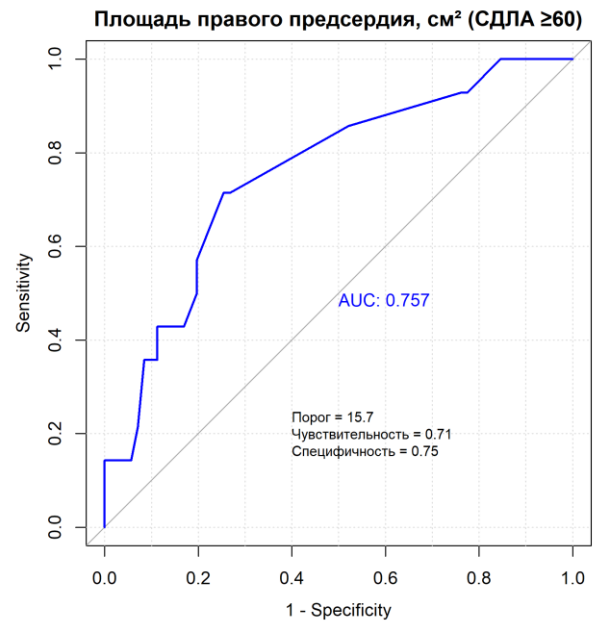
- DLCO, % должн. (AUC = 0,693; 95% ДИ 0,599–0,787). Порог $\leq 41,8\%$ дал чувствительность 69% и специфичность 64% (Рисунок 7Д).
- SpO₂ после 6МТХ (AUC = 0,653; 95% ДИ 0,551–0,754). Порог $< 82,5\%$ обеспечил чувствительность 48% и специфичность 77%.
- Sпп (AUC = 0,644; 95% ДИ 0,511–0,776). Порог $> 13,35 \text{ см}^2$ – чувствительность 86%, специфичность 36%.

При выявлении тяжелой ЛГ (СДЛА ≥ 60 мм рт. ст.) также наиболее информативным оказался индекс TAPSE/СДЛА (AUC = 0,968; 95% ДИ 0,936–0,999). Порог $\leq 0,42$ дал чувствительность 100% и специфичность 94%. Среди независимых предикторов высокую диагностическую ценность показали:

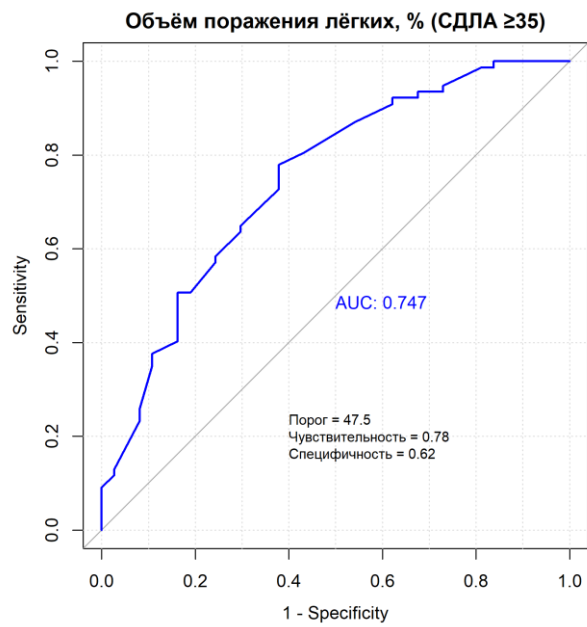
- Sпп (AUC = 0,757; 95% ДИ 0,618–0,896). Порог $> 15,7 \text{ см}^2$ – чувствительность 71%, специфичность 75% (Рисунок 7Б).
- Дистанция 6МТХ (AUC = 0,742; 95% ДИ 0,577–0,908). Порог $\leq 245 \text{ м}$ – чувствительность 77%, специфичность 65% (Рисунок 7Г).
- SpO₂ после 6МТХ (AUC = 0,735; 95% ДИ 0,591–0,879). Порог $< 79,5\%$ – чувствительность 64%, специфичность 77% (Рисунок 7Е).
- DLCO, % должн. (AUC = 0,724; 95% ДИ 0,592–0,856). Порог $\leq 31,5\%$ – чувствительность 67%, специфичность 75%.
- Объем поражения легочной паренхимы по ВРКТ для выявления тяжелой ЛГ показал более скромные результаты (AUC = 0,681; порог $> 63,5\%$, чувствительность 82%, специфичность 53%).



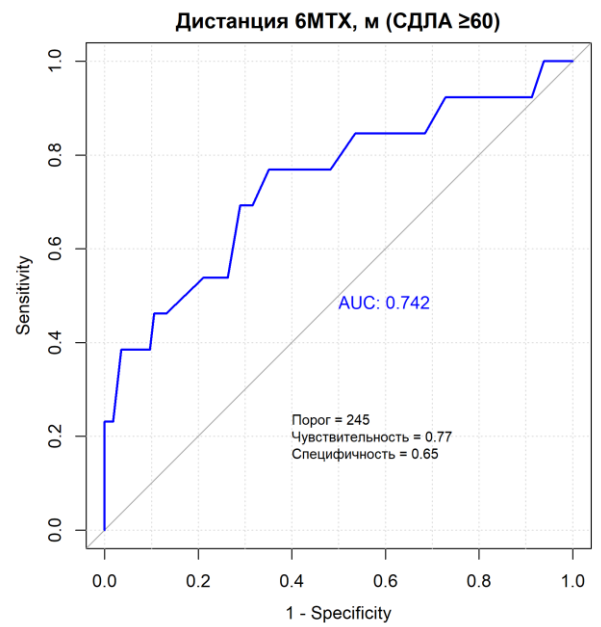
А



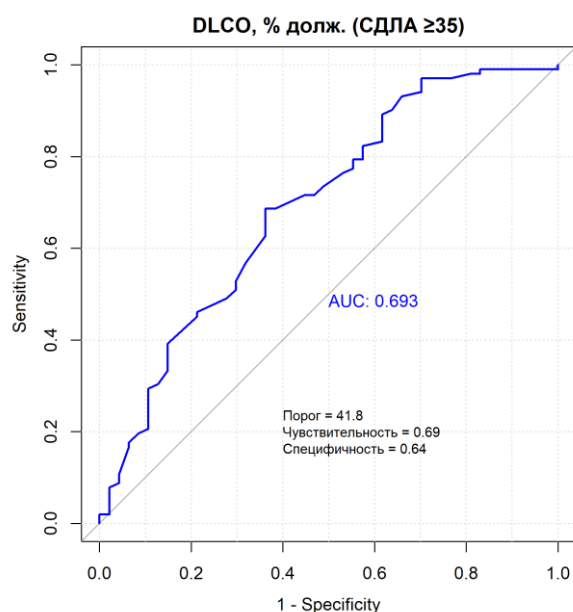
Б



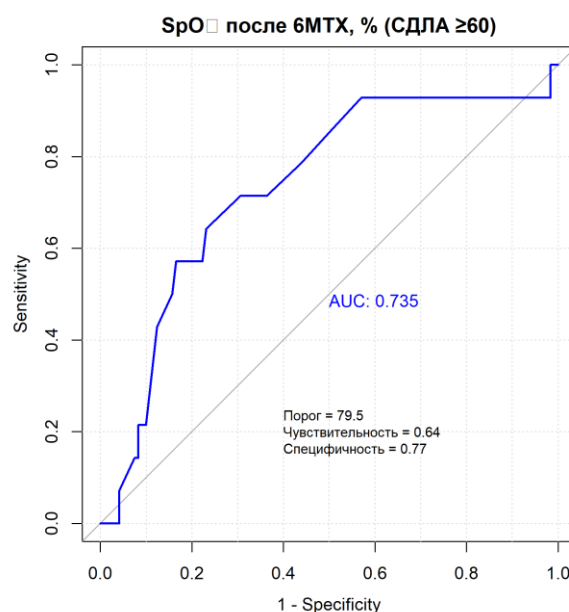
В



Г



Д



Е

Рисунок 7 – ROC-кривые для выявления ЛГ и тяжелой ЛГ у пациентов с фГП: А – ROC-кривая для индекса TAPSE/СДЛА (выявление ЛГ); Б – ROC-кривая для Sпп, см² (выявление тяжелой ЛГ); В – ROC-кривая для объема поражения легких по ВРКТ (выявление ЛГ); Г – ROC-кривая для дистанции 6МТХ (выявление тяжелой ЛГ); Д – ROC-кривая для DLCO % должн. (выявление ЛГ); Е – ROC-кривая для SpO₂ после 6МТХ

Для скрининга любой ЛГ наиболее специфичным тестом является SpO₂ после 6МТХ (специфичность 77%), а наиболее чувствительным – объем поражения легких по ВРКТ (чувствительность 78%). Для выявления тяжелой ЛГ наилучшими скрининговыми тестами служат дистанция 6МТХ ≤ 250 м (чувствительность 77%, специфичность 65%) и Sпп > 15,5 см² (чувствительность 71%, специфичность 75%). Комбинация этих показателей может быть использована для неинвазивной стратификации риска.

В Таблице 10 представлены результаты однофакторной логистической регрессии для бинарных исходов – наличия ЛГ (СДЛА ≥ 35 мм рт. ст.) и тяжелой ЛГ (СДЛА ≥ 60 мм рт. ст.). Все пять анализируемых предикторов (выраженность одышки по шкале mMRC, SpO₂ после 6МТХ, DLCO, % от должного, Sпп и десатурация в 6МТХ) продемонстрировали статистически значимую связь хотя бы с одним из исходов. Для вероятности выявления любой ЛГ значимыми оказались SpO₂ после 6МТХ (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,87–0,98; p = 0,008), DLCO (ОШ 0,96; 95%

ДИ 0,94–0,98; $p < 0,001$), $S_{пп}$ (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,04–1,58; $p = 0,032$) и десатурация (ОШ 1,09; 95% ДИ 1,01–1,19; $p = 0,040$); выраженность одышки mMRC демонстрировала тенденцию к значимости (ОШ 1,60; 95% ДИ 0,98–2,68; $p = 0,068$). Для тяжелой ЛГ все предикторы, кроме десатурации, сохраняли значимость: mMRC (ОШ 3,42; 95% ДИ 1,59–7,91; $p = 0,002$), SpO_2 после 6МТХ (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,83–0,98; $p = 0,011$), DLCO (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,92–0,99; $p = 0,019$) и $S_{пп}$ (ОШ 1,29; 95% ДИ 1,10–1,55; $p = 0,004$). Десатурация не достигла статистической значимости для тяжелой ЛГ ($p = 0,302$).

Таблица 10 – Однофакторный логистический регрессионный анализ для выявления ЛГ и тяжелой ЛГ

Предиктор	Однофакторный логистический регрессионный анализ (выявление ЛГ)		Однофакторный логистический регрессионный анализ (выявление тяжелой ЛГ)	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
mMRC, балл	1,60 (0,98–2,68)	0,068	3,42 (1,59–7,91)	0,002*
SpO_2 после 6МТХ, %	0,93 (0,87–0,98)	0,008*	0,90 (0,83–0,98)	0,011*
DLCO, % должн.	0,96 (0,94–0,98)	<0,001*	0,96 (0,92–0,99)	0,019*
$S_{пп}$, см ²	1,25 (1,04–1,58)	0,032*	1,29 (1,10–1,55)	0,004*
Десатурация в 6МТХ, %	1,09 (1,01–1,19)	0,040*	1,03 (0,97–1,08)	0,302
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

Результаты однофакторной линейной регрессии, в которой зависимой переменной выступал непрерывный уровень СДЛА, приведены в Таблице 11. Все предикторы, за исключением десатурации ($\beta = 0,19$; 95% ДИ от $-0,07$ до $0,44$; $p = 0,147$), значимо коррелировали с СДЛА: mMRC ($\beta = 6,28$; 95% ДИ 3,24–9,31; $p < 0,001$), SpO_2 после 6МТХ ($\beta = -0,54$; 95% ДИ от $-0,83$ до $-0,26$; $p < 0,001$), DLCO ($\beta = -0,27$; 95% ДИ от $-0,39$ до $-0,14$; $p < 0,001$) и $S_{пп}$ ($\beta = 1,59$; 95% ДИ 0,77–2,40; $p < 0,001$). Направление связей соответствовало ожидаемому: нарастание одышки, десатурации и размеров правого предсердия ассоциировалось с повышением

СДЛА, тогда как улучшение сатурации и диффузионной способности – со снижением давления.

Таблица 11 – Однофакторный линейный регрессионный анализ: величина СДЛА (мм рт. ст.)

Предиктор	β (95% ДИ)	p
mMRC, балл	6,28 (3,24–9,31)	<0,001*
SpO ₂ после 6МТХ, %	–0,54 (–0,83; –0,26)	<0,001*
DLCO, % должн.	–0,27 (–0,39; –0,14)	<0,001*
Спп, см ²	1,59 (0,77–2,40)	<0,001*
Десатурация в 6МТХ, %	0,19 (–0,07–0,44)	0,147
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)		

Для проведения многофакторного регрессионного анализа с учетом ограниченного числа событий (особенно для тяжелой ЛГ – 21 случай) и требований к устойчивости моделей (не менее 10 событий на предиктор) были сформированы «доменные» наборы переменных: для ЛГ и СДЛА – mMRC, SpO₂ после 6МТХ, DLCO, Спп; для тяжелой ЛГ – DLCO и Спп. Дополнительно проведен анализ с включением в модель абсолютной величины десатурации в 6МТХ для изучения ее независимого вклада.

Многофакторная логистическая регрессия для исхода «ЛГ» (Таблица 12) показала, что независимым предиктором осталась только DLCO (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,91–0,99; p = 0,028). Спп демонстрировала тенденцию к независимой связи (ОШ 1,23; 95% ДИ 1,00–1,61; p = 0,090). mMRC и SpO₂ после 6МТХ утратили значимость (p = 0,220 и p = 0,640 соответственно), что указывает на опосредованный характер их влияния через тяжесть паренхиматозного поражения и ремоделирование правых камер.

Для тяжелой ЛГ в доменной модели (Таблица 12) оба предиктора (DLCO и Спп) оказались значимыми: DLCO (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,86–0,99; p = 0,034) и Спп (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,09–1,61; p = 0,007). Таким образом, снижение DLCO на 1% от

должного увеличивало шансы выявления тяжелой ЛГ на 7%, а увеличение Sпп на 1 см² – на 30%.

Таблица 12 – Многофакторные логистические модели: «доменный набор»

Предиктор	Многофакторный логистический регрессионный анализ (выявление ЛГ)		Многофакторный логистический регрессионный анализ (выявление тяжелой ЛГ)	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
mMRC, балл	0,55 (0,19–1,41)	0,220	-	-
SpO ₂ после 6MTX, %	0,97 (0,87–1,08)	0,640	-	-
DLCO, % должн.	0,95 (0,91–0,99)	0,028*	0,93 (0,86–0,99)	0,034*
Sпп, см ²	1,23 (1,00–1,61)	0,090	1,30 (1,09–1,61)	0,007*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

Линейная многофакторная модель для непрерывного СДЛА на доменном наборе (Таблица 13) подтвердила независимую роль DLCO % ($\beta = -0,21$; 95% ДИ от $-0,41$ до $-0,01$; $p = 0,044$) и Sпп ($\beta = 1,56$; 95% ДИ 0,76–2,35; $p < 0,001$). SpO₂ после 6MTX имела пограничную значимость ($\beta = -0,44$; $p = 0,075$), а mMRC оказался незначимым ($p = 0,770$). Эти результаты согласуются с логистическими моделями и подчеркивают ключевое значение показателей, отражающих поражение легочной паренхимы и правых отделов сердца.

Таблица 13 – Многофакторная линейная модель: «доменный набор»

Предиктор	β (95% ДИ)	p
mMRC, балл	-0,68 (-5,30; 3,94)	0,770
SpO ₂ после 6MTX, %	-0,44 (-0,93; 0,04)	0,075
DLCO, % должн.	-0,21 (-0,41; -0,01)	0,044*
Sпп, см ²	1,56 (0,76–2,35)	<0,001*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)		

При добавлении в многофакторные логистические модели десатурации в 6MTX (Таблица 14) ее независимый вклад в вероятность ЛГ и тяжелой ЛГ не был подтвержден: в логистических моделях десатурация не достигала значимости $p = 0,46$ для ЛГ и $p = 0,93$ - для тяжелой ЛГ). Значимыми предикторами ЛГ остались DLCO (ОШ 0,95; $p = 0,035$) и на уровне тенденции Sпп ($p = 0,088$); для тяжелой ЛГ – Sпп (ОШ 1,30; $p = 0,012$) при пограничной значимости DLCO ($p = 0,070$).

Таблица 14 – Многофакторные расширенные логистические модели

Предиктор	Многофакторный логистический регрессионный анализ (выявление ЛГ)		Многофакторный логистический регрессионный анализ (выявление тяжелой ЛГ)	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
mMRC, балл	0,79 (0,24–2,45)	0,680	-	-
SpO ₂ после 6MTX, %	1,06 (0,86–1,31)	0,570	-	-
DLCO, % должн.	0,95 (0,91–0,99)	0,035*	0,93 (0,85–0,99)	0,070
Sпп, см ²	1,22 (1,00–1,59)	0,088	1,30 (1,08–1,64)	0,012*
Десатурация в 6MTX, %	1,09 (0,87–1,37)	0,460	1,00 (0,94–1,06)	0,930
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

В линейной модели для СДЛА (Таблица 15) десатурация, напротив, продемонстрировала независимую связь с уровнем СДЛА ($\beta = 0,60$; 95% ДИ 0,06–1,15; $p = 0,030$), наряду с DLCO ($\beta = -0,21$; $p = 0,045$) и Sпп ($\beta = 1,59$; $p < 0,001$).

Таблица 15 – Многофакторная расширенная линейная модель

Предиктор	β (95% ДИ)	p
DLCO, % должн.	-0,21 (-0,41; -0,01)	0,045*
Спп, см ²	1,59 (0,79–2,38)	<0,001*
Десатурация в 6МТХ, %	0,60 (0,06–1,15)	0,030*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)		

Таким образом, Спп является наиболее устойчивым независимым предиктором как наличия/тяжести ЛГ, так и уровня СДЛА при фГП. DLCO сохраняет независимое значение во всех моделях, тогда как функциональные показатели (mMRC, SpO₂ после нагрузки) и десатурация теряют самостоятельную прогностическую ценность при многофакторном учете.

Для наглядной демонстрации независимых эффектов предикторов построены лесные диаграммы (Рисунки 8 и 9) по данным ключевых многофакторных моделей: доменной логистической модели для тяжелой ЛГ и расширенной линейной модели для СДЛА.

