

Возможности прогнозирования интерстициального заболевания легких у больных системной склеродермией: результаты наблюдательного исследования

Хорольский Д.В.¹, Клименко А.А.¹, Першина Е.С.^{2,3}, Бабадаева Н.М.^{1,2},
Кондрашов А.А.¹, Шостак Н.А.¹, Михеева Е.П.¹, Жилыев Е.В.^{1,4,5}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴АО «Европейский медицинский центр», Москва; ⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 119049, Москва, Ленинский проспект, 8;
³Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁴Россия, 129090, Москва, ул. Щепкина, 35;
⁵Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

У пациентов с системной склеродермией (ССД) интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) является фактором снижения функциональной способности, вплоть до инвалидизации, а также основной причиной смерти. Поэтому одна из важнейших задач при ведении данной группы больных — не только выявление поражения дыхательной системы, но и прогнозирование вероятности его развития.

Цель исследования — изучение возможности прогнозирования развития ИЗЛ и распространенного ИЗЛ у пациентов с ССД.

Материал и методы. В исследование включено 79 больных ССД (средний возраст — 64,4±11,5 года; 94,9% — женщины) из Регистра миозитов, ССД и смешанного заболевания соединительной ткани (РЕМИССС), которым была проведена компьютерная томография легких высокого разрешения (КТВР). Для прогнозирования развития распространенного ИЗЛ осуществлялось построение классификационных деревьев (КД) с помощью алгоритма CHAID (исчерпывающий). У всех пациентов проведено тестирование на антитела к Scl70 (анти-Scl70), CENP-B (анти-CENP-B), PmScl (анти-PmScl).

Результаты и обсуждение. Признаки ИЗЛ по данным КТВР выявлены у 53 пациентов. Наиболее часто обнаруживались фибротический (34,2%) и клеточный (15,2%) типы неспецифической интерстициальной пневмонии, реже — обычная интерстициальная пневмония (11,4%). Наличие ИЗЛ и распространенного ИЗЛ (вовлечение более 20% паренхимы легких) значимо ассоциировалось с выявлением любых аутоантител, кроме антицентромерных, повышением систолического давления в легочной артерии, снижением форсированной жизненной емкости легких, диффузионной способности легких, насыщения крови кислородом в покое и всех показателей теста 6-минутной ходьбы (ТШХ), а также с жалобами на одышку. Кроме того, наличие распространенного ИЗЛ, также значимо было связано с диффузной формой ССД и с ССД без кожных проявлений.

При построении КД установлено, что развитие распространенного ИЗЛ маловероятно у лиц, способных пройти более 440 м в ТШХ и не имеющих ни анти-Scl70, ни анти-PmScl.

Обнаружены также значимые связи между рентгенологическим паттерном ИЗЛ и типами выявленных болезней-специфических антител.

Заключение. Данные ТШХ в сочетании с результатами исследования на специфические для ССД аутоантитела позволяют с высокой точностью прогнозировать наличие и распространенность ИЗЛ. Эти показатели целесообразно включить в алгоритм обследования и наблюдения пациентов с ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия; интерстициальное заболевание легких; тест с 6-минутной ходьбой; аутоантитела; одномоментное наблюдательное исследование; компьютерная томография легких высокого разрешения.

Контакты: Дмитрий Вячеславович Хорольский; pchelkins86@yandex.ru

Для ссылки: Хорольский ДВ, Клименко АА, Першина ЕС, Бабадаева НМ, Кондрашов АА, Шостак НА, Михеева ЕП, Жилыев ЕВ. Возможности прогнозирования интерстициального заболевания легких у больных системной склеродермией: результаты наблюдательного исследования. Современная ревматология. 2023;17(4):57–63. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-57-63

Ways to predict interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: results of an observational study

Khorolsky D.V.¹, Klimenko A.A.¹, Pershina E.S.^{2,3}, Babadeva N.M.^{1,2}, Kondrashov A.A.¹,
Shostak N.A.¹, Mikheeva E.P.¹, Zhilyaev E.V.^{1,4,5}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1 of Moscow City Health Department, Moscow; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical

University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ⁴JSC "EMC", Moscow; ⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia; ²8, Leninsky Prospect, Moscow 119049, Russia;

³8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁴35, Shepkin Street, Moscow 129090, Russia;

⁵2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

In patients with systemic sclerosis (SSc), interstitial lung disease (ILD) is a factor in the decline of functional capacity up to disability and is also the leading cause of death. Therefore, one of the most important tasks in the treatment of this group of patients is not only to detect involvement of respiratory system, but also to predict the likelihood of its development.