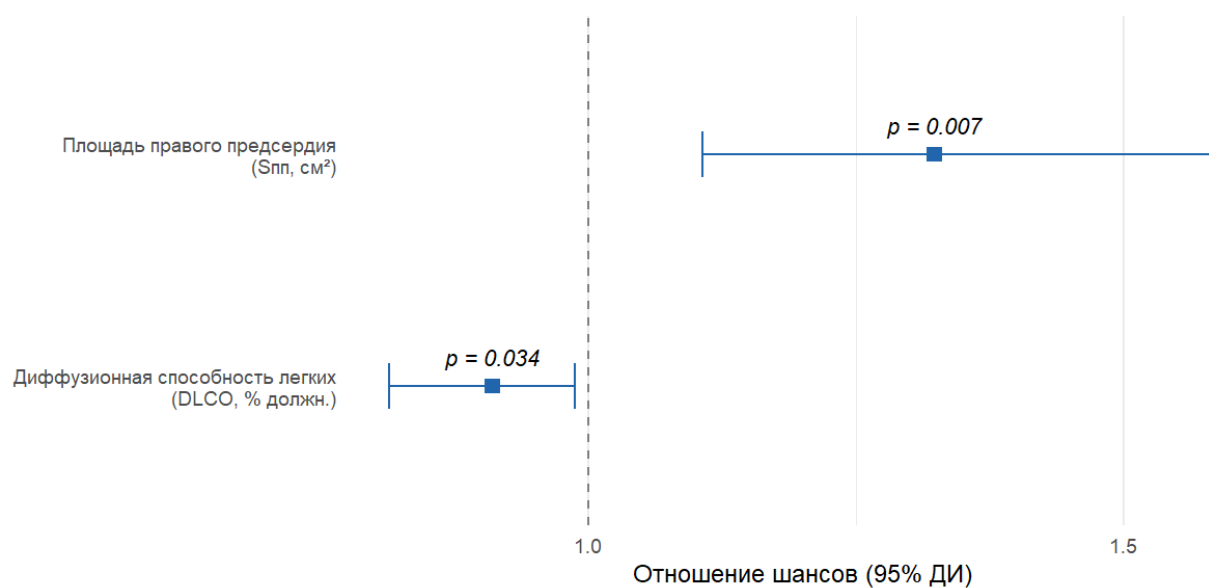


Рисунок 8 – Предикторы тяжелой ЛГ: доменная многофакторная модель

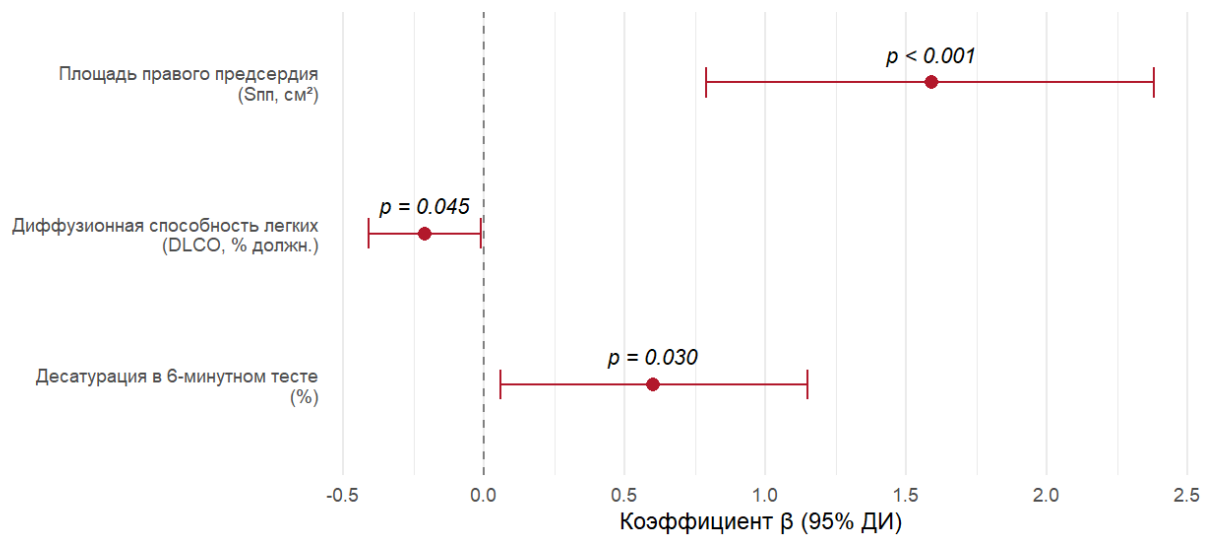


Рисунок 9 – Предикторы СДЛА: расширенная многофакторная линейная модель

Резюме

У пациентов с фГП легочная гипертензия (СДЛА ≥ 35 мм рт. ст.) ассоциируется со снижением диффузионной способности легких (DLCO) — независимого предиктора (ОШ = 0,95; $p = 0,028$), а также, на уровне тенденции, с увеличением Sпп. Тяжелая ЛГ (СДЛА ≥ 60 мм рт. ст.) независимо связана с обоими показателями: DLCO (ОШ = 0,93; $p = 0,034$) и Sпп (ОШ = 1,30; $p = 0,007$). Десатурация в 6МТХ не является самостоятельным предиктором наличия или тяжести ЛГ, однако сохраняет связь с непрерывным уровнем СДЛА ($\beta = 0,60$; $p = 0,030$). Пороговые значения $DLCO \leq 42\%$ от должного и $S_{пп} > 15,7$ см² могут использоваться для неинвазивного скрининга легочной гипертензии у данной категории больных. На основе полученных регрессионных коэффициентов построена прогностическая модель выявления ЛГ, которая оформлена в виде калькулятора (Рисунок Б.2).

3.3. Клинико-функциональные предикторы легочной гипертензии у пациентов с интерстициальными изменениями легких после COVID-19

В наблюдательное исследование включено 75 пациентов (35 мужчин, 40 женщин) с интерстициальными изменениями легких, сформировавшимися после перенесенной коронавирусной пневмонии. Медиана возраста составила 64 года (54; 71). Пациенты были госпитализированы в пульмонологическое отделение через 17 (8; 24) месяцев после документально подтвержденного COVID-19. Диагноз «интерстициальные изменения легких, ассоциированные с перенесенной коронавирусной инфекцией» устанавливался на мультидисциплинарном консилиуме на основании анамнестических, клинических и рентгенологических данных.

В зависимости от величины СДЛА по ЭхоКГ выделены две группы:

- без легочной гипертензии – СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 30);
- с ЛГ – СДЛА $\geq$ 35 мм рт. ст. (n = 45).

Группы были сопоставимы по возрасту (p = 0,096), полу (p = 1,000), ИМТ (p = 0,185) и сроку наблюдения после острой фазы COVID-19 (p = 0,615). Демографические данные и коморбидность представлены в Таблице 16.

Отмечено различие по статусу курения (p = 0,034): в группе с ЛГ чаще встречались экс-курильщики (33,3% против 16,7%). Индекс коморбидности Чарлсона, частота ССЗ, ХСН, СД, ожирения и ГЭРБ не различались (p > 0,05 для всех).

Таблица 16 – Демографические показатели и коморбидность у пациентов с ИИЛ-COVID-19 в зависимости от наличия ЛГ

Показатель	Группа без ЛГ (N=30)	Группа с ЛГ (N=45)	p
	Me (Q1;Q3) / n (%)	Me (Q1;Q3) / n (%)	
Мужчины	14 (46,7%)	21 (46,7%)	1,000
Возраст, лет	58 (48;70)	65 (54,5;74)	0,096
ИМТ, кг/м ²	31,56 (27,62;37,49)	29,59 (25,97; 31,89)	0,185
ΔТ, мес.	16,5 (10,5;24)	17 (7;24)	0,615
Анамнез курения:			0,034*
Курит в настоящее время	0 (0%)	1 (2,2%)	
Никогда не курил	22 (73,3%)	29 (64,4%)	
Курил ранее, сейчас не курит	5 (16,7%)	15 (33,3%)	
Индекс коморбидности Чарлсона, балл	3 (2;5)	4 (3;5)	0,274
ССЗ	25 (83,3 %)	40 (88,9%)	0,508
ХСН	6 (20%)	11 (24,4%)	0,652
Сахарный диабет	9 (30%)	7 (15,6%)	0,135
Ожирение	17 (58,6%)	20 (46,5%)	0,313
ГЭРБ	5 (16,7%)	10 (22,2%)	0,556
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p < 0,05); ΔТ – время в месяцах, прошедшее между коронавирусной пневмонией и точкой наблюдения.			

Данные ЭхоКГ, КТ-стадии в острый период COVID-19 и объем поражения на момент наблюдения представлены в Таблице 17.

У пациентов с ЛГ отмечены признаки ремоделирования правых отделов сердца: увеличение S_{пп} – 17 (14; 19) см² против 13 (12; 15) см², p = 0,003 – и снижение индекса TAPSE/СДЛА – 0,551 (0,497; 0,614) мм/мм рт. ст. против 0,800 (0,739; 0,919), p < 0,001. Абсолютное значение TAPSE и фракция выброса ЛЖ не различались (p = 0,724 и p = 0,351 соответственно).

При анализе КТ ОГК в острый период COVID-19 в группе с ЛГ преобладали пациенты с КТ-4 (поражение >75% легочной паренхимы) – 44,4% против 26,7% в группе без ЛГ (p = 0,026). На момент наблюдения объем интерстициальных

изменений не различался между группами ($p=0,295$). Корреляционный анализ выявил слабую положительную связь между объемом поражения в острый период и на момент наблюдения ($r=0,378$; $p=0,004$), а также между исходной КТ-стадией и уровнем СДЛА в отдаленном периоде ($r=0,264$; $p=0,032$).

Таблица 17 – Эхокардиографические, рентгенологические и функциональные показатели у пациентов с ИИЛ-COVID-19 в зависимости от наличия ЛГ

Показатель	Группа без ЛГ (N=30)	Группа с ЛГ (N=45)	p
	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	
СДЛА, мм рт. ст.	29 (26;31,25)	41 (38;48)	<0,001*
TAPSE, мм	23 (23;25,5)	23 (22;25)	0,724
СПП, см ²	13 (12;15)	17 (14;19)	0,003*
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт. ст.	0,800 (0,739;0,919)	0,551 (0,497; 0,614)	<0,001*
ФВ, %	62 (61;64)	62 (61;63)	0,351
КТ ОГК при COVID-19:			0,026*
КТ-1 (<25% объема ЛП)	1 (3,3%)	1 (2,8%)	
КТ-2 (25-50% объема ЛП)	5 (16,7%)	10 (27,8%)	
КТ-3 (51-75% объема ЛП)	10 (33,3%)	9 (25%)	
КТ-4 (>75% объема ЛП)	8 (26,7%)	16 (44,4%)	
КТ ОГК на момент наблюдения (объем поражения ЛП), %	21,5 (8,75;36,25)	20 (12;57,5)	0,295
mMRC, балл	2 (2;3)	3 (2;3)	0,049*
Borg до 6МТХ, балл	1 (0;2)	2 (0;3)	0,182
Borg после 6МТХ, балл	3 (2;5)	5 (4;7)	0,003*
SpO ₂ в покое, %	96 (93;97)	94 (92;96)	0,018*
Десатурация после 6МТХ, n	9 (30%)	29 (64,4%)	0,003*
Дистанция в 6МТХ, м	360 (255;410)	308,5 (200;377,5)	0,139
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

При исследовании ФВД у пациентов преобладал рестриктивный паттерн. Объемные показатели (ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОЕЛ, ООЛ) не различались между группами ($p > 0,05$). Ключевое различие выявлено для показателя DLCO (% от должного), который был значимо ниже в группе с ЛГ – 60% (35; 70) против 79% (55; 92), $p = 0,006$. На Рисунке 10 представлено сравнение показателей ФВД между группами.

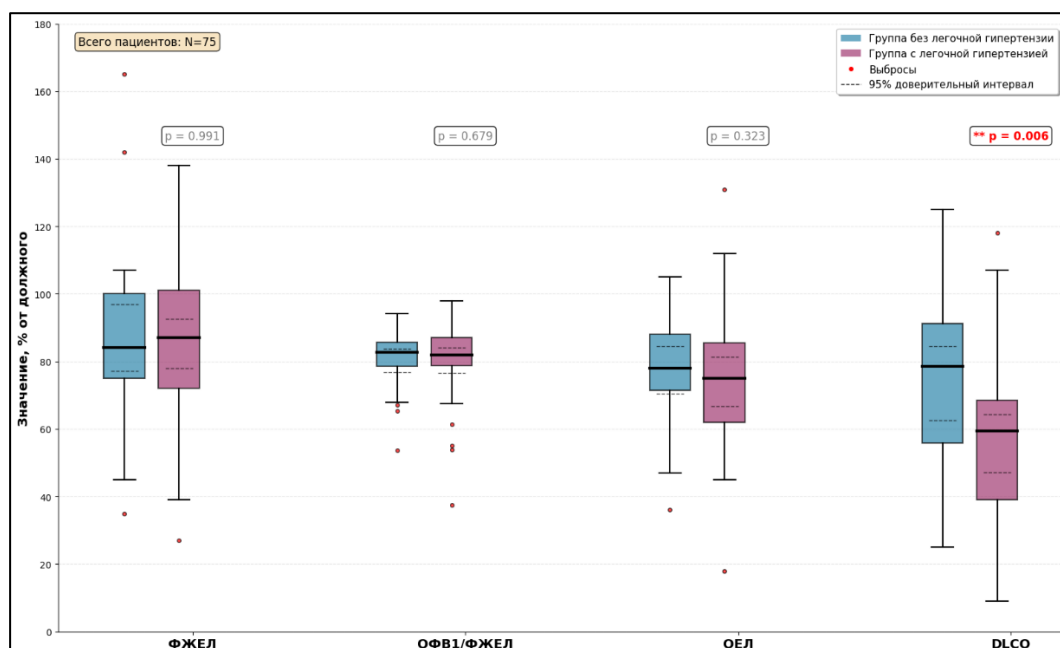


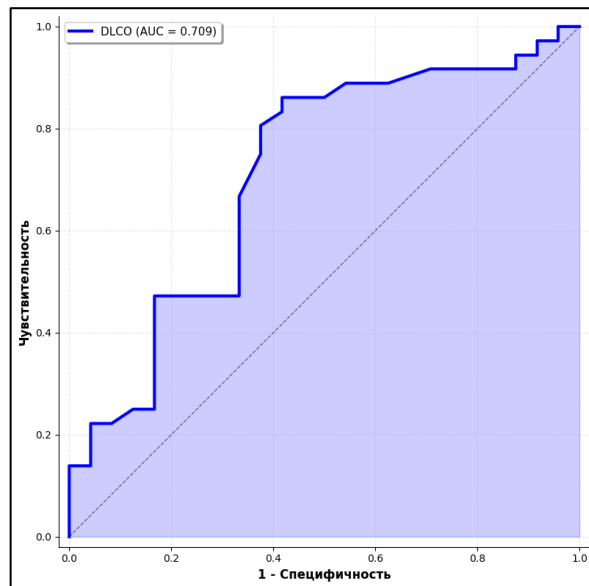
Рисунок 10 – Сравнение показателей ФВД между группой с ЛГ и группой без ЛГ у пациентов с ИИЛ-COVID-19

Выявлена слабая положительная корреляция между ФЖЕЛ и временем наблюдения (ΔT) ($r = 0,240$; $p = 0,041$), что может свидетельствовать о частичном регрессе интерстициальных изменений. Корреляции между DLCO и ΔT выявлено не было ($p = 0,590$).

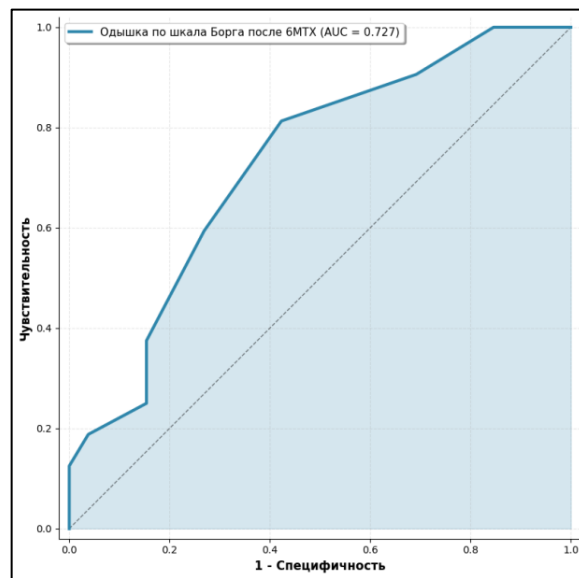
Пациенты с ЛГ демонстрировали большую выраженность одышки по шкале mMRC ($p = 0,049$), более высокие баллы Borg после 6MTX ($p = 0,003$), более низкую сатурацию в покое ($p = 0,018$) и достоверно чаще имели десатурацию при нагрузке (64,4% против 30,0%, $p = 0,003$). Дистанция 6MTX не различалась ($p = 0,139$).

ROC-анализ продемонстрировал, что DLCO обладает диагностической ценностью для выявления ЛГ: AUC = 0,709 (95% ДИ 0,571–0,847; $p = 0,006$). Пороговое значение DLCO менее 70% от должного обеспечило чувствительность 77,8% и специфичность 62,5% (Рисунок 11А).

Одышка по шкале Borg после 6MTX также показала диагностическую значимость: AUC = 0,727 (95% ДИ 0,595–0,860; $p = 0,003$). Порог ≥ 4 балла дал чувствительность 81,3% и специфичность 57,7% (Рисунок 11Б).



А



Б

Рисунок 11 – ROC-кривые для выявления ЛГ у пациентов с ИИЛ-COVID-19:
А – ROC-кривая: DLCO % должн.; Б – ROC-кривая: балл Borg после 6MTX

Результаты однофакторного логистического и линейного регрессионного анализа представлены в Таблице 18 и на Рисунке 12. Референтной категорией для бинарных предикторов являлось отсутствие признака.

Таблица 18 – Однофакторный логистический и линейный регрессионный анализ

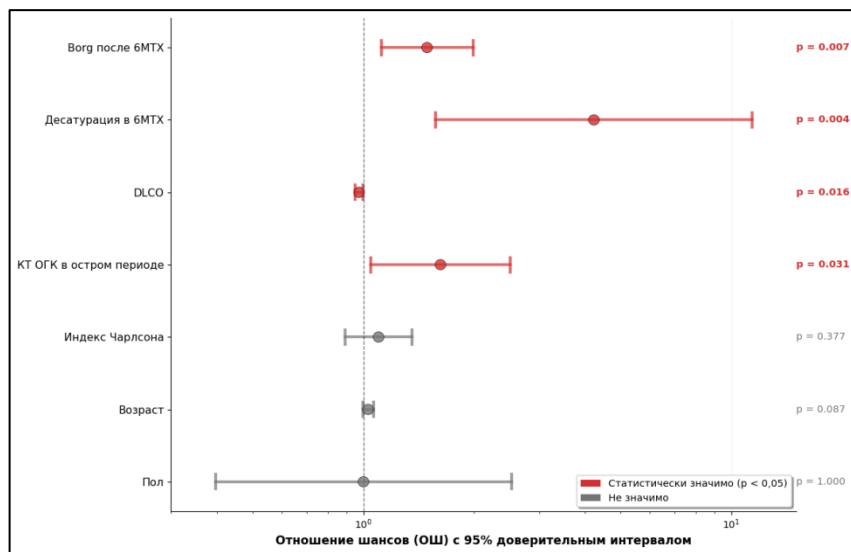
Предикторы	Однофакторный логистический регрессионный анализ		Однофакторный линейный регрессионный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	β (95% ДИ)	p
Пол	1,000 (0,396-2,524)	1,000	0,375 (-6,481-7,231)	0,913
Возраст	1,030 (0,996-1,065)	0,087	0,022 (-0,217-0,260)	0,858
Индекс Чарлсона	1,099 (0,891-1,357)	0,377	0,251 (-1,249-1,751)	0,740
КТ ОГК в остром периоде COVID-19	1,619 (1,045-2,509)	0,031*	1,576 (-1,206-4,357)	0,262
DLCO	0,973 (0,951-0,995)	0,016*	-0,268 (-0,408 - -0,127)	<0,001*
Десатурация в 6МТХ	4,229 (1,570-11,394)	0,004*	11,586 (5,301-17,871)	<0,001*
Borg после 6МТХ	1,489 (1,117-1,984)	0,007*	2,597 (0,940-4,255)	0,003*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

В логистической регрессии (исход – ЛГ, СДЛА ≥ 35 мм рт. ст.) статистически значимые предикторы:

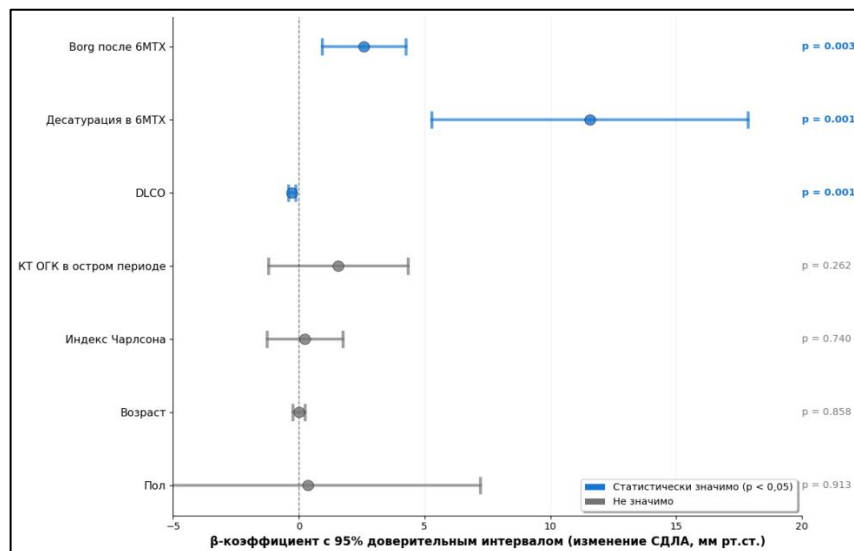
- DLCO – снижение на 1% от должного ассоциировано с увеличением шансов ЛГ на 2,7% (ОШ = 0,973; 95% ДИ 0,951–0,995; $p = 0,016$);
- Десатурация при 6МТХ – наличие десатурации повышало шанс ЛГ в 4,2 раза (ОШ = 4,229; 95% ДИ 1,570–11,394; $p = 0,004$);
- Borg после 6МТХ – увеличение на 1 балл повышало шанс ЛГ на 49% (ОШ = 1,489; 95% ДИ 1,117–1,984; $p = 0,007$);
- Тяжесть поражения по КТ в острый период COVID-19 – увеличение КТ-стадии на 1 балл повышало шанс ЛГ на 62% (ОШ = 1,619; 95% ДИ 1,045–2,509; $p = 0,031$).

В линейной регрессии (зависимая переменная – СДЛА, мм рт. ст.) значимыми предикторы увеличения СДЛА оказались:

- DLCO – снижение на 1% ассоциировано с ростом СДЛА на 0,268 мм рт. ст. ($\beta = -0,268$; 95% ДИ от $-0,408$ до $-0,127$; $p < 0,001$);
- Десатурация при 6МТХ – ассоциирована с увеличением СДЛА на 11,6 мм рт. ст. ($\beta = 11,586$; 95% ДИ $5,301$ – $17,871$; $p < 0,001$);
- Borg после 6МТХ – увеличение на 1 балл повышает СДЛА на 2,6 мм рт. ст. ($\beta = 2,597$; 95% ДИ $0,940$ – $4,255$; $p = 0,003$).



А



Б

Рисунок 12 – Однофакторный регрессионный анализ: А – Логистическая регрессия (выявление ЛГ); Б – Линейная регрессия (величина СДЛА)

В связи с ограниченным объемом выборки ($n = 75$) для многофакторного логистического регрессионного анализа непрерывные переменные были преобразованы в бинарные на основе клинически значимых порогов, полученных из ROC-анализа ($DLCO < 70\%$, $Borg \geq 4$ балла). Десатурация использовалась как бинарный признак (наличие/отсутствие).

Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 19. Независимым предиктором ЛГ после коррекции на десатурацию и выраженность одышки по Borg осталось снижение $DLCO < 70\%$ от должного: ОШ = 4,39 (95% ДИ 1,11–17,40; $p = 0,035$). Десатурация при 6MTX показала тенденцию к ассоциации (ОШ = 3,06; 95% ДИ 0,77–12,16; $p = 0,112$), а Borg после 6MTX ≥ 4 балла не достиг значимости (ОШ = 1,70; $p = 0,453$).

Таблица 19 – Многофакторный логистический регрессионный анализ (бинарные предикторы)

Предикторы	Категории сравнения	ОШ (95% ДИ)	p
DLCO % должн.	$< 70\%$ против $\geq 70\%$	4,39 (1,11-17,40)	0,035*
Десатурация в 6MTX	Наличие vs отсутствие	3,06 (0,77-12,16)	0,112
Borg после 6MTX	≥ 4 балла vs < 4 балла	1,70 (0,43-6,75)	0,453
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Резюме

Таким образом, у пациентов с ИИЛ-COVID-19 в отдаленном периоде (медиана 17 месяцев) легочная гипертензия ассоциируется со снижением $DLCO < 70\%$ от должного (независимый предиктор), наличием десатурации при нагрузке, высокой оценкой одышки по шкале Borg после 6MTX (порог ≥ 4 балла) и более тяжелой КТ-стадией в острый период COVID-19. Выявленные пороговые значения могут использоваться для скрининга ЛГ у данной категории пациентов. На основе полученных регрессионных коэффициентов построена прогностическая модель выявления ЛГ, которая оформлена в виде калькулятора (Рисунок Б.3).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено комплексной оценке клинико-функциональных и эхокардиографических особенностей ЛГ при трех ключевых вариантах ИЗЛ: ИЛФ, фГП и ИИЛ-COVID-19. В рамках единого протокола всем пациентам выполнялась ЭхоКГ с определением СДЛА, исследование ФВД, включая DLCO, 6MTX с пульсоксиметрией, а также оценка коморбидного фона. Впервые на российском материале одновременно сопоставлены предикторы и структурно-функциональные последствия ЛГ при трех нозологиях, что позволило выделить как универсальные, так и нозологически-специфичные маркеры легочной гипертензии.

Одной из принципиальных методологических особенностей работы явилось использование эхокардиографического порога СДЛА ≥ 35 мм рт. ст. для выделения группы ЛГ. Данный порог соответствует «высокой вероятности» ЛГ на основании актуальных российских клинических рекомендаций 2024 года [25] и рекомендаций ESC/ERS 2022 года [26]. Данный порог был выбран с опорой как на формальные классификации, так и на результаты проспективных исследований, демонстрирующих, что даже мягкая ЛГ с СДЛА в диапазоне 35–40 мм рт. ст. ассоциируется с достоверным увеличением риска смерти (ОР 2,12; 95% ДИ 1,42–3,15) и снижением систолической функции ПЖ по сравнению с лицами с СДЛА менее 30 мм рт. ст. [152]. Вместе с тем, для идентификации наиболее прогностически неблагоприятной тяжелой ЛГ был дополнительно введен порог СДЛА ≥ 60 мм рт. ст., оправданный данными о независимой предикторной роли такого уровня давления для годичной смертности при сердечной недостаточности [206] и согласующийся с критериями тяжелой ЛГ в композитной эхокардиографической шкале, разработанной для пациентов с ИЗЛ [22]. Применение двух пороговых значений позволило не только разделить пациентов с ЛГ и без нее, но и проследить градиент изменений по мере нарастания давления в легочной артерии, что оказалось особенно информативным при анализе коморбидности, толерантности к нагрузке и параметров правых отделов сердца.

4.1. Результаты, полученные в когорте идиопатического легочного фиброза

Распространенность ЛГ в исследованной когорте ИЛФ составила 71% при пороге СДЛА ≥ 35 мм рт. ст., что заметно превышает показатели большинства эпидемиологических работ. Такая высокая частота объясняется целенаправленным отбором пациентов с верифицированным ИЛФ, госпитализированных в специализированный пульмонологический стационар, где закономерно концентрируются пациенты с более тяжелым течением заболевания. В европейском регистре eurIPFreg, включавшем преимущественно амбулаторных больных, частота ЛГ по данным КПОС составила 14,2%, а с учетом эхокардиографических критериев — 27,1% [38]. В крупном ретроспективном анализе госпитализаций в США, основанном на кодах Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), распространенность ЛГ при ИЛФ оценивалась в 26,6% [37]. Популяционное исследование в Великобритании с использованием базы CPRD выявило распространенность ЛГ, ассоциированной с ИЗЛ, на уровне 36 на 1 млн взрослого населения, а годовичную заболеваемость — 17 на 1 млн [39]. При этом важно подчеркнуть, что в административных базах данных коды ЛГ обладают низкой чувствительностью, что ведет к систематическому недоучету случаев. В российском регистре ИЛФ, охватившем более 1000 пациентов из 72 регионов, ЛГ регистрировалась как одно из наиболее частых коморбидных состояний и была выявлена у 90,3% пациентов, что, вероятно, отражает не только истинную высокую распространенность, но и включение в анализ пациентов с эхокардиографическими признаками даже мягкой ЛГ [36]. Данные настоящего исследования, полученные при эхокардиографическом скрининге госпитализированных больных ИЛФ, хорошо согласуются с представлениями о высокой частоте ЛГ при тяжелом течении заболевания и подтверждают необходимость активного выявления этого осложнения, особенно на этапе стационарного лечения.

Ключевым результатом, полученным при анализе предикторов ЛГ в когорте ИЛФ, стало выявление независимой ассоциации между степенью десатурации в 6МТХ и наличием ЛГ. В многофакторной логистической регрессионной модели каждый дополнительный процент десатурации увеличивал шансы ЛГ на 19% (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,055–1,375; $p = 0,009$), а при пороге десатурации $> 9\%$ чувствительность для выявления ЛГ составила 54,8%, специфичность — 80,6% (AUC 0,693; $p < 0,001$) [207]. Также исследуемый в ROC-анализе порог SpO_2 после 6МТХ $< 84\%$ продемонстрировал высокую специфичность (87,1%) для выявления ЛГ (AUC 0,703; $p < 0,001$) [207]. При анализе тяжелой ЛГ (СДЛА ≥ 60 мм рт. ст.) роль десатурации оказалась еще более выраженной: каждый процент десатурации повышал шансы тяжелой ЛГ на 23,7% (ОШ 1,237; 95% ДИ 1,086–1,437; $p = 0,003$), а порог $> 9\%$ обеспечивал чувствительность 80% и специфичность 64,1% (AUC 0,721; $p = 0,005$) [208]. Полученные результаты полностью соответствуют современной парадигме, рассматривающей гипоксемию как один из ведущих механизмов легочной вазоконстрикции и последующего сосудистого ремоделирования при ИЛФ. В классических работах было показано, что минимальная сатурация во время 6МТХ является мощным предиктором ЛГ и входит в состав комплексных прогностических моделей. Так, в модели FORD (FVC%/DLCO%, oxygen saturation, race, distance walked) минимальная сатурация в 6МТХ наряду с соотношением ФЖЕЛ%/DLCO%, расой и пройденной дистанцией продемонстрировала AUC 0,75 в обучающей выборке и 0,69 в валидационной [105]. При сравнительном анализе нескольких неинвазивных моделей в многонациональной когорте ИЛФ индекс FORD показал наилучшую дискриминационную способность с AUC 0,817 [106]. Многокомпонентный инструмент PH-ILD Detection, включающий восемь параметров (дистанцию 6МТХ, DLCO, физикальные признаки, BNP, синкопе и др.), достигал AUC 0,921, однако требует значительно большего объема исходной информации [107]. В этом контексте особую ценность приобретает простота и доступность предложенного нами подхода: однократное измерение уровня десатурации в ходе стандартного 6МТХ позволяет с удовлетворительной точностью выделить пациентов,

нуждающихся в углубленном эхокардиографическом обследовании. Особо следует отметить, что для выявления тяжелой ЛГ десатурация $> 9\%$ продемонстрировала чувствительность 80% , что делает этот тест удобным инструментом скрининга наиболее угрожаемой категории больных.

Помимо десатурации, в когорте ИЛФ отчетливо проявилась роль коморбидного фона. Индекс коморбидности Чарлсона был значимо выше в группе ЛГ, а в многофакторной линейной регрессионной модели каждый балл индекса ассоциировался с приростом СДЛА на $2,2$ мм рт. ст. ($\beta = 2,205$; $p = 0,006$) [207, 209]. Частота ССС в анамнезе и ХСН нарастала параллельно тяжести ЛГ, достигая 74% и 70% соответственно в группе с СДЛА ≥ 60 мм рт. ст. [208]. Эти данные хорошо согласуются с результатами M. Kreuter et al., показавших, что ССЗ, включая атеросклероз и другие кардиальные патологии, независимо от легочной функции ухудшают выживаемость пациентов с ИЛФ [168]. Важно, что, по данным A. Jose et al., примерно у 20% пациентов с ЛГ на фоне ИЗЛ выявляется комбинированный пре- и посткапиллярный гемодинамический профиль, который ассоциируется с более высокой коморбидностью и неблагоприятным прогнозом по сравнению с изолированной прекапиллярной ЛГ [72]. Полученные нами результаты подтверждают, что сопутствующие ССЗ вносят независимый вклад в формирование и прогрессирование ЛГ при ИЛФ, и этот вклад не сводится исключительно к тяжести паренхиматозного фиброза.

Особого внимания заслуживает выявленная в нашем исследовании независимая ассоциация между продолжительностью ДКТ и уровнем СДЛА: каждый дополнительный год ДКТ сопровождался приростом СДЛА в среднем на $4,3$ мм рт. ст. ($\beta = 4,281$; $p = 0,020$) [209]. Данная находка впервые позиционирует длительность ДКТ как суррогатный маркер продолжительности гипоксемии и, косвенно, темпа сосудистого ремоделирования. В недавнем исследовании S. D. Nathan et al. было показано, что у пациентов с ИЛФ, ожидающих трансплантацию, медианная скорость повышения среднего давления в ЛА составляет $3,8$ мм рт. ст. в год [154]. Близкое совпадение этой величины с полученным нами коэффициентом линейной регрессии подтверждает обоснованность использования длительности

ДКТ в качестве косвенного индикатора прогрессирования ЛГ в рутинной клинической практике, особенно при отсутствии возможности рутинного выполнения КПОС.

Диффузионная способность легких в когорте ИЛФ хотя и было снижено в группе ЛГ (38,5% против 45,0%), но не достигло уровня статистической значимости ($p=0,086$) [207]. Эти данные согласуются с мнением S. D. Nathan et al., которые подчеркивали, что изолированное значение DLCO имеет ограниченную дискриминационную способность и должно использоваться в комбинации с другими параметрами, в частности в составе модели FORD [105]. В то же время в классической работе C. J. Lettieri et al. у пациентов с ИЛФ и подтвержденной при катетеризации ЛГ (ДЛА_{ср} > 25 мм рт. ст.) DLCO в процентах от должного был значимо ниже, чем у пациентов без ЛГ ($31,1 \pm 10,1\%$ против $37,6 \pm 11,3\%$; $p=0,04$) [3]. Некоторое расхождение с нашими результатами может объясняться различиями в методах верификации ЛГ (КПОС против ЭхоКГ), в формировании выборок (кандидаты на трансплантацию против госпитализированных пациентов с более широким спектром тяжести), а также использованием различных нормативных уравнений для расчета процента от должного. DLCO целесообразно использовать в комбинации с 6МТХ, прежде всего с уровнем десатурации, который продемонстрировал наибольшую независимую прогностическую силу.

Эхокардиографический анализ выявил у пациентов с ИЛФ и ЛГ отчетливые признаки ремоделирования правых отделов сердца: достоверное увеличение S_{пп} и БДПЖ_{ср}, а также резкое снижение индекса TAPSE/СДЛА (0,438 против 0,697 в группе без ЛГ; $p < 0,001$) при сохранении референсных абсолютных значений TAPSE [209]. Также продемонстрировано прогрессивное снижение индекса TAPSE/СДЛА по мере нарастания СДЛА [208]. Этот феномен представляет собой классическое проявление нарушения правожелудочково-артериального сопряжения — несоответствия между сократительной способностью ПЖ, оцениваемой по TAPSE, и значительно возросшей постнагрузкой, отражаемой СДЛА. Европейские и российские рекомендации подчеркивают важность расчета этого индекса для стратификации тяжести ЛГ [25,26]. Полученные нами

результаты показывают, что изолированная оценка TAPSE у пациентов с ИЛФ недостаточно информативна для выявления ранней дисфункции ПЖ, поскольку в условиях повышенной постнагрузки ПЖ может длительное время поддерживать нормальную продольную экскурсию фиброзного кольца трикуспидального клапана за счет компенсаторных механизмов. Лишь расчет индекса TAPSE/СДЛА позволяет своевременно диагностировать декомпенсацию ПЖ. Аналогичные данные были получены S. D. Cobra et al., которые у пациентов с нетяжелым ИЛФ без гипоксемии в покое выявили снижение продольной деформации свободной стенки ПЖ при нормальных TAPSE и S' , что указывает на еще более ранние нарушения сократимости, не выявляемые стандартными показателями [165]. Следовательно, добавление индекса TAPSE/СДЛА в протокол эхокардиографического обследования пациентов с ИЛФ, особенно при наличии ЛГ, позволяет более полно оценить адаптацию ПЖ к постнагрузке и выявить пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов.

Важно отметить, что в недавнем сравнительном исследовании пациентов с ИЛФ и ГП было установлено, что при сопоставимых абсолютных значениях TAPSE у больных ИЛФ регистрируются достоверно более высокие значения СДЛА и более низкий индекс TAPSE/СДЛА (0,49 против 0,59; $p = 0,005$) [166]. Эти данные позволяют предположить, что более выраженное снижение индекса TAPSE/СДЛА представляет собой отличительную гемодинамическую черту ИЛФ-ассоциированной легочной гипертензии по сравнению с другими фиброзирующими заболеваниями легких, что может быть связано с особенностями сосудистого ремоделирования при ИЛФ.

Патофизиологическим обоснованием полученных функциональных и эхокардиографических находок служат данные о структурных изменениях легочных сосудов при ИЛФ. Морфометрические исследования, выполненные на аутопсийном и эксплантированном материале, показали, что при ИЛФ диаметр просвета ветвей легочной артерии уменьшается в 1,5 раза, а толщина стенки возрастает в 2,9 раза за счет гипертрофии меди и в 2,2 раза и утолщения интимы в 4,1 раза; при этом установлена прямая корреляция между СДЛА и долей интимы в

структуре сосудистой стенки ($r = 0,68$; $p < 0,05$) [175]. Эти морфологические изменения развиваются не только в зонах фиброза, но и в участках паренхимы, не затронутых фибротическим процессом, что подтверждает концепцию независимого сосудистого ремоделирования при ИЛФ. Ключевыми молекулярными механизмами служат дисфункция эндотелия со снижением продукции вазодилататоров (оксид азота, простациклин) и повышением секреции вазоконстрикторов (ЕТ-1, тромбоксан A_2 , ангиотензин II), а также гиперпролиферация ГМК сосудов под действием факторов роста, высвобождаемых из окружающей фиброзной ткани и апоптотических эндотелиальных клеток [14,15]. В этом контексте степень десатурации во время физической нагрузки выступает не просто как функциональный маркер, а как интегральный показатель, отражающий суммарный эффект гипоксической вазоконстрикции, ремоделирования сосудов и нарушения вентиляционно-перфузионных отношений.

С клинической точки зрения, полученные результаты поддерживают рекомендации Delphi-консенсуса, согласно которым у пациентов с ИЗЛ, и в частности с ИЛФ, скрининг ЛГ следует проводить при наличии десатурации в 6МТХ, снижении DLCO, уменьшении дистанции 6МТХ, а также при повышении уровня НУП [12]. На основании наших данных можно предложить простой прагматичный алгоритм: пациентам с ИЛФ, у которых при 6МТХ регистрируется десатурация $> 9\%$ или снижение SpO_2 после нагрузки менее 84% , показано целенаправленное эхокардиографическое исследование с обязательной оценкой размеров правых камер и расчетом индекса TAPSE/СДЛА. Внедрение такого алгоритма в рутинную практику особенно актуально для российской системы здравоохранения, учитывая, что, по данным регистра, лишь $34,2\%$ пациентам с ИЛФ проводится исследование DLCO и $71,8\%$ — спирометрия, что указывает на необходимость более широкого использования простых функциональных тестов для стратификации риска [36].

4.2. Результаты, полученные в когорте хронического гиперчувствительного пневмонита с фибротическим фенотипом

Когорта фГП была следующим объектом интереса в настоящем исследовании и позволила выявить как черты, общие с ИЛФ, так и нозологически-специфические особенности легочной гипертензии. Распространенность ЛГ при пороге СДЛА ≥ 35 мм рт. ст. составила 69%, что сопоставимо с показателями, полученными в когорте ИЛФ, и превышает данные многих зарубежных работ, что объясняется, как и в случае ИЛФ, преобладанием пациентов с тяжелым течением заболевания в условиях специализированного стационара. По данным проспективного гемодинамического исследования R. K. F. Oliveira et al., среди 50 симптомных пациентов с ХГП, которым выполнялась КПОС, прекапиллярная ЛГ была выявлена у 44% обследованных [6]. В польской когорте из 108 пациентов с впервые выявленным ХГП эхокардиографические признаки ЛГ (СДЛА > 36 мм рт. ст.) были обнаружены у 43% пациентов, причем повышение давления > 50 мм рт. ст. регистрировалось исключительно при фибротическом фенотипе [23]. В российском исследовании, включавшем 85 пациентов с ХГП, ЛГ была диагностирована у 48,2% обследованных, и все они имели фибротический фенотип [17]. В египетском исследовании, где преобладали женщины с контактом с домашними птицами, частота ЛГ оказалась несколько ниже — 28,3% [41]. В наиболее крупном кросс-секционном исследовании, включавшем 90 пациентов (85% — фибротический фенотип), ЛГ с помощью ЭхоКГ и КПОС была верифицирована у 59% больных, причем более чем у половины из них зарегистрирован смешанный пре- и посткапиллярный гемодинамический паттерн [7]. Следовательно, частота ЛГ при ХГП в настоящем исследовании соответствует верхней границе литературных данных, что отражает высокую актуальность проблемы для стационарного звена.

Принципиальным отличием фГП от ИЛФ оказалось наличие значимых различий по объемным показателям ФВД между группами с ЛГ и без нее. В группе ЛГ были достоверно ниже ФЖЕЛ (53% против 69% от должного;

$p < 0,001$), $ОФВ_1$ (59% против 73% от должного; $p < 0,001$) и $ОЕЛ$ (57% против 66% от должного; $p = 0,008$). Диффузионная способность легких в процентах от должного была также значимо ниже в группе ЛГ (36% против 47%; $p < 0,001$). Эти данные контрастируют с результатами, полученными при ИЛФ, где ни один из объемных показателей не коррелировал с ЛГ, а $DLCO$ демонстрировало лишь тенденцию к снижению. Такое различие указывает на более тесную связь между тяжестью паренхиматозного фиброза и развитием ЛГ при ХГП, что согласуется с выводами R. K. F. Oliveira et al., показавших, что при ХГП тяжесть ЛГ коррелирует со степенью фибротического поражения легких, по данным функциональных тестов и ВРКТ [6]. Вместе с тем, в нашем исследовании $DLCO$ и $S_{пп}$ сохранили независимую предикторную значимость в многофакторных моделях, что указывает на вклад собственно сосудистого компонента, не полностью объяснимого распространенностью фиброза. Эта двойственность патогенеза — доминирующая роль фиброзной деструкции легочного сосудистого русла в сочетании с независимым сосудистым ремоделированием — выделена как характерная черта ХГП в федеральных клинических рекомендациях Минздрава России 2025 года [42] и подтверждается работами, демонстрирующими эндотелиальную дисфункцию и гиперпродукцию ET-1 даже в участках, не затронутых фиброзом [17].