Objective: to study the possibility of predicting the development of ILD and advanced ILD in patients with SSc.

Material and methods. The study included 79 patients with SSc (mean age 64.4±11.5 years; 94.9% women) from the Registry of myositis, SSc and Mixed Connective Tissue Diseases (РЕМИССuС) who underwent high-resolution computed tomography (HRCT) of the lungs. Classification trees (CTr) were constructed to predict the development of widespread ILD using the CHAID algorithm (exhaustive). All patients were tested for antibodies against Scl-70 (anti-Scl-70), CENP-B (anti-CENP-B), and PmScl (anti-PmScl).

Results and discussion. ILD signs according to HRCT were detected in 53 patients. Fibrotic (34.2%) and cellular (15.2%) types of nonspecific interstitial pneumonia were the most common, and common interstitial pneumonia was less frequent (11.4%). The presence of ILD and advanced ILD (involvement of more than 20% of the lung parenchyma) were significantly associated with the detection of any autoantibodies, except anti-centromere antibodies, an increase in pulmonary artery systolic pressure, a decrease in forced vital capacity, diffusing capacity of the lungs, blood oxygen saturation at rest, and all parameters of six-minute walk test (6MWT), and complaints of shortness of breath. In addition, the presence of extensive ILD was also significantly associated with diffuse SSc and with SSc without skin manifestations.

In establishing the CTr, it was found that the development of widespread ILD was unlikely in individuals who were able to walk more than 440 m in 6MWT and had neither anti-Scl-70 nor anti-PmScl.

Significant associations were also found between the radiological pattern of ILD and the types of disease-specific antibodies.

Conclusion. The 6MWT data in conjunction with the results of testing for SSc-specific autoantibodies provide a very accurate prediction of the presence and extent of ILD. It is advisable to include these indicators in the algorithm for screening and monitoring patients with SSc.

Keywords: systemic sclerosis; interstitial lung disease; six-minute walk test; autoantibodies; cross-sectional observational study; high-resolution computed tomography of the lungs

Contact: Dmitry Vyacheslavovich Khorolsky; pchelkins86@yandex.ru

For reference: Khorolsky DV, Klimenko AA, Pershina ES, Babadeva NM, Kondrashov AA, Shostak NA, Mikheeva EP, Zhilyaev EV. Ways to predict interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: results of an observational study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):57–63. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-57-63

Термин «интерстициальное заболевание легких» (ИЗЛ) используется для обозначения гетерогенной группы болезней, протекающих с поражением паренхимы легких [1], в основе которых лежит воспаление и/или фиброз легкого. Хотя многие из этих нарушений являются идиопатическими, некоторые из них могут развиваться в рамках системных заболеваний соединительной ткани, включая системную склеродермию (ССД). ИЗЛ – частое проявление ССД, которое регистрируется в 32–65% случаев [2, 3]. Медицинская и социальная значимость ИЗЛ определяется инвалидизацией и ухудшением качества жизни больных вследствие формирования дыхательной недостаточности. Существенное снижение переносимости физической нагрузки часто ведет к потере трудоспособности [4, 5]. При ССД поражение легких является одной из ведущих причин смерти больных. Анализ 5850 пациентов из регистра EUSTAR показал, что с 2004 по 2008 г. легочный фиброз стал причиной смерти 35% пациентов с ССД [6]

Современные терапевтические подходы позволяют замедлять прогрессирование ИЗЛ у пациентов с ССД, однако лечение, способное вызвать регресс фиброза и дыхательной недостаточности, пока не разработано [7]. Поэтому своевременная диагностика ИЗЛ и выявление больных ССД с высоким риском прогрессирования легочного поражения являются важнейшей клинической задачей.

Цель исследования – изучение возможности прогнозирования развития ИЗЛ и распространенного ИЗЛ у пациентов с ССД.