Объем поражения легочной паренхимы по данным ВРКТ высоко значимо различался между группами: в группе ЛГ он был почти вдвое выше (73% против 40%; $p < 0,001$), а при трехкатегориальном анализе демонстрировал четкий ступенчатый рост по мере увеличения СДЛА. Площадь под ROC-кривой для объема поражения при выявлении ЛГ составила 0,747, а оптимальный порог $> 47,5\%$ обеспечивал чувствительность 78% и специфичность 62%. Это существенно отличается от результатов, полученных при ИЛФ, где объем поражения не различался между группами и не обладал дискриминационной способностью. Столь тесная связь распространенности фиброза с ЛГ при ХГП может быть обусловлена особенностями естественного течения заболевания: при ХГП фиброз нередко носит более распространенный и прогрессирующий характер,

вовлекая обширные участки паренхимы и соответственно редуцируя значительную часть сосудистого русла, тогда как при ИЛФ сосудистое ремоделирование может опережать паренхиматозное поражение.

Эхокардиографические изменения у пациентов с фГП и ЛГ характеризовались увеличением Sпп и снижением индекса TAPSE/СДЛА (0,500 против 0,740 в группе без ЛГ; $p < 0,001$) при сохранных абсолютных значениях TAPSE и нормальном диаметре ПЖ. Такая картина также отражает феномен нарушения правожелудочково-артериального сопряжения, однако степень снижения индекса TAPSE/СДЛА была менее выраженной, чем при ИЛФ (медиана 0,500 против 0,438), что согласуется с данными сравнительного исследования О. А. Суворовой и соавт. [166]. Это позволяет предположить, что при ХГП перегрузка ПЖ давлением нарастает более постепенно, параллельно прогрессированию паренхиматозного фиброза, тогда как при ИЛФ более резкое нарушение сопряжения может отражать агрессивное сосудистое ремоделирование, не пропорциональное степени фиброза.

При анализе предикторов тяжелой ЛГ ($\text{СДЛА} \geq 60$ мм рт. ст.) в когорте фГП с помощью многофакторной логистической регрессии независимую значимость сохранили DLCO (ОШ 0,93 на 1% от должного; 95% ДИ 0,86–0,99; $p = 0,034$) и Sпп (ОШ 1,30 на 1 см²; 95% ДИ 1,09–1,61; $p = 0,007$). Пороговое значение $\text{DLCO} \leq 31,5\%$ от должного обеспечивало чувствительность 67% и специфичность 75% (AUC 0,724), а $\text{Sпп} > 15,7$ см² — чувствительность 71% и специфичность 75% (AUC 0,757). Дополнительную ценность имела дистанция 6МТХ: порог ≤ 245 м давал чувствительность 77% и специфичность 65% (AUC 0,742). В отличие от ИЛФ, абсолютная величина десатурации в 6МТХ при фГП не являлась независимым предиктором наличия или тяжести ЛГ в многофакторных моделях, хотя сохраняла значимую связь с непрерывным уровнем СДЛА в линейной регрессии ($\beta = 0,60$; $p = 0,030$). Это может объясняться тем, что при ХГП степень десатурации при нагрузке в большей мере детерминирована объемом паренхиматозного поражения, нежели изолированной сосудистой дисфункцией, и потому ее независимый вклад нивелируется при учете DLCO и Sпп.

Существенное клиническое значение имеет выявленный нами ступенчатый рост частоты ССС, ХСН и сахарного диабета по мере утяжеления ЛГ при фГП. Так, частота ССС в группах без ЛГ, с умеренной ЛГ и тяжелой ЛГ составила 22%, 30% и 57% соответственно ($p=0,016$); аналогичная динамика отмечена для ХСН (20%, 26%, 52%; $p=0,020$) и сахарного диабета (22%, 19%, 48%; $p=0,021$). Эти данные свидетельствуют о том, что коморбидный фон, особенно кардиоваскулярные заболевания, не только чаще сопутствует тяжелой ЛГ при фГП, но и, вероятно, вносят вклад в ее прогрессирование через механизмы, аналогичные таковым при ИЛФ — формирование комбинированного пре- и посткапиллярного профиля, увеличение жесткости левого желудочка и усугубление гипоксемии [72].

Таким образом, результаты, полученные в когорте фГП, демонстрируют, что легочная гипертензия при этом заболевании представляет собой результат тесного взаимодействия фиброзной деструкции легочного сосудистого русла и независимого сосудистого ремоделирования. С практической точки зрения, высокая предсказательная ценность DLCO, S_{пп} и объема поражения легких по ВРКТ делает эти показатели удобными инструментами неинвазивного скрининга ЛГ у пациентов с фГП. Согласно федеральным клиническим рекомендациям 2025 года, всем пациентам с фГП показано ежегодное выполнение ЭхоКГ для своевременного выявления ЛГ [42]; наши данные конкретизируют показания к более частому и углубленному обследованию: при снижении DLCO менее 31,5% от должного, увеличении S_{пп} более 15,7 см² или уменьшении дистанции 6MTX менее 250 м следует с высокой настороженностью ожидать наличия тяжелой ЛГ и рассмотреть вопрос о направлении пациента в экспертный центр для инвазивной верификации и решения вопроса о начале ЛАГ-специфической терапии.

4.3. Результаты, полученные в когорте интерстициальных изменений легких после COVID-19

Пандемия COVID-19 привела к появлению новой когорты пациентов с персистирующими интерстициальными изменениями легких и связанными с ними функциональными нарушениями, включая легочную гипертензию. В нашем исследовании, включившем 75 пациентов с ИИЛ-COVID-19, медиана времени от острой фазы до момента наблюдения составила 17 (8; 24) месяцев. Легочная гипертензия (СДЛА ≥ 35 мм рт. ст.) была выявлена у 45 пациентов (60%), что близко к данным Н. А. Таһа et al., обнаруживших ЛГ при ЭхоКГ у 70% пациентов с персистирующей одышкой после COVID-19 [8]. Полученные нами результаты подтверждают, что даже в отдаленном постковидном периоде ЛГ остается актуальной проблемой, требующей активного скрининга.

Ключевым функциональным предиктором ЛГ в этой когорте явилась диффузионная способность легких. Снижение DLCO менее 70% от должного ассоциировалось с ЛГ с отношением шансов 4,39 (95% ДИ 1,11–17,40; $p = 0,035$) после поправки на десатурацию и выраженность одышки по Borg. Порог $< 70\%$ обеспечивал чувствительность 77,8% и специфичность 62,5% (AUC 0,709; $p = 0,006$) [210]. Эти данные согласуются с результатами крупных многоцентровых исследований, продемонстрировавших высокую частоту снижения DLCO у пациентов, перенесших COVID-19. В исследовании PHOSP-COVID через 5,9 месяцев DLCO менее 80% от должного регистрировался у 34,3% обследованных, причем степень нарушения коррелировала с тяжестью острого периода [201]. В исследовании LUNG INJURY COVID-19 Study стойкое снижение DLCO менее 80% сохранялось через 12 месяцев у 42,4% пациентов, а тяжелое течение (КТ-4) было ассоциировано с персистенцией структурных и функциональных нарушений [21]. Принципиально важно, что в нашем исследовании была выявлена положительная корреляция между ФЖЕЛ и временем, прошедшим после острой фазы ($r = 0,240$; $p = 0,041$), что указывает на частичный регресс интерстициального компонента со временем, тогда как для DLCO аналогичной динамики не наблюдалось ($p = 0,590$).

Это расхождение является косвенным свидетельством персистирующего сосудистого поражения, которое не регрессирует параллельно с разрешением паренхиматозных изменений. Патофизиологическим обоснованием такого сосудистого компонента служат данные о ключевой роли ЕТ-1 в развитии сосудистого ремоделирования и фиброза при COVID-19, что создает основу для стойкого нарушения газообмена независимо от динамики интерстициальных изменений [194]. Кроме того, по данным В. П. Золотницкой и соавт., снижение микроциркуляции в легких более чем на 50%, персистирующее через 6 месяцев после острой фазы COVID-19, является предиктором последующего формирования необратимых изменений легочной паренхимы [19].

Дополнительными значимыми предикторами ЛГ в нашей когорте явились наличие десатурации при 6МТХ (ОШ 4,229; 95% ДИ 1,570–11,394; $p = 0,004$) и оценка одышки по шкале Borg после 6МТХ ≥ 4 баллов (AUC 0,727; чувствительность 81,3%, специфичность 57,7%). Полученные результаты хорошо согласуются с общей концепцией, согласно которой гипоксемия и обусловленная ею легочная вазоконстрикция являются универсальными механизмами формирования ЛГ при хронических заболеваниях легких, включая постковидные ИЗЛ. В исследовании К. Erdem et al. было показано, что уже через 2–3 месяца после острой инфекции регистрируется повышение СДЛА и дилатация ПЖ, причем эти изменения коррелируют с тяжестью пневмонии по данным КТ [24]. В нашей работе тяжесть острого периода также была значимым предиктором: в группе с ЛГ достоверно преобладали пациенты с КТ-4 в острый период (44,4% против 26,7%; $p = 0,026$), а в однофакторном логистическом регрессионном анализе увеличение КТ-стадии на один балл повышало шансы ЛГ на 62% (ОШ 1,619; $p = 0,031$). Эти данные подтверждают, что тяжелое острое повреждение легких при COVID-19 является ключевым фактором риска формирования как персистирующих интерстициальных изменений, так и легочной гипертензии.

Современные патофизиологические представления о механизмах развития ЛГ при COVID-19 объединяют прямое вирусное повреждение эндотелия легочных сосудов и кардиомиоцитов, системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и

тромбоваскулит, ведущие к ремоделированию легочного сосудистого русла и перегрузке правых отделов сердца [18]. Особое значение придается ET-1, который стимулирует как сосудистое ремоделирование, так и фиброгенез [194]. Тяжелая пневмония COVID-19, осложненная тромбоэмболией легочной артерии, повышает риск развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, что требует особого внимания к данной категории пациентов [195]. В нашем исследовании у пациентов с ЛГ отмечено ремоделирование правых камер сердца (увеличение Sпп до 17 см² против 13 см²; $p = 0,003$) и снижение индекса TAPSE/СДЛА (0,551 против 0,800; $p < 0,001$), что отражает нарушение правожелудочково-артериального сопряжения и является неблагоприятным прогностическим признаком. Эти изменения аналогичны таковым при ИЛФ и ХГП, что свидетельствует об универсальности реакции правых отделов сердца на повышенную постнагрузку независимо от этиологии ИЗЛ.

Следует отметить, что, по данным С. Tudoran et al., у большинства пациентов с развившейся после COVID-19 ЛГ наблюдается положительная гемодинамическая динамика в течение 3–6 месяцев, однако примерно у 15% пациентов повышенное давление в легочной артерии сохраняется, что указывает на риск хронизации процесса [193]. В нашем исследовании, проведенном при медиане наблюдения 17 месяцев, ЛГ сохранялась у значительной доли пациентов, что подтверждает необходимость долгосрочного мониторинга. Динамика интерстициальных изменений легких после COVID-19 остается дискуссионной: в исследовании UKILD выраженность ИИЛ существенно не изменялась при повторной КТ через 90 дней [198], тогда как другие работы демонстрируют постепенное разрешение паренхиматозных изменений в период от 3 до 12 месяцев [197,198]. Наши данные о частичном регрессе рестрикции (положительная корреляция ФЖЕЛ со временем) при отсутствии улучшения DLCO согласуются со второй точкой зрения и подчеркивают необходимость дифференцированной оценки функциональных показателей при постковидном наблюдении.

4.4. Интеграция результатов и практические аспекты

Проведенное исследование позволило выделить как общие, так и нозологически-специфичные предикторы легочной гипертензии при трех основных формах ИЗЛ. Общей чертой явилось универсальное значение десатурации в 6МТХ и снижения DLCO как маркеров ЛГ, однако их прогностический вес различались. При ИЛФ десатурация была наиболее сильным независимым предиктором как ЛГ, так и тяжелой ЛГ, тогда как DLCO демонстрировало лишь умеренную связь, а объем поражения легких по ВРКТ не коррелировал с ЛГ. При фГП, напротив, объем поражения и DLCO имели первостепенное значение, а десатурация утрачивала независимую предикторную роль в многофакторных моделях. В когорте пациентов с постковидными интерстициальными изменениями легких и снижение DLCO, и десатурация обладали сопоставимой прогностической ценностью; наряду с этим независимый вклад вносила и выраженность поражения легких в остром периоде COVID-19.

Эхокардиографические признаки ремоделирования правых отделов сердца — увеличение Sпп и снижение индекса TAPSE/СДЛА — оказались общими для всех трех когорт и продемонстрировали дозозависимый характер изменений по мере нарастания СДЛА. При этом абсолютные значения TAPSE длительно сохранялись в пределах нормы, что подтверждает низкую чувствительность изолированного TAPSE для выявления ранней дисфункции ПЖ и подчеркивает необходимость обязательного расчета индекса TAPSE/СДЛА у всех пациентов с ИЗЛ и подозрением на ЛГ. Композитный эхокардиографический калькулятор, разработанный S. Вах et al. для пациентов с ИЗЛ, включающий СДЛА, Sпп, фракционное изменение площади ПЖ, отношение ПЖ/ЛЖ и индекс эксцентричности ЛЖ, продемонстрировал высокую точность для предсказания тяжелой ЛГ (AUC 0,848) независимо от этиологии ИЗЛ [22]. Наши результаты подтверждают, что оценка Sпп и других косвенных признаков может обеспечить приемлемую точность скрининга, особенно при плохом акустическом окне.

На основе полученных многофакторных моделей разработаны три нозоспецифичных интерактивных калькулятора вероятности ЛГ (для ИЛФ, фГП и ИИЛ-COVID-19). Их дискриминационная способность составила AUC 0,69–0,85 по результатам ROC-анализа. При условии успешной внешней валидации данные инструменты могут быть интегрированы в системы поддержки принятия врачебных решений.

С учетом полученных данных предложен поэтапный алгоритм неинвазивного скрининга ЛГ: на первом этапе — 6МТХ с пульсоксиметрией и DLCO; при выявлении десатурации $> 9\%$ (для ИЛФ и постковидных ИЗЛ) или снижении DLCO $\leq 31,5\%$ от должного (для фГП) и/или менее 70% (для постковидных ИЗЛ) — эхокардиография с расчетом TAPSE/СДЛА; при СДЛА ≥ 35 мм рт. ст., Sпп $> 15,7$ см² или TAPSE/СДЛА $< 0,55$ мм/мм рт. ст. — рассмотрение вопроса о КПОС в экспертном центре. Такой алгоритм полностью соответствует рекомендациям Delphi-консенсуса [12] и согласуется с мнением экспертов PVRI [2].

В последние годы активно развиваются методы машинного обучения для неинвазивной диагностики ЛГ при ИЗЛ [109,130], однако они требуют внешней валидации и внедрения в рутинную практику. До тех пор простые, доступные и воспроизводимые тесты, такие как 6МТХ с оценкой десатурации и DLCO, остаются основой скрининга ЛГ при ИЗЛ.

4.5. Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, его поперечный дизайн не позволяет оценить динамику показателей во времени и установить причинно-следственные связи между ними и прогрессированием ЛГ. Во-вторых, диагноз ЛГ устанавливался на основании эхокардиографических критериев (СДЛА ≥ 35 мм рт. ст. и ≥ 60 мм рт. ст.), а не данных КПОС — золотого стандарта диагностики. Хотя использованные пороги соответствуют высокой вероятности ЛГ согласно действующим рекомендациям [25,26], отсутствие инвазивной

верификации могло привести к некоторому смещению в оценке распространенности и тяжести ЛГ. В-третьих, размер выборок при анализе тяжелой ЛГ (ИЛФ, $n = 27$; фГП, $n = 21$) был относительно небольшим, что могло повлиять на устойчивость коэффициентов многофакторных моделей.

В-четвертых, прогностические модели, положенные в основу интерактивных калькуляторов и требуют подтверждения в независимых проспективных когортах с обязательной внешней валидацией. Наконец, моноцентровой характер исследования и преобладание пациентов с тяжелым течением заболевания вследствие отбора в специализированном пульмонологическом стационаре ограничивают обобщаемость полученных данных на общую популяцию больных ИЗЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование представляет собой комплексный сравнительный анализ клинико-функциональных и эхокардиографических предикторов легочной гипертензии у 355 пациентов с тремя формами интерстициальных заболеваний легких — идиопатическим легочным фиброзом, хроническим гиперчувствительным пневмонитом фибротического фенотипа и постковидными интерстициальными изменениями.

В ходе работы установлено, что легочная гипертензия является чрезвычайно распространенным осложнением у госпитализированных пациентов с ИЗЛ: частота ЛГ (СДЛА ≥ 35 мм рт. ст.) составила 71% при ИЛФ, 69% при фГП и 60% при ИИЛ-COVID-19. Тяжелая ЛГ (СДЛА ≥ 60 мм рт. ст.) регистрируется у 22% больных ИЛФ и 13% пациентов с фГП.

Ключевым результатом работы явилось выявление нозоспецифичности предикторов ЛГ:

- при ИЛФ ведущим независимым предиктором является степень десатурации в 6-минутном тесте ходьбы (ОШ = 1,19 на 1%; $p = 0,009$) с пороговым значением $> 9\%$ для выявления тяжелой ЛГ (чувствительность 80%, специфичность 64%);
- при фГП независимыми предикторами тяжелой ЛГ служат DLCO (ОШ = 0,93 на 1%; $p = 0,034$) и площадь правого предсердия (ОШ = 1,30 на 1 см²; $p = 0,007$) с пороговыми значениями $DLCO \leq 31,5\%$ и $S_{пп} > 15,7$ см² (специфичность 75%);
- при ИИЛ-COVID-19 в отдаленном периоде (медиана 17 месяцев) единственным независимым предиктором ЛГ является стойкое снижение $DLCO < 0\%$ от должного (ОШ = 4,39; $p = 0,035$), при этом динамика рестриктивных нарушений не сопровождается восстановлением диффузионной способности, что подтверждает персистенцию сосудистого компонента.

Дополнительно установлена независимая ассоциация продолжительности длительной кислородотерапии с уровнем СДЛА при ИЛФ ($\beta = 4,28$ мм рт. ст. за

год; $p = 0,020$), что позволяет рассматривать этот показатель как суррогатный маркер прогрессирования ЛГ. Во всех когортах выявлено ремоделирование правых отделов сердца с нарушением правожелудочково-артериального сопряжения (снижение индекса TAPSE/СДЛА), что подчеркивает необходимость обязательного расчета этого индекса при эхокардиографическом обследовании.

На основе полученных независимых предикторов разработаны:

- Дифференцированный алгоритм неинвазивного скрининга ЛГ, включающий последовательную оценку десатурации в 6МТХ, DLCO, эхокардиографических параметров (СДЛА, Sпп, TAPSE/СДЛА) и определение показаний к катетеризации правых отделов сердца в экспертном центре.

- Три нозоспецифичных интерактивных калькулятора вероятности ЛГ:
 - Для ИЛФ: $\text{logit}(P) = -1,94 + 0,174 \times (\text{Десатурация, \%}) + 0,262 \times (\text{Индекс Чарлсона, баллы})$
 - Для ХГПфф: $\text{logit}(P) = -0,15 - 0,051 \times \text{DLCO (\% долж.)} + 0,207 \times \text{Sпп (см}^2\text{)}$
 - Для ИИЛ-COVID-19: $\text{logit}(P) = -1,07 + 1,48 \times (\text{DLCO} < 70\%) + 1,12 \times (\text{Десатурация есть})$

Интерактивные калькуляторы (для ИЛФ, ХГПфф и ИИЛ-COVID-19), позволяют по значениям независимых предикторов рассчитать индивидуальную вероятность наличия ЛГ. Калькуляторы реализованы в виде HTML-инструмента, прошли внутреннюю валидацию (AUC 0,69–0,85) и после внешней валидации могут быть внедрены в системы поддержки принятия врачебных решений для стратификации риска. HTML-код калькуляторов представлен в Приложении В. Для удобства использования в клинической практике эти формулы реализованы в виде интерактивного HTML-калькулятора, который может быть открыт на любом компьютере или мобильном устройстве (Рисунки Б.1, Б.2, Б.3): пользователь вводит значения предикторов и получает вероятность ЛГ в процентах.

Таким образом, в работе решена актуальная научная задача — установлены ключевые неинвазивные предикторы легочной гипертензии при трех наиболее клинически значимых вариантах ИЗЛ, выявлены нозологические различия в их

прогностической ценности и предложены пути практического использования полученных моделей для стратификации риска. Дальнейшие проспективные мультицентровые исследования с внешней валидацией разработанных калькуляторов, а также применение методов машинного обучения на расширенных наборах данных позволят уточнить пороговые значения, повысить точность прогнозирования и создать еще более надежные алгоритмы поддержки принятия врачебных решений.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с идиопатическим легочным фиброзом ($n = 121$) легочная гипертензия (СДЛА ≥ 35 мм рт. ст.) выявлена в 71% случаев, тяжелая ЛГ (СДЛА ≥ 60 мм рт. ст.) – в 22%. Ведущим независимым предиктором ЛГ является степень десатурации в 6МТХ: каждый процент десатурации повышает шансы ЛГ на 19% (ОШ = 1,19; 95% ДИ 1,055–1,375; $p = 0,009$). Пороговое значение десатурации $> 9\%$ позволяет выявлять любую ЛГ с чувствительностью 54,8% и специфичностью 80,6%, а тяжелую ЛГ – с чувствительностью 80% и специфичностью 64,1% (AUC = 0,721). Уровень СДЛА независимо ассоциирован с индексом коморбидности Чарлсона ($\beta = 2,21$; $p = 0,006$) и длительностью длительной кислородотерапии ($\beta = 4,28$ мм рт. ст. за год; $p = 0,020$). Диффузионная способность легких не является самостоятельным скрининговым маркером (чувствительность 78,6%, специфичность 45,2%).

2. У пациентов с хроническим гиперчувствительным пневмонитом фибротического фенотипа ($n = 159$) частота ЛГ составила 69%, тяжелой ЛГ – 13%. Независимыми предикторами тяжелой ЛГ являются DLCO (ОШ = 0,93 на 1% от должного; 95% ДИ 0,86–0,99; $p = 0,034$) и Sпп (ОШ = 1,30 на 1 см²; 95% ДИ 1,09 – 1,61; $p = 0,007$). Пороговые значения DLCO $\leq 31,5\%$ от должного и Sпп $> 15,7$ см² обладают специфичностью 75% для выявления тяжелой ЛГ.

3. У пациентов с интерстициальными изменениями легких после COVID-19 ($n = 75$, медиана наблюдения 17 месяцев) ЛГ диагностирована в 60% случаев. Единственным независимым предиктором ЛГ является стойкое снижение DLCO $< 70\%$ от должного (ОШ = 4,39; 95% ДИ 1,11–17,40; $p = 0,035$). Тяжесть острого периода (КТ-4) и десатурация при нагрузке в однофакторном анализе повышают риск ЛГ в 1,62 и 4,23 раза соответственно, однако их вклад опосредован через диффузионную способность. Выявлена положительная корреляция между ФЖЕЛ и временем после COVID-19 ($r = 0,240$; $p = 0,041$), тогда как DLCO не восстанавливается ($p = 0,590$), что подтверждает персистенцию сосудистого компонента.

4. На основе полученных независимых предикторов разработаны дифференцированный алгоритм неинвазивного скрининга ЛГ и три нозоспецифичных интерактивных калькулятора вероятности ЛГ: для ИЛФ – на основе десатурации и индекса Чарлсона; для фГП – на основе DLCO и площади правого предсердия; для ИИЛ-COVID-19 – на основе бинарных признаков (DLCO <70% и наличие десатурации). Предложены пороговые значения для направления на эхокардиографию и катетеризацию правых отделов сердца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с ИЛФ, фГП и постковидным ИЗЛ, находящимся на стационарном лечении в пульмонологических отделениях, рекомендуется проведение скрининга ЛГ с использованием теста 6-минутной ходьбы с пульсоксиметрией и исследования DLCO не реже одного раза в 6–12 месяцев.

2. У больных ИЛФ основным скрининговым параметром следует считать степень десатурации в 6МТХ: при значении $> 9\%$ пациенту показано внеочередное эхокардиографическое исследование с оценкой СДЛА, размеров правых камер сердца и расчетом индекса TAPSE/СДЛА. Пациентам с длительным анамнезом ДКТ (более 1 года) целесообразно более частое (каждые 3–6 месяцев) эхокардиографическое наблюдение.

3. У пациентов с ХГПф скрининг ЛГ должен базироваться на ежегодном определении DLCO и эхокардиографии с измерением Sпп. При снижении DLCO $\leq 31,5\%$ от должного или увеличении Sпп $> 15,7 \text{ см}^2$, а также при уменьшении дистанции 6МТХ $\leq 250 \text{ м}$, показано направление в экспертный центр для рассмотрения вопроса о КПОС.

4. У пациентов с постковидными интерстициальными изменениями легких, перенесших тяжелую пневмонию (КТ-3–4 в острую фазу) снижение DLCO $< 70\%$ от должного служит показанием для эхокардиографического скрининга ЛГ даже при отсутствии выраженной одышки. При сохраняющейся десатурации в 6МТХ более чем через 12 месяцев после острой фазы – рекомендовано углубленное эхокардиографическое обследование с оценкой правых отделов сердца.

5. Разработанные интерактивные калькуляторы вероятности ЛГ могут использоваться в клинической практике в качестве инструментов поддержки принятия решений после проведения их внешней валидации в независимых когортах.

6. Включение в рутинный протокол эхокардиографического исследования у пациентов с ИЗЛ расчета индекса TAPSE/СДЛА является обязательным для своевременной диагностики правожелудочковой дисфункции,

поскольку изолированное значение TAPSE может оставаться нормальным даже при значимом повышении давления в легочной артерии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

6МТХ – тест с 6-минутной ходьбой

БДПЖср – Средний базальный диаметр правого желудочка

ВОБЛ – веноокклюзионная болезнь

ВРКТ – компьютерная томография высокого разрешения, высокоразрешающая компьютерная томография

ГМК – гладкомышечные клетки

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии

ДИ – доверительный интервал

ДКТ – длительная кислородотерапия

ДЛАСр – среднее давление в легочной артерии

ДПП – давление в правом предсердии

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких

ИЗЛ-СЗСТ – интерстициальные заболевания легких, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани

ИИЛ – интерстициальные изменения легких

ИИЛ-COVID-19 – интерстициальные изменения легких, ассоциированные с перенесенной коронавирусной инфекцией (постковидные интерстициальные изменения легких)

ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии

ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия

ИЛ-1 β – интерлейкин-1 бета

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-8 – интерлейкин-8 (он же CXCL8)

ИЛФ – идиопатический легочный

ИМТ – индекс массы тела

КДР – конечно-диастолический размер

КПОС – катетеризация правых отделов сердца

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

ЛА – легочная артерия

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

ЛГ – легочная гипертензия

ЛГ-ИЗЛ – легочная гипертензия при интерстициальных заболеваниях легких

ЛГ-ЛФ – легочная гипертензия, ассоциированная с легочным фиброзом

ЛГ-С – саркоидоз-ассоциированная легочная гипертензия

ЛГКЛ – легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса

ЛЖ – левый желудочек

ЛСС – легочное сосудистое сопротивление

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВ – нижняя полая вена

НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония

НУП – натрийуретические пептиды

ОЕЛ – общая емкость легких

ОИП – обычная интерстициальная пневмония

ООЛ – остаточный объем легких

ОР – отношение рисков

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ОШ – отношение шансов

ПЖ – правый желудочек

ПсГДтк – пиковый систолический градиент давления на трикуспидальном клапане

СД – сахарный диабет

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке

СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани

СКВ – системная красная волчанка

СРБ – С-реактивный белок

СС – системная склеродермия

СС-ЛГ – системная склеродермия-ассоциированная легочная гипертензия

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистые события

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

ФВД – функции внешнего дыхания

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

фГП – хронический гиперчувствительный пневмонит фибротического фенотипа

ФК – функциональный класс

ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)

ФОЕ – функциональная остаточная емкость

ХГП – хронический гиперчувствительный пневмонит

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография

β – стандартизованный коэффициент регрессии

AIC – Akaike Information Criterion

AUC – площадь под ROC-кривой (Area Under the Curve)

Backward stepwise – пошаговый отбор

BNP – мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide)

COMPERA – Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension

CPRD – Clinical Practice Research Datalink

CTGF – connective tissue growth factor (фактор роста соединительной ткани)

CXCL8 – C-X-C motif chemokine ligand 8 (хемокин CXCL8, он же ИЛ-8)

CXCL9 – C-X-C motif chemokine ligand 9 (хемокин CXCL9)

CXCR3 – C-X-C chemokine receptor type 3 (рецептор хемокина CXCR3)

DETECT – DETECTION of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis

DLCO – диффузионная способность легких по монооксиду углерода

ESC – European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)

ERS – European Respiratory Society (Европейское респираторное общество)

ET-1 – endothelin-1 (эндотелин-1)

eurIPFreg – European IPF registry

FGFs – fibroblast growth factors (факторы роста фибробластов)

HYPID – Hypertension Pulmonaire et Interstitial lung Diseases

KCO – коэффициент переноса CO

MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1)

MMP-2 – Matrix metalloproteinase-2 (матриксная металлопротеиназа 2)

mMRC – Modified Medical Research Council

NIS – National Inpatient Sample

NKT – natural killer T-cells (натуральные киллерные Т-клетки)

NT-proBNP – N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид В-типа

NT-proCNP – N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид С-типа

PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови

PDGF – platelet-derived growth factor (фактор роста, производный из тромбоцитов)

PHOSP-COVID – Post-Hospitalisation COVID-19 study

PVRI – Pulmonary Vascular Research Institute

R-proADM – Mid-regional pro-adrenomedullin (среднерегиональный проадреномедуллин)

RANTES/CCL5 – regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted / C-C motif chemokine ligand 5 (хемокин CCL5)

ReSAPH – Registry of Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension

REVEAL – Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management

ROC – receiver operating characteristic

RV FAC – right ventricular fractional area change (фракционное изменение площади правого желудочка)

RV-PA coupling – правожелудочково-артериальное сопряжение

RVLS – Right Ventricular Longitudinal Strain, продольная деформация правого желудочка

S' – пиковая систолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана

Sпп – площадь правого предсердия

Se – чувствительность

Sp – специфичность

SpO₂ – сатурация артериальной крови, измеренная методом пульсоксиметрии

STAT1 – signal transducer and activator of transcription 1 (сигнальный белок-трансдуктор и активатор транскрипции 1)

SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови

TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion (амплитуда экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана)

TGF-β – transforming growth factor beta (трансформирующий фактор роста бета)

TGF-β1 – transforming growth factor beta 1

TIMP-4 – Tissue inhibitor of metalloproteinases-4 (тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 4)

TLC – total lung capacity (общая емкость легких)

TRV – tricuspid regurgitation velocity (пиковая скорость трикуспидальной регургитации)

UKILD – UK Interstitial Lung Disease

VEGF – vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

WASOG – World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (Всемирная ассоциация по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia / S. D. Nathan, J. A. Barbera, S. P. Gaine [et al.] // The European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 53. – № 1. – DOI: 10.1183/13993003.01914-2018.
2. Clinical significance of pulmonary hypertension in interstitial lung disease: A consensus statement from the Pulmonary Vascular Research Institute's innovative drug development initiative—Group 3 pulmonary hypertension / S. M. Nikkho, M. J. Richter, E. Shen [et al.] // Pulmonary Circulation. – 2022. – Vol. 12. – № 3. – DOI: 10.1002/pul2.12127.
3. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis / C. J. Lettieri, S. D. Nathan, S. D. Barnett [et al.] // Chest. – 2006. – Vol. 129. – № 3. – P. 746–752. – DOI: 10.1378/chest.129.3.746.
4. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis / K. Hamada, S. Nagai, S. Tanaka [et al.] // Chest. – 2007. – Vol. 131. – № 3. – P. 650–656. – DOI: 10.1378/chest.06-1466.
5. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction / G. Raghu, S. D. Nathan, J. Behr [et al.] // European Respiratory Journal. – 2015. – Vol. 46. – № 5. – P. 1370–1377. – DOI: 10.1183/13993003.01537-2014.
6. A haemodynamic study of pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis / R. K. F. Oliveira, C. A. C. Pereira, R. P. Ramos [et al.] // The European Respiratory Journal. – 2014. – Vol. 44. – № 2. – P. 415–424. – DOI: 10.1183/09031936.00010414.
7. Mechanisms of exercise limitation and prevalence of pulmonary hypertension in hypersensitivity pneumonitis / G. D. P. Bridi, B. Freire da Silva, J. B. Sobral-Alves [et al.] // ERJ Open Research. – 2026. – Vol. 12. – № 1. – DOI: 10.1183/23120541.00656-2025.

8. Study of pulmonary hypertension in post-COVID-19 patients by transthoracic echocardiography / H. A. Taha, B. I. Elshafey, T. M. Abdullah, H. A. Salem // The Egyptian Journal of Bronchology. – 2023. – Vol. 17. – № 1. – DOI: 10.1186/s43168-023-00201-w.
9. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension / N. Galiè, M. Humbert, J. L. Vachiery [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – № 1. – P. 67–119. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
10. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease / S. M. Arcasoy, J. D. Christie, V. A. Ferrari [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2003. – Vol. 167. – № 5. – P. 735–740. – DOI: 10.1164/rccm.200210-1130OC.
11. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis / S. D. Nathan, O. A. Shlobin, S. D. Barnett [et al.] // Respiratory Medicine. – 2008. – Vol. 102. – № 9. – P. 1305–1310. – DOI: 10.1016/j.rmed.2008.03.022.
12. Screening Strategies for Pulmonary Hypertension in Patients With Interstitial Lung Disease: A Multidisciplinary Delphi Study / F. F. Rahaghi, N. A. Kolaitis, A. Adegunsoye [et al.] // Chest. – 2022. – Vol. 162. – № 1. – P. 145–155. – DOI: 10.1016/j.chest.2022.02.012.
13. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: an area of unmet clinical need / S. Dhont, B. Zwaenepoel, E. Vandecasteele [et al.] // ERJ Open Research. – 2022. – Vol. 8. – № 4. – DOI: 10.1183/23120541.00272-2022.
14. Nathan, S. D. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots / S. D. Nathan, P. W. Noble, R. M. Tuder // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2007. – Vol. 175. – № 9. – P. 875–880. – DOI: 10.1164/rccm.200608-1153CC.
15. Pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis: A tale of angiogenesis, apoptosis, and growth factors / L. Farkas, J. Gauldie, N. F. Voelkel, M. Kolb // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2011. – Vol. 45. – № 1. – P. 1–15. – DOI: 10.1165/rcmb.2010-0365TR.

16. Pulmonary hypertension secondary to pulmonary fibrosis: clinical data, histopathology and molecular insights / G. Ruffenach, J. Hong, M. Vaillancourt [et al.] // *Respiratory Research*. – 2020. – Vol. 21. – № 1. – DOI: 10.1186/s12931-020-01570-2.
17. Predictors of Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Dysfunction in Patients with Hypersensitivity Pneumonitis / N. V. Trushenko, O. A. Suvorova, G. V. Nekludova [et al.] // *Life (Basel, Switzerland)*. – 2023. – Vol. 13. – № 6. – DOI: 10.3390/life13061348.
18. Царева, Н. А. Механизмы развития легочной гипертензии при COVID-19 / Н. А. Царева // *Пульмонология*. – 2023. – Т. 33. – № 4. – С. 525–532. – DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-525-532.
19. Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов по данным функционально-лучевых исследований легких / В. П. Золотницкая, А. А. Сперанская, Н. А. Кузубова [и др.] // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2022. – Т. 6. – № 7. – С. 360–366. – DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-360-366.
20. The impact of testing and infection prevention and control strategies on within-hospital transmission dynamics of COVID-19 in English hospitals / S. Evans, E. Agnew, E. Vynnycky [et al.] // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. – 2021. – Vol. 376. – № 1829. – DOI: 10.1098/rstb.2020.0268.
21. Long-term Outcomes and Recovery of Patients who Survived COVID-19: LUNG INJURY COVID-19 Study / G. Vargas Centanaro, M. Calle Rubio, J. L. Álvarez-Sala Walther [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 9. – № 4. – DOI: 10.1093/ofid/ofac098.
22. A stepwise composite echocardiographic score predicts severe pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease / S. Bax, C. Bredy, A. Kempny [et al.] // *ERJ Open Research*. – 2018. – Vol. 4. – № 2. – DOI: 10.1183/23120541.00124-2017.
23. Echocardiographic signs of pulmonary hypertension in patients with newly recognized hypersensitivity pneumonitis, prevalence and clinical predictors /

M. Dybowska, I. Barańska, M. Franczuk [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2021. – Vol. 13. – № 7. – P. 3988–3997. – DOI: 10.21037/jtd-21-130.

24. Erdem, K. Pulmonary artery pressures and right ventricular dimensions of post-COVID-19 patients without previous significant cardiovascular pathology / K. Erdem, A. Duman // *Heart & Lung: The Journal of Cardiopulmonary and Acute Care*. – 2023. – Vol. 57. – P. 75–79. – DOI: 10.1016/j.hrtlng.2022.08.023.

25. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024 / С. Н. Авдеев, О. Л. Барбараш, З. С. Валиева [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2024. – Т. 29. – № 11. – С. 170–250. – DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6161.

26. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension / M. Humbert, G. Kovacs, M. M. Hoeper [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2022. – Vol. 61. – № 1. – DOI: 10.1183/13993003.00879-2022.

27. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galiè, M. M. Hoeper, M. Humbert [et al.] // *European Heart Journal*. – 2009. – Vol. 30. – № 20. – P. 2493–2537. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297.

28. Lahm, T. World Health Organization group 5 pulmonary hypertension / T. Lahm, M. M. Chakinala // *Clinics in Chest Medicine*. – 2013. – Vol. 34. – № 4. – P. 753–778. – DOI: 10.1016/j.ccm.2013.08.005.

29. Behr, J. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease / J. Behr, J. H. Ryu // *European Respiratory Journal*. – 2008. – Vol. 31. – № 6. – P. 1357–1367. – DOI: 10.1183/09031936.00171307.

30. Baldwin, E. de F. Pulmonary insufficiency; a study of 39 cases of pulmonary fibrosis / E. de F. Baldwin, A. Cournand, D. W. J. Richards // *Medicine (Baltimore)*. – 1949. – Vol. 28. – № 1. – P. 1–25.

31. Polomis, D. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease / D. Polomis, J. R. Runo, K. C. Meyer // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2008. – Vol. 14. – № 5. – P. 462–469. – DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283043e30.
32. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis / S. D. Nathan, O. A. Shlobin, S. Ahmad [et al.] // *Chest*. – 2007. – Vol. 131. – № 3. – P. 657–663. – DOI: 10.1378/chest.06-2485.
33. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant / A. F. Shorr, J. L. Wainright, C. S. Cors [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2007. – Vol. 30. – № 4. – P. 715–721. – DOI: 10.1183/09031936.00107206.
34. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis / H. F. Nadrous, P. A. Pellikka, M. J. Krowka [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 128. – № 4. – P. 2393–2399. – DOI: 10.1378/chest.128.4.2393.
35. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review / G. Raghu, V. C. Amatto, J. Behr, S. Stowasser // *The European Respiratory Journal*. – 2015. – Vol. 46. – № 4. – P. 1113–1130. – DOI: 10.1183/13993003.02316-2014.
36. Регистр больных идиопатическим легочным фиброзом в Российской Федерации / С. Ю. Чикина, А. В. Черняк, З. М. Мержоева [и др.] // *Пульмонология*. – 2020. – Т. 30. – № 2. – С. 173–183. – DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-173-183.
37. Examining prevalence and predictors of pulmonary hypertension in adults with idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based analysis in the United States / R. Desai, N. Katukuri, S. G. Kanagala [et al.] // *J Med Life*. – 2024. – Vol. 17. – № 1. – P. 35–40. – DOI: 10.25122/jml-2023-0324.
38. Pulmonary Hypertension Drives Prognosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Insights from the European IPF Registry / A. Guenther, S. Tello, M. C. Schoppe [et al.] // *J Clin Med*. – 2025. – Vol. 14. – № 20. – DOI: 10.3390/jcm14207352.
39. Incidence and prevalence of pulmonary hypertension in chronic lung disease: insights from a retrospective cohort study using a UK nationwide health database

/ D. G. Kiely, S. J. Wort, D. Funes [et al.]// BMJ Open. – 2026. – Vol. 16. – № 2. – DOI: 10.1136/bmjopen-2025-108228.

40. Shlobin, O. A. Pulmonary Hypertension in Diffuse Parenchymal Lung Diseases / O. A. Shlobin, A. W. Brown, S. D. Nathan // Chest. – 2017. – Vol. 151. – № 1. – P. 204–214. – DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.002.

41. Predictors of pulmonary hypertension in patients with hypersensitivity pneumonitis / M. A. Elnady, R. Elkorashy, A. Nabil, E. K. Ibrahim // BMC Pulmonary Medicine. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – DOI: 10.1186/s12890-023-02347-1.

42. Гиперчувствительный пневмонит: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов, А. А. Визель, [и др.] // Пульмонология. – 2025. – Т. 35. – № 1. – С. 16–41. – DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-16-41.

43. Pulmonary Hypertension Complicating Connective Tissue Disease / E. R. Volkman, A. Chung, R. Saggar [et al.] // Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. – 2017. – Vol. 38. – № 5. – P. 619–635. – DOI: 10.1055/s-0037-1606203.

44. Pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complication of systemic sclerosis / V. McLaughlin, M. Humbert, G. Coghlan [et al.] // Rheumatology (Oxford, England). – 2009. – Vol. 48. – № 3 (Suppl.). – P. iii25–iii31. – DOI: 10.1093/rheumatology/kep107.