Материал и методы. Проанализированы данные пациентов из Регистра миозитов, ССД и смешанного заболевания соединительной ткани (РЕМИССuС). В регистр включают больных в возрасте 18 лет и старше, проживающих в Москве и находящиеся на амбулаторном лечении у ревматолога. В настоящем исследовании анализировались данные пациентов с ранее установленным диагнозом ССД, соответствующим критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 г. [8], подписавших информированное согласие на участие в регистре, которым была проведена компьютерная томография легких высокого разрешения (КТВР).

У всех пациентов оценивались дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (ТШХ) с определением степени одышки по Боргу, уровня сатурации крови (SpO₂, %) до и после нагрузки; общие патологические симптомы по системам и органам; данные анамнеза; результаты капилляроскопии. Анализировались также результаты функциональных легочных тестов, эхокардиографии, КТВР, показатели диффузионной способности легких (DLCO), содержание антител к Scl70 (анти-Scl70), CENP-B (анти-CENP-B), PmScl (анти-PmScl). Варианты ИЗЛ идентифицировали на основании классификации

ATS/ERS (American Thoracic Society / European Respiratory Society) 2013 г. [9].

Статистическая обработка данных.

Связи между качественными показателями исследовались с помощью критерия χ^2 , для оценки связи между порядковыми и количественными переменными использовался однофакторный дисперсионный анализ (алгоритм ANOVA), связь между количественными переменными анализировалась с помощью непараметрического метода Спирмена. Для построения классификационного дерева (КД) использовался алгоритм CHAID (исчерпывающий) с минимальным размером делимого узла – 20 наблюдений и минимальным размером дочернего узла – 10 наблюдений. Статистическая значимость разделений в узлах корректировалась с помощью поправки Бонферрони.

Результаты. Общая характеристика популяции. В исследование включено 79 пациентов с ССД, среди которых преобладали женщины (n=75, 94,9%). Возраст больных составил в среднем $62,8 \pm 11,5$ года, длительность заболевания – $10,9 \pm 12,9$ года с момента возникновения феномена Рейно (ФР) и $8,62 \pm 8,32$ года с момента развития других синдромов (табл. 1).

При иммунологическом исследовании наиболее часто встречались антитела к топоизомеразе I (анти-Sc170, n=32, 40,5%). Антицентромерные антитела (анти-CENP-B) выявлены у 22 пациентов. У 8 из них обнаружено по два класса болезнь-специфических антител: у 5 – комбинация анти-CENP-B и анти-Sc170 и у 3 – комбинация анти-CENP-B и анти-PmSc1. Число больных с диффузной и лимитированной формами заболевания было близким (42 и 37 соответственно). У 3 больных диагностирована ССД без поражения кожи.

Наиболее частыми клиническими проявлениями ССД были: ФР (97,5%), язвы на пальцах кистей (31,6%), одышка (78,5%), дисфагия (53,2%), артралгии (59,5%), артрит (32,4%).

Рентгенологическая характеристика. Признаки ИЗЛ по данным КТВР определялись у 53 пациентов. Наиболее часто обнаруживались фибротический (n=27, 34,2%) и клеточный (n=12, 15,2%) типы неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП), реже – обычная интерстициальная пневмония (ОИП, n=9, 11,4%). Другие формы ИЗЛ имелись в 5 (6,3%) случаях и были представлены паттернами десквамативной интерстициальной пневмонии (n=1), криптогенной организирующей пневмонией (n=2) и недифференцируемым типом интерстициальной пневмонии (n=2).

Прогнозирование развития ИЗЛ. Наличие ИЗЛ любой степени выраженности значимо ассоциировалось с диффузной формой ССД или ССД без поражения кожи, с присутствием любых аутоантител, кроме антицентромерных, повышением систолического давления в легочной артерии (СДЛА), снижением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), DLCO и всех показателей ТШХ (табл. 2).