45. Steen, V. D. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002 / V. D. Steen, T. A. Medsger // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2007. – Vol. 66. – № 7. – P. 940–944. – DOI: 10.1136/ard.2006.066068.

46. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study) / F. M. Wigley, J. A. C. Lima, M. Mayes [et al.] // Arthritis and Rheumatism. – 2005. – Vol. 52. – № 7. – P. 2125–2132. – DOI: 10.1002/art.21131.

47. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment / S. M. Proudman, W. M. Stevens, J. Sahhar, D. Celermajer //

Internal Medicine Journal. – 2007. – Vol. 37. – № 7. – P. 485–494. – DOI: 10.1111/j.1445-5994.2007.01370.x.

48. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease / B. Chang, F. M. Wigley, B. White, R. A. Wise // *The Journal of Rheumatology*. – 2003. – Vol. 30. – № 11. – P. 2398–2405.

49. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease / S. Trad, Z. Amoura, C. Beigelman [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. – 2006. – Vol. 54. – № 1. – P. 184–191. – DOI: 10.1002/art.21538.

50. Prevalence of pulmonary hypertension in an unselected, mixed connective tissue disease cohort: Results of a nationwide, Norwegian cross-sectional multicentre study and review of current literature / R. Gunnarsson, A. K. Andreassen, Ø. Molberg [et al.] // *Rheumatology (United Kingdom)*. – 2013. – Vol. 52. – № 7. – P. 1208–1213. – DOI: 10.1093/rheumatology/kes430.

51. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome / T. Flament, A. Bigot, B. Chaigne [et al.] // *European Respiratory Review*. – 2016. – Vol. 25. – № 140. – P. 110–123. – DOI: 10.1183/16000617.0011-2016.

52. Pulmonary hypertension in patients with Sjögren's syndrome: Gender differences in cardiovascular risk factors and instrumental data / F. Coppi, A. Cavalletti, G. Pagnoni [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2025. – Vol. 428. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2025.133131.

53. Haas, C. L'hypertension artérielle pulmonaire associée au lupus érythémateux disséminé [Pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus] / C. Haas // *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. – 2004. – Vol. 188. – № 6. – P. 985–997.

54. Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus / R. Amarnani, S. A. Yeoh, E. K. Denny, C. Wincup // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 7. – DOI: 10.3389/fmed.2020.610257.

55. Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension / S. M. Chung, C. K. Lee, E. Y. Lee [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2006. – Vol. 25. – № 6. – P. 866–872. – DOI: 10.1007/s10067-006-0206-5.

56. Shigemitsu, H. Pulmonary hypertension and granulomatous vasculitis in sarcoidosis / H. Shigemitsu, S. Nagai, O. P. Sharma // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2007. – Vol. 13. – № 5. – P. 434–438. – DOI: 10.1097/MCP.0b013e328273bc5c.

57. Shorr, A. F. Outcomes for patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation / A. F. Shorr, D. B. Davies, S. D. Nathan // *Chest*. – 2002. – Vol. 122. – № 1. – P. 233–238. – DOI: 10.1378/chest.122.1.233.

58. Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension / M. P. Huitema, H. Mathijssen, J. J. Mager [et al.] // *Semin Respir Crit Care Med*. – 2020. – Vol. 41. – № 5. – P. 659–672. – DOI: 10.1055/s-0040-1713615.

59. WASOG statement on the diagnosis and management of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension / L. Savale, M. Huitema, O. Shlobin [et al.] // *European Respiratory Review*. – 2022. – Vol. 31. – № 163. – DOI: 10.1183/16000617.0165-2021.

60. Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension / R. Sulica, A. S. Teirstein, S. Kakarla [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 128. – № 3. – P. 1483–1489. – DOI: 10.1378/chest.128.3.1483.

61. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis / H. Nunes, M. Humbert, F. Capron [et al.] // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61. – № 1. – P. 68–74. – DOI: 10.1136/thx.2005.042838.

62. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive analysis of 40 patients and literature review / D. Elia, O. Torre, R. Cassandro [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 26. – № 5. – P. 351–356. – DOI: 10.1016/j.ejim.2015.04.001.

63. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X / M. Fartoukh, M. Humbert, F. Capron [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2000. – Vol. 161. – № 1. – P. 216–223. – DOI: 10.1164/ajrccm.161.1.9807024.
64. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies / J. Le Pavec, G. Lorillon, X. Jaïs [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 142. – № 5. – P. 1150–1157. – DOI: 10.1378/chest.11-2490.
65. Prevalence of Pulmonary Hypertension in Patients With Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Krishnan, V. Ramalingam, S. Adigopula, N. Gadeela // Cureus. – 2025. – Vol. 17. – №7 – DOI: 10.7759/cureus.89111.
66. Pulmonary artery pressure in lymphangioleiomyomatosis: an echocardiographic study / A. M. Taveira-DaSilva, O. M. Hathaway, V. Sachdev [et al.] // Chest. – 2007. – Vol. 132. – № 5. – P. 1573–1578. – DOI: 10.1378/chest.07-1205.
67. Nathan, S. D. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease / S. D. Nathan // International Journal of Clinical Practice. – 2008. – Vol. 62. – № s160. – P. 21–28. – DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01624.x.
68. Klinger, J. R. Group III Pulmonary Hypertension: Pulmonary Hypertension Associated with Lung Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatments / J. R. Klinger // Cardiology Clinics. – 2016. – Vol. 34. – № 3. – P. 413–433. – DOI: 10.1016/j.ccl.2016.04.003.
69. Identifying Patients with Group 3 Pulmonary Hypertension Associated with COPD or ILD Using an Administrative Claims Database / G. A. Heresi, B. B. Dean, H. Castillo [et al.] // Lung. – 2022. – Vol. 200. – № 2. – P. 187–203. – DOI: 10.1007/s00408-022-00521-6.
70. Pulmonary arterial hypertension / D. Montani, S. Günther, P. Dorfmüller [et al.] // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2013. – Vol. 8. – DOI: 10.1186/1750-1172-8-97.

71. Strange, C. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease / C. Strange, K. B. Highland // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2005. – Vol. 11. – № 5. – P. 452–455. – DOI: 10.1097/01.mcp.0000174250.38188.6d.
72. Pulmonary Hypertension Associated With Interstitial Lung Diseases / A. Jose, N. Sood, J. M. Elwing [et al.] // *CHEST*. – 2025. – Vol. 169. – № 1. – P. 220–229. – DOI: 10.1016/j.chest.2025.07.4107.
73. Girgis, R. E. Pulmonary hypertension in fibrosing idiopathic interstitial pneumonia: Uncertainties, challenges and opportunities / R. E. Girgis, M. M. Hoeper // *Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2021. – Vol. 40. – № 9. – P. 872–881. – DOI: 10.1016/j.healun.2021.03.004.
74. Pulmonary vascular lesions in end-stage idiopathic pulmonary fibrosis: Histopathologic study on lung explant specimens and correlations with pulmonary hemodynamics / M. Colombat, H. Mal, O. Groussard [et al.] // *Human Pathology*. – 2007. – Vol. 38. – № 1. – P. 60–65. – DOI: 10.1016/j.humpath.2006.06.007.
75. Impairment of the NKT-STAT1-CXCL9 Axis Contributes to Vessel Fibrosis in Pulmonary Hypertension Caused by Lung Fibrosis / K. Jandl, L. M. Marsh, A. C. Mutgan [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2022. – Vol. 206. – № 8. – P. 981–998. – DOI: 10.1164/rccm.202201-0142OC.
76. Venoatrial compression by lymphadenopathy in sarcoidosis / E. Morawiec, A. L. Hachulla-Lemaire, J. Chabrol [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2010. – Vol. 35. – № 5. – P. 1188–1191. – DOI: 10.1183/09031936.00189209.
77. Improvement after angioplasty and stenting of pulmonary arteries due to sarcoid mediastinal fibrosis / C. R. Hamilton-Craig, R. Slaughter, K. McNeil [et al.] // *Heart, Lung & Circulation*. – 2009. – Vol. 18. – № 3. – P. 222–225. – DOI: 10.1016/j.hlc.2007.12.006.
78. Sarcoidosis-associated fibrosing mediastinitis with resultant pulmonary hypertension: a case report and review of the literature / R. L. Toonkel, A. C. Borczuk, G. D. Pearson [et al.] // *Respiration*. – 2010. – Vol. 79. – № 4. – P. 341–345. – DOI: 10.1159/000243786.

79. Sarcoidosis-related pulmonary veno-occlusive disease presenting with recurrent haemoptysis / R. M. Jones, A. Dawson, G. H. Jenkins [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2009. – Vol. 34. – № 2. – P. 517–520. – DOI: 10.1183/09031936.00044609.
80. Autoimmunity and pulmonary hypertension: a perspective / M. R. Nicolls, L. Taraseviciene-Stewart, P. R. Rai [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2005. – Vol. 26. – № 6. – P. 1110–1118. – DOI: 10.1183/09031936.05.00045705.
81. Interstitial vascularity in fibrosing alveolitis / E. A. Renzoni, D. A. Walsh, M. Salmon [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2003. – Vol. 167. – № 3. – P. 438–443. – DOI: 10.1164/rccm.200202-135OC.
82. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling / P. M. Hassoun, L. Mouthon, J. A. Barberà [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 54. – № 1 (Suppl.) – P. S10–S19. – DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.006.
83. Mechanisms of vascular damage in SSc--implications for vascular treatment strategies / S. Guiducci, O. Distler, J. H. W. Distler, M. Matucci-Cerinic // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2008. – Vol. 47. – № 5 (Suppl.) – P. v18–v20. – DOI: 10.1093/rheumatology/ken267.
84. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: Different phenotypes / D. Launay, V. Sobanski, E. Hachulla, M. Humbert // *European Respiratory Review*. – 2017. – Vol. 26. – № 145. – DOI: 10.1183/16000617.0056-2017.
85. Pulmonary hypertension phenotypes in patients with systemic sclerosis / A. Haque, D. G. Kiely, G. Kovacs [et al.] // *European Respiratory Review*. – 2021. – Vol. 30. – № 161. – DOI: 10.1183/16000617.0053-2021.
86. Mathai, S. C. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease / S. C. Mathai, S. K. Danoff // *BMJ (Online)*. – 2016. – Vol. 352. – DOI: 10.1136/bmj.h6819.
87. Guillevin, L. Vasculopathy and pulmonary arterial hypertension / L. Guillevin // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2009. – Vol. 48. – № 3 (Suppl.) – P. iii54–iii57. – DOI: 10.1093/rheumatology/ken484.

88. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis / G. Dauriat, H. Mal, G. Thabut [et al.] // *Transplantation*. – 2006. – Vol. 81. – № 5. – P. 746–750. – DOI: 10.1097/01.tp.0000200304.64613.af.
89. Roden, A. C. Pulmonary langerhans cell histiocytosis: An update from the pathologists' perspective / A. C. Roden, E. S. Yi // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. – 2016. – Vol. 140. – № 3. – P. 230–240. – DOI: 10.5858/arpa.2015-0246-RA.
90. Pulmonary hypertension and amyloidosis--an uncommon association: a case report and review of the literature / L. Eder, D. Zisman, R. Wolf, H. Bitterman // *Journal of General Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 22. – № 3. – P. 416–419. – DOI: 10.1007/s11606-006-0052-9.
91. Dingli, D. Pulmonary hypertension in patients with amyloidosis / D. Dingli, J. P. Utz, M. A. Gertz // *Chest*. – 2001. – Vol. 120. – № 5. – P. 1735–1738. – DOI: 10.1378/chest.120.5.1735.
92. Best Practices for Right Heart Catheterization in the Diagnosis of Pulmonary Hypertension / Y. Matusov, N. A. Kolaitis, D. Geft [et al.] // *Chest*. – 2025. – Vol. 168. – № 3. – P. 763–779. – DOI: 10.1016/j.chest.2025.05.009.
93. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers / M. M. Hoeper, S. H. Lee, R. Voswinckel [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 48. – № 12. – P. 2546–2552. – DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.061.
94. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis / N. M. Patel, D. J. Lederer, A. C. Borczuk, S. M. Kawut // *Chest*. – 2007. – Vol. 132. – № 3. – P. 998–1006. – DOI: 10.1378/chest.06-3087.
95. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise / G. Kovacs, P. Herve, J. A. Barbera. [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2017. – Vol. 50. – № 5. – DOI: 10.1183/13993003.00578-2017.

96. Al-Qadi, M. Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Approach in Group 5 Pulmonary Hypertension / M. Al-Qadi, B. LeVarge, H. J. Ford // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 7. – DOI: 10.3389/fmed.2020.616720.
97. Pulmonary Vascular and Right Ventricular Burden During Exercise in Interstitial Lung Disease / R. K. F. Oliveira, A. B. Waxman, P. J. Hoover [et al.] // *Chest*. – 2020. – Vol. 158. – № 1. – P. 350–358. – DOI: 10.1016/j.chest.2020.02.043.
98. Risk assessment in severe pulmonary hypertension due to interstitial lung disease / A. Yogeswaran, K. Tello, M. Faber [et al.] // *Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2020. – Vol. 39. – № 10. – P. 1118–1125. – DOI: 10.1016/j.healun.2020.06.014.
99. Swanson, K. L. Doppler echocardiography-right heart catheterization relationships in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and suspected pulmonary hypertension / K. L. Swanson, J. P. Utz, M. J. Krowka // *Medical Science Monitor*. – 2008. – Vol. 14. – № 4. – P. CR177–182.
100. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: Limitations of echocardiography compared to cardiac catheterization / G. J. Keir, S. J. Wort, M. Kokosi [et al.] // *Respirology*. – 2018. – Vol. 23. – № 7. – P. 687–694. – DOI: 10.1111/resp.13250.
101. Changes in right heart haemodynamics and echocardiographic function in an advanced phenotype of pulmonary hypertension and right heart dysfunction associated with pulmonary fibrosis / R. Saggar, D. Khanna, A. Vaidya [et al.] // *Thorax*. – 2014. – Vol. 69. – № 2. – P. 123–129. – DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204150.
102. Recent advances in the management of pulmonary hypertension with interstitial lung disease / A. B. Waxman, D. Elia, Y. Adir [et al.] // *European Respiratory Review*. – 2022. – Vol. 31. – № 165. – DOI: 10.1183/16000617.0220-2021.
103. Nathan, S. D. Pulmonary hypertension due to lung disease and/or hypoxia / S. D. Nathan, P. M. Hassoun // *Clinics in Chest Medicine*. – 2013. – Vol. 34. – № 4. – P. 695–705. – DOI: 10.1016/j.ccm.2013.08.004.
104. Echocardiographic and clinical characteristics of pulmonary hypertension complicating pulmonary Langerhans cell histiocytosis / N. Chaowalit, P. A. Pellikka,

P. A. Decker. [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2004. – Vol. 79. – № 10. – P. 1269–1275. – DOI: 10.4065/79.10.1269.

105. Derivation and validation of a noninvasive prediction tool to identify pulmonary hypertension in patients with IPF: Evolution of the model FORD / S. D. Nathan, A. Chandel, Y. Wang [et al.] // Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2024. – Vol. 43. – № 4. – P. 547–553. – DOI: 10.1016/j.healun.2023.11.005.

106. Performance of the FORD Versus Other Available Models for the Noninvasive Prediction of Pulmonary Hypertension in Patients with Interstitial Lung Disease / H. C. Kim, A. Chandel, C. S. King [et al.] // Lung. – 2025. – Vol. 203. – № 1. – DOI: 10.1007/s00408-024-00783-2.

107. Parikh, R. The PH-ILD Detection tool: External validation and use in patients with ILD / R. Parikh, D. M. O’Sullivan, H. W. Farber // Pulmonary Circulation. – 2023. – Vol. 13. – № 3. – DOI: 10.1002/pul2.12273.

108. Can a New Scoring System Improve Prediction of Pulmonary Hypertension in Newly Recognised Interstitial Lung Diseases? / M. Sobiecka, K. Lewandowska, J. Kober [et al.] // Lung. – 2020. – Vol. 198. – № 3. – P. 547–554. – DOI: 10.1007/s00408-020-00346-1.

109. Deep-learning networks accurately detect pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis / A. Arvanitaki, G. P. Diller, A. Lawrence [et al.] // ERJ Open Res. – 2025. – Vol. 12. – № 2. – DOI: 10.1183/23120541.00672-2025.

110. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis / T. Handa, S. Nagai, S. Miki [et al.] // Chest. – 2006. – Vol. 129. – № 5. – P. 1246–1252. – DOI: 10.1378/chest.129.5.1246.

111. Lower DLco% identifies exercise pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease referred for dyspnea / R. H. Zou, W. D. Wallace, S. M. Nouraie [et al.] // Pulmonary Circulation. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – DOI: 10.1177/2045894019891912.

112. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis / D. A. Zisman, D. J. Ross, J. A. Belperio [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2007. – Vol. 101. – № 10. – P. 2153–2159. – DOI: 10.1016/j.rmed.2007.05.012.
113. Validation of a method to screen for pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis / D. A. Zisman, A. S. Karlamangla, S. M. Kawut [et al.] // *Chest*. – 2008. – Vol. 133. – № 3. – P. 640–645. – DOI: 10.1378/chest.07-2488.
114. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation / R. P. Baughman, P. J. Engel, L. Taylor, E. E. Lower // *Chest*. – 2010. – Vol. 138. – № 5. – P. 1078–1085. – DOI: 10.1378/chest.09-2002.
115. Bourbonnais, J. M. Clinical predictors of pulmonary hypertension in sarcoidosis / J. M. Bourbonnais, L. Samavati // *The European Respiratory Journal*. – 2008. – Vol. 32. – № 2. – P. 296–302. – DOI: 10.1183/09031936.00175907.
116. Bandyopadhyay, D. An update on sarcoidosis-associated pulmonary hypertension / D. Bandyopadhyay, M. Humbert // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2020. – Vol. 26. – № 5. – P. 582–590. – DOI: 10.1097/MCP.0000000000000701.
117. Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluated for lung transplantation / S. M. Kawut, M. K. O'Shea, M. N. Bartels [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2005. – Vol. 99. – № 11. – P. 1431–1439. – DOI: 10.1016/j.rmed.2005.03.007.
118. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases / A. M. Ferrazza, D. Martolini, G. Valli, P. Palange // *Respiration*. – 2009. – Vol. 77. – № 1. – P. 3–17. – DOI: 10.1159/000186694.
119. Baughman, R. P. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis / R. P. Baughman, B. K. Sparkman, E. E. Lower // *Chest*. – 2007. – Vol. 132. – № 1. – P. 207–213. – DOI: 10.1378/chest.06-2822.
120. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics / A. F. Shorr, D. L. Helman, D. B. Davies, S. D. Nathan // *The European*

Respiratory Journal. – 2005. – Vol. 25. – № 5. – P. 783–788. – DOI: 10.1183/09031936.05.00083404.

121. Clinical features of sarcoidosis associated pulmonary hypertension: Results of a multi-national registry / R. P. Baughman, O. A. Shlobin, A. U. Wells [et al.] // Respiratory Medicine. – 2018. – Vol. 139. – P. 72–78. – DOI: 10.1016/j.rmed.2018.04.015.

122. Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension / A. Boucly, V. Cottin, H. Nunes [et al.] // The European Respiratory Journal. – 2017. – Vol. 50. – № 4. – DOI: 10.1183/13993003.00465-2017.

123. Computed tomography appearances of the lung parenchyma in pulmonary hypertension / R. W. Foley, N. Kaneria, R. V. Mackenzie Ross [et al.] // British Journal of Radiology. – 2021. – Vol. 94. – № 1117. – DOI: 10.1259/bjr.20200830.

124. High-resolution chest CT findings do not predict the presence of pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis / D. A. Zisman, A. S. Karlamangla, D. J. Ross [et al.] // Chest. – 2007. – Vol. 132. – № 3. – P. 773–779. – DOI: 10.1378/chest.07-0116.

125. The effect of diffuse pulmonary fibrosis on the reliability of CT signs of pulmonary hypertension / A. Devaraj, A. U. Wells, M. G. Meister [et al.] // Radiology. – 2008. – Vol. 249. – № 3. – P. 1042–1049. – DOI: 10.1148/radiol.2492080269.

126. Ng, C. S. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter / C. S. Ng, A. U. Wells, S. P. Padley // Journal of Thoracic Imaging. – 1999. – Vol. 14. – № 4. – P. 270–278. – DOI: 10.1097/00005382-199910000-00007.

127. Statement on imaging and pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI) / D. G. Kiely, D. L. Levin, P. M. Hassoun [et al.] // Pulmonary Circulation. – 2019. – Vol. 9. – № 3. – DOI: 10.1177/2045894019841990.

128. Performance of pulmonary artery dimensions measured on high-resolution computed tomography scan for identifying pulmonary hypertension / P. Ratanawatkul,

A. Oh, J. C. Richards, J. J. Swigris // ERJ Open Research. – 2020. – Vol. 6. – № 1. – DOI: 10.1183/23120541.00232-2019.

129. Pulmonary hypertension in association with lung disease: Quantitative CT and artificial intelligence to the rescue? State-of-the-art review / K. Dwivedi, M. Sharkey, R. Condliffe [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2021. – Vol. 11. – № 4. – DOI: 10.3390/diagnostics11040679.

130. Detection of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis using random forest models and automated measures of central computed tomography structures / T. Shirahata, P. Nardelli, S. Jesudasan [et al.] // ERJ Open Res. – 2025. – Vol. 11. – № 5. – DOI: 10.1183/23120541.01057-2024.

131. Pulmonary artery size as a predictor of outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis / S. Shin, C. S. King, N. Puri [et al.] // The European Respiratory Journal. – 2016. – Vol. 47. – № 5. – P. 1445–1451. – DOI: 10.1183/13993003.01532-2015.

132. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease / H. H. Leuchte, R. A. Baumgartner, M. El Nounou [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2006. – Vol. 173. – № 7. – P. 744–750. – DOI: 10.1164/rccm.200510-1545OC.

133. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension / H. H. Leuchte, C. Neurohr, R. Baumgartner [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2004. – Vol. 170. – № 4. – P. 360–365. – DOI: 10.1164/rccm.200308-1142OC.

134. Elevated brain natriuretic peptide predicts mortality in interstitial lung disease / T. J. Corte, S. J. Wort, M. A. Gatzoulis [et al.] // The European Respiratory Journal. – 2010. – Vol. 36. – № 4. – P. 819–825. – DOI: 10.1183/09031936.00173509.

135. Song, J. W. Echocardiography and brain natriuretic peptide as prognostic indicators in idiopathic pulmonary fibrosis / J. W. Song, J. K. Song, D. S. Kim // Respiratory Medicine. – 2009. – Vol. 103. – №2. – P. 180–186. – DOI: 10.1016/j.rmed.2008.11.012.

136. Натрийуретические пептиды как маркеры развития и прогноза тяжести легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких / С.

Н. Авдеев, В. В. Гайнитдинова, Н. А. Царева, З. М. Мерзоева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63. – № 6. – С. 333–337. – DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-6-333-337.

137. NT-proBNP <95 ng/l can exclude pulmonary hypertension on echocardiography at diagnostic workup in patients with interstitial lung disease / C. Andersen, S. Mellekjær, O. Hilberg, E. Bendstrup // European Clinical Respiratory Journal. – 2016. – Vol. 3. – DOI: 10.3402/ecrj.v3.32027.

138. Atrial natriuretic peptide in severe primary and nonprimary pulmonary hypertension: response to iloprost inhalation / R. Wiedemann, H. A. Ghofrani, N. Weissmann [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2001. – Vol. 38. – № 4. – P. 1130–1136. – DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01490-5.

139. NT-proCNP as a new biomarker of pulmonary hypertension in patients with COPD / S. N. Avdeev, V. V. Gaynitdinova, Z. M. Merzhoeva [et al.] // Scientific Reports. – 2025. – Vol. 15. – № 1 – DOI: 10.1038/s41598-025-08059-2.

140. Pulmonary hypertension in chronic obstructive and interstitial lung diseases / C. U. Andersen, S. Mellekjær, J. E. Nielsen-Kudsk [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 168. – № 3. – P. 1795–1804. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.033.

141. Гайнитдинова, В. В. Новые биомаркеры легочной гипертензии / В. В. Гайнитдинова, С. Н. Авдеев // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 7. – С. 84–94. – DOI: 10.18087/cardio.2019.7.10259.

142. Echocardiographic and hemodynamic predictors of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis / B. N. Rivera-Lebron, P. R. Forfia, M. Kreider [et al.] // Chest. – 2013. – Vol. 144. – № 2. – P. 564–570. – DOI: 10.1378/chest.12-2298.

143. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias / M. M. Hoeper, J. Behr, M. Held [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10. – № 12. – DOI: 10.1371/journal.pone.0141911.

144. Prognostic factors in interstitial lung disease-associated pulmonary hypertension: data from the HYPID cohort and the French Pulmonary Hypertension Registry / R. Diesler, S. Turquier, M. Reynaud-Gaubert [et al.] // The European

Respiratory Journal. – 2026. – Vol. 68. – № 2. – DOI: 10.1183/13993003.02233-2025.

145. King, C. S. The Trouble With Group 3 Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease: Dilemmas in Diagnosis and the Conundrum of Treatment / C. S. King, O. A. Shlobin // Chest. – 2020. – Vol. 158. – № 4. – P. 1651–1664. – DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.046.

146. King, C. S. Pulmonary hypertension due to interstitial lung disease / King C. S., Nathan S. D. // Current Opinion in Pulmonary Medicine. – 2019. – Vol. 25. – № 5. – P. 459–467. – DOI: 10.1097/MCP.0000000000000599.

147. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model / T. E. J. King, J. A. Tooze, M. I. Schwarz [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2001. – Vol. 164. – № 7. – P. 1171–1181. – DOI: 10.1164/ajrccm.164.7.2003140.

148. Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis / J. J. Swigris, J. Swick, F. S. Wamboldt [et al.] // Chest. – 2009. – Vol. 136. – № 3. – P. 841–848. – DOI: 10.1378/chest.09-0211.

149. Pulmonary vascular resistance predicts early mortality in patients with diffuse fibrotic lung disease and suspected pulmonary hypertension / T. J. Corte, S. J. Wort, M. A. Gatzoulis [et al.] // Thorax. – 2009. – Vol. 64. – № 10. – P. 883–888. – DOI: 10.1136/thx.2008.112847.

150. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis / M. Kimura, H. Taniguchi, Y. Kondoh [et al.] // Respiration. – 2013. – Vol. 85. – № 6. – P. 456–463. – DOI: 10.1159/000345221.

151. The Effect of Borderline Pulmonary Hypertension on Survival in Chronic Lung Disease / L. Piccari, S. J. Wort, F. Meloni [et al.] // Respiration. – 2022. – Vol. 101. – № 8. – P. 717–727. – DOI: 10.1159/000524263.

152. Association of Mild Echocardiographic Pulmonary Hypertension With Mortality and Right Ventricular Function / J. H. Huston, B. A. Maron, J. French [et al.] // JAMA Cardiology. – 2019. – Vol. 4. – № 11. – P. 1112–1121. – DOI: 10.1001/jamacardio.2019.3345.

153. Evaluation of the impact of pulmonary circulation, particularly pulmonary vascular resistance, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an exploratory study / Y. Tanaka, K. Okamura, S. Kaburaki [et al.] // BMC Pulm Med. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – DOI: 10.1186/s12890-025-03837-0.

154. Serial Pulmonary Hemodynamics in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Listed for Lung Transplant / S. D. Nathan, H. C. Kim, C. S. King [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2025. – Vol. 211. – № 6. – P. 984–991. – DOI: 10.1164/rccm.202411-2157OC.

155. Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis / T. P. M. Whelan, J. M. Dunitz, R. F. Kelly [et al.] // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2005. – Vol. 24. – № 9. – P. 1269–1274. – DOI: 10.1016/j.healun.2004.10.014.

156. Kirkil, G. Predictors of Mortality in Pulmonary Sarcoidosis / G. Kirkil, E. E. Lower, R. P. Baughman // Chest. – 2018. – Vol. 153. – № 1. – P. 105–113. – DOI: 10.1016/j.chest.2017.07.008.

157. Predictors of mortality in fibrosing pulmonary sarcoidosis / F. Jeny, Y. Uzunhan, M. Lacroix [et al.] // Respiratory Medicine. – 2020. – Vol. 169. – DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105997.

158. Physiological predictors of survival in patients with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: results from an international registry / O. A. Shlobin, V. Kouranos, S. D. Barnett [et al.] // The European Respiratory Journal. – 2020. – Vol. 55. – № 5. – DOI: 10.1183/13993003.01747-2019.

159. Clinical characteristics, haemodynamics and treatment of pulmonary hypertension in sarcoidosis in a single centre, and meta-analysis of the published data / D. Dobarro, B. E. Schreiber, C. Handler [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 111. – № 2. – P. 278–285. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.09.031.

160. Clinical phenotypes and survival of precapillary pulmonary hypertension in systemic sclerosis / D. Launay, D. Montani, P. M. Hassoun [et al.] // PLoS ONE. – 2018. – Vol. 13. – № 5. – DOI: 10.1371/journal.pone.0197112.

161. Monitoring and Diagnostic Approaches for Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis / A. Valenzuela, S. Nandagopal, V. D. Steen, L. Chung // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. – 2015. – Vol. 41. – № 3. – P. 489–506. – DOI: 10.1016/j.rdc.2015.04.009.

162. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов, А. С. Белевский [и др.] // *Пульмонология*. – 2022. – Т. 32. – № 3. – С. 473–495. – DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495.

163. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline / G. Raghu, M. Remy-Jardin, J. L. Myers [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2018. – Vol. 198. – № 5. – P. e44–e68. – DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.

164. Ley, B. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis / B. Ley, H. R. Collard, T. E. Jr. King // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2011. – Vol. 183. – № 4. – P. 431–440. – DOI: 10.1164/rccm.201006-0894CI.

165. Right ventricular dysfunction in patients with non-severe idiopathic pulmonary fibrosis: a cross-sectional prospective single-center study / S. D. B. Cobra, M. P. Rodrigues, F. X. De Melo [et al.] // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol. 15. – № 2. – P. 249–256. – DOI: 10.1080/17476348.2021.1834856.

166. Клинические характеристики идиопатического легочного фиброза и гиперчувствительного пневмонита в реальной клинической практике / О. А. Суворова, Н. В. Трушенко, Б. Б. Лавгинова [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2025. – Т. 27. – № 3. – С. 179–186. – DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203265.

167. Adir, Y. Pulmonary hypertension associated with chronic obstructive lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis / Y. Adir, S. Harari // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2014. – Vol. 20. – № 5. – P. 414–420. – DOI: 10.1097/MCP.0000000000000084.

168. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis / M. Kreuter, S. Ehlers-Tenenbaum, K. Palmowski [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11. – № 3. – DOI: 10.1371/journal.pone.0151425.
169. King, C. S. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities / C. S. King, S. D. Nathan // The Lancet Respiratory Medicine. – 2017. – Vol. 5. – № 1. – P. 72–84. – DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30222-3.
170. Heterogeneous increase in CD34-positive alveolar capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis / M. Ebina, M. Shimizukawa, N. Shibata [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2004. – Vol. 169. – № 11. – P. 1203–1208. – DOI: 10.1164/rccm.200308-1111OC.
171. Pigment epithelium-derived factor in idiopathic pulmonary fibrosis: a role in aberrant angiogenesis / G. P. Cosgrove, K. K. Brown, W. P. Schiemann [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2004. – Vol. 170. – № 3. – P. 242–251. – DOI: 10.1164/rccm.200308-1151OC.
172. Angiogenic cytokines in patients with idiopathic interstitial pneumonia / N. R. Simler, P. E. Brenchley, A. W. Horrocks [et al.] // Thorax. – 2004. – Vol. 59. – № 7. – P. 581–585. – DOI: 10.1136/thx.2003.009860.
173. Critical roles of capillary endothelial cells for alveolar remodeling in nonspecific and usual interstitial pneumonias / A. Tachihara, E. Jin, T. Matsuoka [et al.] // Journal of Nippon Medical School. – 2006. – Vol. 73. – № 4. – P. 203–213. – DOI: 10.1272/jnms.73.203.
174. Heterogeneous remodeling of lung vessels in idiopathic pulmonary fibrosis / E. R. Parra, Y. R. David, L. R. S. da Costa [et al.] // Lung. – 2005. – Vol. 183. – № 4. – P. 291–300. – DOI: 10.1007/s00408-004-2542-z.
175. Легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическим легочным фиброзом: морфофункциональное состояние сосудов системы легочной артерии, взаимосвязь с функциональными изменениями кардиореспираторной системы / Г. В. Неклюдова, А. Л. Черняев, А. В. Черняк [и др.] // Пульмонология. – 2007. – № 6. – С. 23–28. – DOI: 10.18093/0869-0189-2007-0-6-23-28.

176. Increased superoxide production contributes to the impaired angiogenesis of fetal pulmonary arteries with in utero pulmonary hypertension / R. J. Teng, A. Eis, I. Bakhutashvili [et al.] // *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2009. – Vol. 297. – № 1. – P. L184–195. – DOI: 10.1152/ajplung.90455.2008.

177. VEGF ameliorates pulmonary hypertension through inhibition of endothelial apoptosis in experimental lung fibrosis in rats / L. Farkas, D. Farkas, K. Ask [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2009. – Vol. 119. – № 5. – P. 1298–1311. – DOI: 10.1172/JCI36136.

178. Apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells stimulates vascular smooth muscle cell growth / S. Sakao, L. Taraseviciene-Stewart, K. Wood [et al.] // *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2006. – Vol. 291. – № 3. – P. L362–368. – DOI: 10.1152/ajplung.00111.2005.

179. Budhiraja, R. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension / R. Budhiraja, R. M. Tuder, P. M. Hassoun // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – № 2. – P. 159–165. – DOI: 10.1161/01.CIR.0000102381.57477.50.

180. Endothelium-derived relaxing factor in pulmonary and renal circulations during hypoxia / M. A. Perrella, E. S. Edell, M. J. Krowka [et al.] // *The American Journal of Physiology*. – 1992. – Vol. 263. – № 1. – P. R45–50. – DOI: 10.1152/ajpregu.1992.263.1.R45.

181. Dinh-Xuan, A. T. Endothelial modulation of pulmonary vascular tone / A. T. Dinh-Xuan // *The European Respiratory Journal*. – 1992. – Vol. 5. – № 6. – P. 757–762.

182. Smith, A. P. L. Nitric oxide gas decreases endothelin-1 mRNA in cultured pulmonary artery endothelial cells / A. P. L. Smith, E. A. G. Demoncheaux, T. W. Higenbottam // *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*. – 2002. – Vol. 6. – № 2. – P. 153–159. – DOI: 10.1006/niox.2001.0400.

183. Targeting genes for treatment in idiopathic pulmonary fibrosis: challenges and opportunities, promises and pitfalls / K. Ask, G. E. M. Martin, M. Kolb, J. Gauldie //

Proceedings of the American Thoracic Society. – 2006. – Vol. 3. – № 4. – P. 389–393. – DOI: 10.1513/pats.200602-021TK.

184. Cardiopulmonary disease as sequelae of long-term COVID-19: Current perspectives and challenges / R. K. F. Oliveira, P. S. Nyasulu, A. A. Iqbal [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – DOI: 10.3389/fmed.2022.1041236.

185. Post-acute COVID-19 syndrome / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta [et al.] // *Nature Medicine*. – 2021. – Vol. 27. – № 4. – P. 601–615. – DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.

186. Wells, A. U. Interstitial Lung Disease after COVID-19 Infection: A Catalog of Uncertainties / A. U. Wells, A. Devaraj, S. R. Desai // *Radiology*. – 2021. – Vol. 299. – № 3. – P. E216–E218. – DOI: 10.1148/radiol.2021204482.

187. Garg, M. Sequelae of COVID-19 pneumonia: Is it correct to label everything as post-COVID lung fibrosis? / M. Garg, M. Maralakunte, S. Dhooria // *Journal of Postgraduate Medicine*. – 2021. – Vol. 67. – № 4. – P. 224–227. – DOI: 10.4103/jpgm.jpgm_550_21.

188. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review) / E. Vasarmidi, E. Tsitoura, D. A. Spandidos [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2020. – Vol. 20. – № 3. – P. 2557–2560. – DOI: 10.3892/etm.2020.8980.

189. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study / S. A. Guler, L. Ebner, C. Aubry-Beigelman [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2021. – Vol. 57. – № 4. – DOI: 10.1183/13993003.03690-2020.

190. Lung Transplantation in Coronavirus-19 Patients: What We Have Learned So Far / E. Cerier, K. Lung, C. Kurihara, A. Bharat // *Clinics in Chest Medicine*. – 2023. – Vol. 44. – № 2. – P. 347–357. – DOI: 10.1016/j.ccm.2022.11.017.

191. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region – Case Series / P. K. Bhatraju, B. J. Ghassemieh, M. Nichols [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382. – № 21. – P. 2012–2022. – DOI: 10.1056/NEJMoa2004500.

192. The overlooked chamber in coronavirus disease 2019 / Y. Cao, M. Zhang, Y. Guo, Y. Zhang // *ESC Heart Failure*. – 2020. – Vol. 7. – № 6. – P. 3483–3486. – DOI: 10.1002/ehf2.12976.
193. Factors influencing the evolution of pulmonary hypertension in previously healthy subjects recovering from a SARS-CoV-2 infection / C. Tudoran, M. Tudoran, V. E. Lazureanu [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 22. – DOI: 10.3390/jcm10225272.
194. “The possible implication of endothelin in the pathology of COVID-19-induced pulmonary hypertension”: Endothelin and COVID-19-induced pulmonary hypertension / O. A. Nabeh, L. M. Matter, M. A. Khattab, E. Menshawey // *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. – 2021. – Vol. 71. – DOI: 10.1016/j.pupt.2021.102082.
195. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): A Review of Another Sequel of Severe Post-Covid-19 Pneumonia / G. Cueto-Robledo, E. Roldan-Valadez, L. E. Graniel-Palafox [et al.] // *Current Problems in Cardiology*. – 2023. – Vol. 48. – № 8. – DOI: 10.1016/j.cpcardi.2022.101187.
196. Residual Lung Abnormalities after COVID-19 Hospitalization: Interim Analysis of the UKILD Post-COVID-19 Study / I. Stewart, J. Jacob, P. M. George [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2023. – Vol. 207. – № 6. – P. 693–703. – DOI: 10.1164/rccm.202203-0564OC.
197. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study / X. Wu, X. Liu, Y. Zhou [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol. 9. – № 7. – P. 747–754. – DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
198. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis / L. Fabbri, S. Moss, F. A. Khan [et al.] // *Thorax*. – 2023. – Vol. 78. – № 2. – P. 191–201. – DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-218275.

199. Integrative respiratory follow-up of severe COVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae / A. Froidure, A. Mahsouli, G. Liistro [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol. 181. – DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106383.

200. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge / M. Bellan, D. Soddu, P. E. Balbo [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2021. – Vol. 4. – № 1. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.

201. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study / R. A. Evans, H. McAuley, E. M. Harrison [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol. 9. – № 11. – P. 1275–1287. – DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00383-0.

202. Severe Pulmonary Hypertension: An Important Sequel After Severe Post-Acute COVID-19 Pneumonia / G. Cueto-Robledo, M. Porres-Aguilar, D. Puebla-Aldama [et al.] // *Current Problems in Cardiology*. – 2022. – Vol. 47. – № 3. – DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.101004.

203. Salcin, S. Recurrent SARS-CoV-2 infection resulting in acute respiratory distress syndrome and development of pulmonary hypertension: A case report / S. Salcin, F. Fontem // *Respiratory Medicine Case Reports*. – 2021. – Vol. 33. – DOI: 10.1016/j.rmcr.2020.101314.

204. Harder, E. M. Clinical trials in group 3 pulmonary hypertension / E. M. Harder, A. B. Waxman // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2020. – Vol. 26. – № 5. – P. 391–396. – DOI: 10.1097/MCP.0000000000000694.

205. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: Clinical trial design and endpoints: A consensus statement from the Pulmonary Vascular Research Institute's Innovative Drug Development Initiative—Group 3 Pulmonary Hypertension / S. D. Nathan, P. Fernandes, M. Psotka [et al.] // *Pulmonary Circulation*. – 2022. – Vol. 12. – № 4. – DOI: 10.1002/pul2.12178.

206. Echocardiographic estimation of pulmonary arterial systolic pressure in acute heart failure. Prognostic implications / P. Merlos, J. Núñez, J. Sanchis [et al.] //

European Journal of Internal Medicine. – 2013. – Vol. 24. – № 6. – P. 562–567. – DOI: 10.1016/j.ejim.2013.04.009.

207. Клинико-функциональные предикторы легочной гипертензии у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом / А. А. Прошкина, Н. А. Царева, Г. В. Неклюдова [и др.] // Медицинский Совет. – 2026. – Т. 20. – № 9. – С. 113–122. – DOI: 10.21518/ms2026-202.

208. Предикторы тяжелой легочной гипертензии у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом / А. А. Прошкина, Н. А. Царева, Г. В. Неклюдова [и др.] // Пульмонология. – 2026. – Т. 36. – № 3. – С. 443–455. – DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-443-455.

209. Эхокардиографические детерминанты легочной гипертензии у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом: связь с клинико-функциональным статусом / А. А. Прошкина, Н. А. Царева, Г. В. Неклюдова [и др.] // Медицинский Совет. – 2026. – Т. 20. – № 9. – С. 132–141. – DOI: 10.21518/ms2026-212.