Таблица 1. Общая характеристика больных
Table 1. General characteristics of patients

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	75 (94,9)
Возраст, годы, M \pm σ	62,86 \pm 11,5
Курящие, n (%)	6 (7,6)
Продолжительность заболевания с момента возникновения ФР, годы, M \pm σ	10,9 \pm 12,9
Продолжительность заболевания с момента появления симптомов, кроме ФР, годы, M \pm σ	8,62 \pm 8,32
Болезнь-специфические антитела, n (%):	
анти-Sc170	32 (40,5)
анти-CENP-B	14 (17,7)
анти-PmSc1	4 (5,1)
два класса*	8 (10,1)
не выявлено	21 (26,6)
Форма ССД, n (%):	
диффузная	41 (51,9)
лимитированная	35 (44,3)
без вовлечения кожи	3 (3,8)
Клинические проявления, n (%):	
ФР	77 (97,5)
дигитальные язвы	25 (31,6)
одышка	62 (78,5)
артралгии	47 (59,5)
артрит	28 (32,4)
дисфагия	42 (53,2)
ИЗЛ по данным КТВР, n (%)	53 (67,1)

*У 5 пациентов выявлены анти-CENP-B + анти-Sc170 и у 3 – анти-CENP-B + анти PmSc1.

При формировании древовидного алгоритма прогнозирования развития ИЗЛ у пациентов с ССД в качестве лучшего показателя для разделения была выбрана дистанция, пройденная в ТШХ (p=0,001). Так, ИЗЛ была обнаружена у всех 24 пациентов, преодолевших не более 320 м, и лишь у 8 (36,4%) из 22 больных, прошедших более 460 м. Признаки ИЗЛ были также выявлены у 18 (69,2%) из оставшихся 26 пациентов.

Прогнозирование развития распространенного ИЗЛ. Наличие распространенного ИЗЛ, определяемого как ИЗЛ с вовлечением более 20% паренхимы легких, значимо ассоциировалось с диффузной формой ССД и ССД без склеродермы, наличием одышки, анти-Sc170 и анти-PmSc1, показателями ФЖЕЛ и SpO₂ в покое, а также со всеми параметрами ТШХ (см. табл. 2).

Было сформировано также КД для прогнозирования наличия распространенного ИЗЛ (рис. 1). На первом уровне разделения в качестве лучшего показателя выбрано расстояние пройденное в ТШХ (p<0,001). Из 31 пациента, прошедшего более 440 м, распространенное ИЗЛ не обнаружено ни у одного пациента, но выявлено у 16 (84,2%) из 19 больных, прошедших менее 255 м. В подгруппе больных, преодолевших от 255 до 440 м, оказалось возможным дальнейшее разделение в зависимости от типов выявленных аутоантител (p=0,006). Среди 17 пациентов, не имевших болезнь-специфических аутоантител или имевших только антицентромерные антитела либо антитела двух классов, случаев распространенного ИЗЛ не было, но оно обнаружено у 7 (58,3%) из 12 пациентов, позитивных по анти-Sc170 или анти-PmSc1.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Связь ИЗЛ с клиническими, функциональными, лабораторными и инструментальными показателями
Table 2. Association of ILD with clinical, functional, laboratory and instrumental parameters