210. Легочная гипертензия у пациентов с интерстициальными изменениями легких в отдаленном периоде наблюдения после COVID-19 / А. А. Прошкина, Н. А. Царева, Г. В. Неклюдова, С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2026. – Т. 36. – № 1. – С. 52–64. – DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-1-52-64.

**Приложение А. Сравнение пациентов с идиопатическим легочным фиброзом
и хроническим гиперчувствительным пневмонитом фибротического
фенотипа в зависимости от тяжести легочной гипертензии**

Таблица А.1 – Сравнительная характеристика пациентов с ИЛФ в зависимости от степени тяжести ЛГ (группа без ЛГ (СДЛА < 35 мм рт. ст.), группа с умеренной ЛГ (СДЛА 35–59 мм рт. ст.), группа с тяжелой ЛГ (СДЛА ≥ 60 мм рт. ст.))

Показатель	Группа без ЛГ (n=35)	Группа с умеренной ЛГ (n=59)	Группа с высокой ЛГ (n=27)	p
Возраст, лет	68 (63–73)	70 (65–74)	70 (63–74)	0,593
Мужчины, n (%)	20 (57%)	38 (64%)	16 (59%)	0,763
ИМТ, кг/м ²	28,08 (23,88–32,47)	28,08 (24,86–31,14)	25,18 (21,47–29,00)	0,086
Длительность госпитализации, дни	9 (7–14)	11 (9–14)	10 (8–13)	0,137
Время до постановки диагноза, годы	2 (1–3)	2 (1–3)	3 (1–6)	0,320
Курение:				0,117
Курил ранее, n (%)	16 (46%)	28 (47%)	15 (56%)	
Продолжает курить, n (%)	2 (5,7%)	6 (10%)	0	
Никогда не курил, n (%)	13 (37%)	25 (42%)	11 (41%)	
Неизвестно, n (%)	4 (11%)	0	1 (3,7%)	
Индекс курения, пачка/лет	38 (18–50)	40 (20–50)	35 (20–40)	0,564
Одышка, n (%)	35 (100%)	59 (100%)	27 (100%)	1,000
Кашель, n (%)	27 (77%)	50 (85%)	23 (85%)	0,605
«Барабанные палочки», n (%)	9 (26%)	10 (17%)	4 (15%)	0,487
Крепитация при аускультации, n (%)	35 (100%)	57 (98%)	27 (100%)	>0,999
Индекс коморбидности Чарлсона, балл	4 (3–5)	5 (4–7)	5 (4–6)	0,085
Ожирение, n (%)	11 (31%)	19 (32%)	5 (19%)	0,399
ССЗ, n (%)	35 (100%)	59 (100%)	27 (100%)	1,000
ССС, n (%)	9 (26%)	31 (53%)	20 (74%)	<0,001*

Продолжение Таблицы А.1

Показатель	Группа без ЛГ (n=35)	Группа с умеренной ЛГ (n=59)	Группа с высокой ЛГ (n=27)	p
ХСН, n (%)	8 (23%)	28 (47%)	19 (70%)	<0,001*
СД, n (%)	4 (11%)	19 (32%)	5 (19%)	0,056
ГЭРБ, n (%)	7 (20%)	14 (24%)	5 (19%)	0,834
ТЭО в анамнезе, n (%)	2 (5,7%)	7 (12%)	1 (3,7%)	0,512
mMRC, балл:				0,049*
1	0	1 (1,7%)	0	
2	11 (31%)	10 (17%)	4 (15%)	
3	21 (60%)	33 (56%)	12 (44%)	
4	3 (8,6%)	15 (25%)	11 (41%)	
Шкала Borg до 6МТХ, балл	2 (0–4)	2 (0–3)	2 (0–5)	0,440
Шкала Borg после 6МТХ, балл	5 (5–8)	5 (4–7)	8 (4–9)	0,383
SpO ₂ в покое, %	94 (92–96)	93 (89–95)	91 (88–95)	0,160
SpO ₂ после 6МТХ, %	88 (85–90)	83 (78–88)	80 (78–85)	0,004*
Десатурация в 6МТХ, %	7 (4–9)	9 (5–13)	12 (10–15)	0,002*
Дистанция 6МТХ, м	280 (210–360)	243 (47–360)	190 (120–310)	0,256
СДЛА, мм рт. ст.	32 (30–33)	48 (44–52)	68 (60–75)	<0,001*
S _{ПП} , см ²	13,5 (12,0–14,0)	16,0 (15,0–18,0)	19,5 (15,0–21,0)	<0,001*
TAPSE, мм	23 (22–25)	24 (22–25)	23 (21–25)	0,941
ФВ, %	62 (61–63)	61 (60–62)	61 (58–62)	0,053
БДПЖср, см	3,75 (3,45–3,90)	3,90 (3,70–4,10)	4,15 (3,95–4,65)	<0,001*
TAPSE/СДЛА	0,697 (0,636–0,759)	0,477 (0,431–0,532)	0,317 (0,280–0,383)	<0,001*
ФЖЕЛ, % должн.	80 (62–86)	75,5 (55,5–88,0)	71 (56–90)	0,967
ОФВ ₁ , % должн.	78 (66–92)	79,5 (59,5–93,5)	80 (63–91)	0,853
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	85,0 (78,7–88,2)	82,5 (77,9–89,8)	78,1 (70,7–86,8)	0,117
ООЛ, % должн.	50 (39–64)	47,5 (40–61)	49 (40–67)	0,792
ФОЕ, % должн.	68 (49–78)	57 (47–77)	71 (59–82)	0,090

Продолжение Таблицы А.1

Показатель	Группа без ЛГ (n=35)	Группа с умеренной ЛГ (n=59)	Группа с высокой ЛГ (n=27)	p
ОЕЛ, % должн.	63,5 (55,0–73,3)	65,0 (50,0–75,0)	66,0 (53,0–69,0)	0,982
DLCO, % должн.	45,0 (33,0–54,0)	38,5 (25,0–49,0)	39,0 (29,0–52,0)	0,218
Объем поражения ЛП, % по ВРКТ ОГК	50 (35–70)	54,5 (27–75)	65 (55–83)	0,108
Потребность в ДКТ на момент госпитализации, n (%)	24 (71%)	49 (86%)	24 (89%)	0,132
Продолжительность ДКТ, годы:				0,027*
Менее 1 года	24 (86%)	46 (87%)	13 (54%)	
1	1 (3,6%)	2 (3,8%)	4 (17%)	
2	2 (7,1%)	4 (7,5%)	5 (21%)	
3	0	1 (1,9%)	0	
4	1 (3,6%)	0	1 (4,2%)	
6	0	0	1 (4,2%)	
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

Таблица А.2 – Сравнительная характеристика пациентов с фГП в зависимости от степени тяжести ЛГ (группа без ЛГ (СДЛА <35 мм рт. ст.), группа с умеренной ЛГ (СДЛА 35–59 мм рт. ст.), группа с тяжелой ЛГ (СДЛА ≥60 мм рт. ст.))

Показатель	Группа без ЛГ (n=49)	Группа с умеренной ЛГ (n=89)	Группа с высокой ЛГ (n=21)	p
Возраст, лет	61 (54-69)	62 (52-69)	59 (54-65)	0.800
Мужчины, n (%)	14 (29%)	19 (21%)	5 (24%)	0,600
ИМТ, кг/м ²	29 (26-32)	28 (24-31)	32 (25-34)	0.200
Длительность госпитализации, дни	9.0 (8.0-12.0)	11.0 (9.0-14.0)	9.0 (8.0-15.0)	0.037*
Время до постановки диагноза, годы	2.0 (1.0-4.0)	3.0 (1.0-6.0)	3.0 (1.0-7.0)	0.300

Продолжение Таблицы А.2

Показатель	Группа без ЛГ (n=49)	Группа с умеренной ЛГ (n=89)	Группа с высокой ЛГ (n=21)	p
Курение:				
Курил ранее, n (%)	8 (16%)	19 (21%)	3 (14%)	0,700
Продолжает курить, n (%)	2 (4.1%)	3 (3.4%)	2 (9.5%)	
Никогда не курил, n (%)	38 (78%)	66 (74%)	15 (71%)	
Неизвестно, n (%)	1 (2.0%)	1 (1.1%)	1 (4.8%)	
Индекс курения, пачка/лет	12 (9-30)	15 (9-30)	30 (12-30)	0,700
Одышка, n (%)	49 (100%)	89 (100%)	21 (100%)	1,000
Кашель, n (%)	36 (73%)	69 (78%)	12 (57%)	0,057
Крепитация при аускультации, n (%)	49 (100%)	89 (100%)	21 (100%)	1,000
Индекс коморбидности Чарлсона, балл	3 (2–5)	3 (2–4)	4 (3–5)	0,300
Ожирение, n (%)	19 (39%)	30 (34%)	13 (62%)	0,058
ССЗ, n (%)	49 (100%)	89 (100%)	21 (100%)	1,000
ССС, n (%)	11 (22%)	27 (30%)	12 (57%)	0,016*
ХСН, n (%)	10 (20%)	23 (26%)	11 (52%)	0,020*
Сахарный диабет, n (%)	11 (22%)	17 (19%)	10 (48%)	0,021*
ГЭРБ, n (%)	15 (31%)	22 (25%)	3 (14%)	0,400
ТЭО в анамнезе, n (%)	1 (2.0%)	4 (4.5%)	2 (9.5%)	0,400
mMRC, балл:				
1	0 (0%)	1 (1.1%)	0 (0%)	0,002*
2	13 (27%)	12 (14%)	2 (10%)	
3	28 (58%)	57 (65%)	6 (30%)	
4	7 (15,1%)	18 (20%)	12 (60%)	
Шкала Borg до 6МТХ, балл	0 (0–2)	2 (0–3)	2 (1–4)	0,007*
Шкала Borg после 6МТХ, балл	5 (3–7)	6 (4–8)	7,50 (5–8)	0,035*
SpO ₂ в покое, %	94 (93–95)	94 (91–96)	90 (85–95)	0,010*
SpO ₂ после 6МТХ, %	86 (83-90)	83 (78-88)	76 (74-83)	0,001*
Десатурация в 6МТХ, %	10.0 (7.0-11.0)	11.0 (7.0-15.0)	11.0 (10.0-19.0)	0,026*
Дистанция 6МТХ, м	335 (229-415)	317 (160-380)	120 (10-240)	0,009*
СДЛА, мм рт. ст.	32 (29–33)	45 (40–50)	70 (66–72)	<0,001*

Продолжение Таблицы А.2

Показатель	Группа без ЛГ (n=49)	Группа с умеренной ЛГ (n=89)	Группа с высокой ЛГ (n=21)	p
S _{ПП} , см ²	14.0 (13.0-15.0)	15.0 (14.0-16.0)	16.8 (15.0-20.0)	0,004*
TAPSE, мм	24 (23–25)	25 (23–25)	24 (22–25)	<0,001*
ФВ, %	63.0 (61.5-64.0)	62.0 (60.0-63.0)	62.0 (60.0-63.0)	0,072*
БДПЖср, см	3.75 (3.60-3.80)	3.70 (3.50-3.90)	4.00 (3.60-4.40)	0,200*
TAPSE/СДЛА	0.740 (0.700-0.800)	0.520 (0.470-0.570)	0.350 (0.300-0.380)	<0,001*
ФЖЕЛ, % должн.	69 (52-83)	55 (46-71)	47 (33-62)	0,002*
ОФВ ₁ , % должн.	73 (57-85)	61 (49-76)	52 (39-65)	<0,001*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	85 (79-90)	85 (81-89)	89 (82-93)	0,300
ООЛ, % должн.	53 (45-74)	56 (43-72)	57 (39-77)	>0,900
ФОЕ, % должн.	62 (53-83)	59 (48-75)	51 (45-59)	0,092
ОЕЛ, % должн.	66 (52-81)	58 (45-70)	54 (44-80)	0,029*
DLSO, % должн.	47 (35-68)	38 (30-49)	28 (22-39)	<0,001*
Объем поражения ЛП, % по ВРКТ ОГК	40 (25-65)	70 (48-85)	80 (65-90)	<0,001*
Потребность в ДКТ на момент госпитализации, n (%)	31 (63%)	76 (85%)	21 (100%)	<0,001*
Продолжительность ДКТ, годы:				
Менее 1 года				0,1000
1	31 (91%)	63 (82%)	12 (57%)	
2	3 (8.8%)	6 (7.8%)	4 (19%)	
3	0 (0%)	5 (6.5%)	3 (14%)	
4	0 (0%)	1 (1.3%)	2 (9.5%)	
5	0 (0%)	1 (1.3%)	0 (0%)	
6	0 (0%)	1 (1.3%)	0 (0%)	
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

Приложение Б. Калькуляторы вероятности легочной гипертензии

Калькулятор вероятности легочной гипертензии (СДЛА ≥ 35 мм рт. ст.)

Выберите нозологию:

ИЛФ	ХГПфф	ИИЛ-COVID-19
-----	-------	--------------

Идиопатический легочный фиброз

Десатурация в 6МТХ (%):

Индекс коморбидности Чарлсона (баллы):

Рассчитать

Вероятность ЛГ: 71.9%
Высокий риск (>70%)

Модель: $\text{logit} = -1.937 + 0.174 \times \text{Десатурация} + 0.262 \times \text{Чарлсон}$ (требуется внешняя валидация)

Рисунок Б.1 – Интерфейс калькулятора вероятности ЛГ для ИЛФ

Калькулятор вероятности легочной гипертензии (СДЛА ≥ 35 мм рт. ст.)

Выберите нозологию:

ИЛФ	ХГПфф	ИИЛ-COVID-19
-----	-------	--------------

Хронический гиперчувствительный пневмонит (фибротический фенотип)

DLCO (% от должного):

Площадь правого предсердия (см²):

Рассчитать

Вероятность ЛГ: 65.6%
Промежуточный риск (30–70%)

Модель: $\text{logit} = -0.150 - 0.0513 \times \text{DLCO} + 0.207 \times \text{Snp}$ (требуется внешняя валидация)

Рисунок Б.2 – Интерфейс калькулятора вероятности ЛГ для фГП

Калькулятор вероятности легочной гипертензии (СДЛА ≥ 35 мм рт. ст.)

Выберите нозологию:

ИЛФ	ХГПФФ	ИИЛ-COVID-19
-----	-------	---------------------

Постковидные интерстициальные изменения

DLCO < 70% от должного:

Да

Десатурация при 6МТХ:

Да

Рассчитать

Вероятность ЛГ: 82.2%
Высокий риск (>70%)

Модель: $\text{logit} = -1.07 + 1.48 \times (\text{DLCO} < 70\%) + 1.12 \times (\text{Десатурация})$ (требуется внешняя валидация)

Рисунок Б.3 – Интерфейс калькулятора вероятности ЛГ для ИИЛ-COVID-19

Приложение В. HTML-код калькуляторов

```

<!DOCTYPE html>
<html lang="ru">
<head>
<meta charset="UTF-8">
<title>Калькулятор вероятности ЛГ при ИЗЛ</title>
<style>
  body { font-family: Arial, sans-serif; max-width: 700px; margin: auto; padding: 20px; }
  .tab { overflow: hidden; border: 1px solid #ccc; background-color: #f1f1f1; }
  .tab button { background-color: inherit; float: left; border: none; outline: none; cursor: pointer; padding:
14px 16px; transition: 0.3s; font-size: 16px; }
  .tab button:hover { background-color: #ddd; }
  .tab button.active { background-color: #4CAF50; color: white; }
  .tabcontent { display: none; padding: 20px; border: 1px solid #ccc; border-top: none; }
  .result { margin-top: 20px; font-weight: bold; }
  .low { color: green; } .medium { color: orange; } .high { color: red; }
  input, select { padding: 5px; margin: 5px 0; width: 100%; box-sizing: border-box; }
  button.calc { background-color: #4CAF50; color: white; padding: 10px 20px; border: none; cursor:
pointer; font-size: 16px; }
  button.calc:hover { background-color: #45a049; }
  .info { font-size: 0.9em; color: #555; margin-top: 10px; }
</style>
</head>
<body>

<h2>Калькулятор вероятности легочной гипертензии (СДЛА  $\geq 35$  мм рт. ст.)</h2>
<p>Выберите нозологию:</p>

<div class="tab">
  <button class="tablinks" onclick="openTab(event, 'IPF')" id="defaultOpen">ИЛФ</button>
  <button class="tablinks" onclick="openTab(event, 'HP')">ХГПФ</button>
  <button class="tablinks" onclick="openTab(event, 'COVID')">ИИЛ-COVID-19</button>
</div>

```

```

<div id="IPF" class="tabcontent">
  <h3>Идиопатический легочный фиброз</h3>
  <label>Десатурация в 6МТХ (%): <input type="number" id="desat_ipf" min="0" max="100"
step="0.1"></label>
  <label>Индекс коморбидности Чарлсона (баллы): <input type="number" id="charlson_ipf"
min="0" max="20" step="1"></label>
  <button class="calc" onclick="calcIPF()">Рассчитать</button>
  <div class="result" id="result_ipf"></div>
  <div class="info">Модель:  $\text{logit} = -1.937 + 0.174 \times \text{Десатурация} + 0.262 \times \text{Чарлсон}$  (требуется
внешняя валидация)</div>
</div>

<div id="HP" class="tabcontent">
  <h3>Хронический гиперчувствительный пневмонит (фибротический фенотип)</h3>
  <label>DLCO (% от должного): <input type="number" id="dlco_hp" min="0" max="150"
step="1"></label>
  <label>Площадь правого предсердия (см²): <input type="number" id="spp_hp" min="5" max="50"
step="0.1"></label>
  <button class="calc" onclick="calcHP()">Рассчитать</button>
  <div class="result" id="result_hp"></div>
  <div class="info">Модель:  $\text{logit} = -0.150 - 0.0513 \times \text{DLCO} + 0.207 \times \text{Спп}$  (требуется внешняя
валидация)</div>
</div>

<div id="COVID" class="tabcontent">
  <h3>Постковидные интерстициальные изменения</h3>
  <label>DLCO < 70% от должного: <select id="dlco_covid"><option
value="0">Нет</option><option value="1">Да</option></select></label>
  <label>Десатурация при 6МТХ: <select id="desat_covid"><option value="0">Нет</option><option
value="1">Да</option></select></label>
  <button class="calc" onclick="calcCOVID()">Рассчитать</button>
  <div class="result" id="result_covid"></div>
  <div class="info">Модель:  $\text{logit} = -1.07 + 1.48 \times (\text{DLCO} < 70\%) + 1.12 \times (\text{Десатурация})$  (требуется
внешняя валидация)</div>

```

```
</div>
```

```
<script>
```

```
function openTab(evt, tabName) {
  var i, tabcontent, tablinks;
  tabcontent = document.getElementsByClassName("tabcontent");
  for (i = 0; i < tabcontent.length; i++) tabcontent[i].style.display = "none";
  tablinks = document.getElementsByClassName("tablinks");
  for (i = 0; i < tablinks.length; i++) tablinks[i].className = tablinks[i].className.replace(" active", "");
  document.getElementById(tabName).style.display = "block";
  evt.currentTarget.className += " active";
}
```

```
function interpretRisk(p) {
  if (p < 0.30) return '<span class="low">Низкий риск (вероятность <30%)</span>';
  if (p <= 0.70) return '<span class="medium">Промежуточный риск (30–70%)</span>';
  return '<span class="high">Высокий риск (>70%)</span>';
}
```

```
function calcIPF() {
  let desat = parseFloat(document.getElementById('desat_ipf').value);
  let charlson = parseFloat(document.getElementById('charlson_ipf').value);
  if (isNaN(desat) || isNaN(charlson)) { alert('Заполните все поля'); return; }
  let logit = -1.937 + 0.174 * desat + 0.262 * charlson;
  let prob = 1 / (1 + Math.exp(-logit));
  document.getElementById('result_ipf').innerHTML = `Вероятность ЛП:
  ${ (prob*100).toFixed(1)}%<br>${interpretRisk(prob)} `;
}
```

```
function calcHP() {
  let dlco = parseFloat(document.getElementById('dlco_hp').value);
  let spp = parseFloat(document.getElementById('spp_hp').value);
  if (isNaN(dlco) || isNaN(spp)) { alert('Заполните все поля'); return; }
  let logit = -0.150 - 0.0513 * dlco + 0.207 * spp;
  let prob = 1 / (1 + Math.exp(-logit));
```

```

document.getElementById('result_hp').innerHTML      =      `Вероятность      ЛГ:
${(prob*100).toFixed(1)}%<br>${interpretRisk(prob)}`;
}

function calcCOVID() {
  let dlco = parseInt(document.getElementById('dlco_covid').value);
  let desat = parseInt(document.getElementById('desat_covid').value);
  let logit = -1.07 + 1.48 * dlco + 1.12 * desat;
  let prob = 1 / (1 + Math.exp(-logit));
  document.getElementById('result_covid').innerHTML      =      `Вероятность      ЛГ:
${(prob*100).toFixed(1)}%<br>${interpretRisk(prob)}`;
}

// Открыть вкладку ИЛФ по умолчанию
document.getElementById("defaultOpen").click();
</script>

</body>
</html>

```