Показатель	ИЗЛ		p	Распространенное ИЗЛ		p
	есть (n=53)	нет (n=26)		есть (n=21)	нет (n=58)	
Женщины, n (%)	51 (96,2)	24 (92,3)	H/з	19 (90,5)	56 (96,6)	H/з
Курение, n (%)	4 (7,5)	2 (7,7)	H/з	2 (9,5)	4 (6,9)	H/з
Форма ССД, n (%):						
диффузная	30 (56,6)	11 (42,3)	H/з	14 (66,7)	27 (46,6)	0,026
лимитированная	20 (37,7)	15 (57,7)		5 (23,8)	30 (51,7)	
без кожного поражения	3 (5,7)	0 (0)		2 (9,5)	1 (1,7)	
Возраст, годы, M±σ	63,2±11,1	60,9±10,8	H/з	63,1±10,5	63,2±12,3	H/з
Длительность заболевания с момента возникновения ФР, годы, M±σ	10,5±13,1	11,7±12,7	H/з	11,3±2,47	13,5±1,81	H/з
Длительность заболевания с момента возникновения симптомов, кроме ФР, годы, M±σ	8,70±8,51	8,46±8,06	H/з	10,3±2,24	7,54±0,99	H/з
Одышка, n (%)	46 (86,8)	16 (61,5)	0,018	20 (95,2)	42 (72,4)	0,032
Артрит, n (%)	17 (32,1)	11 (42,3)	H/з	7 (33,3)	21 (36,2)	H/з
Артралгии, n (%)	34 (64,2)	13 (50,0)	H/з	15 (71,4)	32 (55,2)	H/з
Дисфагия, n (%)	29 (54,7)	13 (50,0)	H/з	12 (57,1)	30 (51,7)	H/з
Дигитальные язвы, n (%)	19 (35,8)	6 (23,1)	H/з	6 (28,6)	19 (32,8)	H/з
Специфические аутоантитела, n (%):						
анти-Sc170	25 (47,2)	7 (26,9)	0,003	16 (76,2)	16 (27,6)	<0,001
анти-СЕНР-В	4 (7,5)	10 (38,5)		1 (4,8)	13 (22,4)	
анти-PmSc1	4 (7,5)	0 (0)		1 (4,8)	3 (5,2)	
два класса	7 (13,2)	1 (3,8)		2 (9,5)	6 (10,3)	
не выявлено	13 (24,5)	8 (30,8)		1 (4,8)	20 (34,5)	
СДЛА, мм рт. ст., M±σ	36,0±13,5	32,8±14,8	H/з	34,9±11,0	35,0±14,9	H/з
ФЖЕЛ, % от должной, M±σ	85,6±23,3	104±17,9	0,002	81,0±23,7	95,6±22,0	0,019
ОФВ ₁ , % от должного, M±σ	85,4±21,9	97,9±18,0	0,023	83,4±20,9	91,7±21,4	H/з
DLCO, % от должной, M±σ	51,8±21,8	78,8±20,1	0,027	13,1±3,39	30,1±7,5	H/з
SpO ₂ в покое, %, M±σ	97,0±2,0	98,0±1,25	0,022	96,6±1,96	97,6±1,74	0,036
Расстояние в ТШХ, м, M±σ	364±120	461±80,4	<0,001	272±109	439±86,6	<0,001
SpO ₂ после ТШХ, %, M±σ	95,06±4,52	98,0±1,30	<0,001	92,7±5,17	97,1±2,82	<0,001
ТШХ, одышка по Боргу, баллы, M±σ	3,32±2,52	1,50±1,39	<0,001	4,67±2,65	2,02±1,81	<0,001

Примечание. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с; н/з – различия не значимы.

Прогнозирование варианта ИЗЛ. В настоящем анализе были изучены связи между выявленным рентгенологическим паттерном ИЗЛ и основными клиническими, иммунологическими и инструментальными характеристиками. Не обнаружено значимых связей с полом, возрастом, клинической формой и длительностью течения ССД, клиническими проявлениями заболевания, кроме тяжести ФР. Наиболее тяжелые проявления (изъязвления, некрозы) наблюдались преимущественно у пациентов с фибротическим типом НСИП и с иными вариантами ИЗЛ (категория «Другие паттерны ИЗЛ» в табл. 3).

Отмечена связь ($p=0,033$) между типом ИЗЛ и наличием болезн-специфических аутоантител (иммунотипом; рис. 2). У пациентов с антителами к топоизомеразе I (анти-Sc170) чаще

выявлялся фибротический тип НСИП ($n=16, 50\%$) и реже – клеточный ($n=4, 12,5\%$). Не обнаружено ИЗЛ только у 7 (21,9%) пациентов. У больных с антицентромерными антителами (анти-СЕНР-В), напротив, в большинстве случаев ($n=10, 71,4\%$) рентгенологических признаков ИЗЛ не наблюдалось. Из оставшихся пациентов у 2 имелся фибротический тип НСИП, у 1 – клеточный тип НСИП и еще у 1 – ОИП. У 2 из 4 позитивных по анти-PmSc1 пациентов диагностирована ОИП.

Обнаружены также значимые связи между характером рентгенологических изменений в легких и результатами капилляроскопии. Так, геморрагии при капилляроскопии у пациентов с НСИП наблюдались реже – в 2 (15,4%) из 13 случаев, – чем при других вариантах рентгенологической картины (41–80%), $p=0,045$

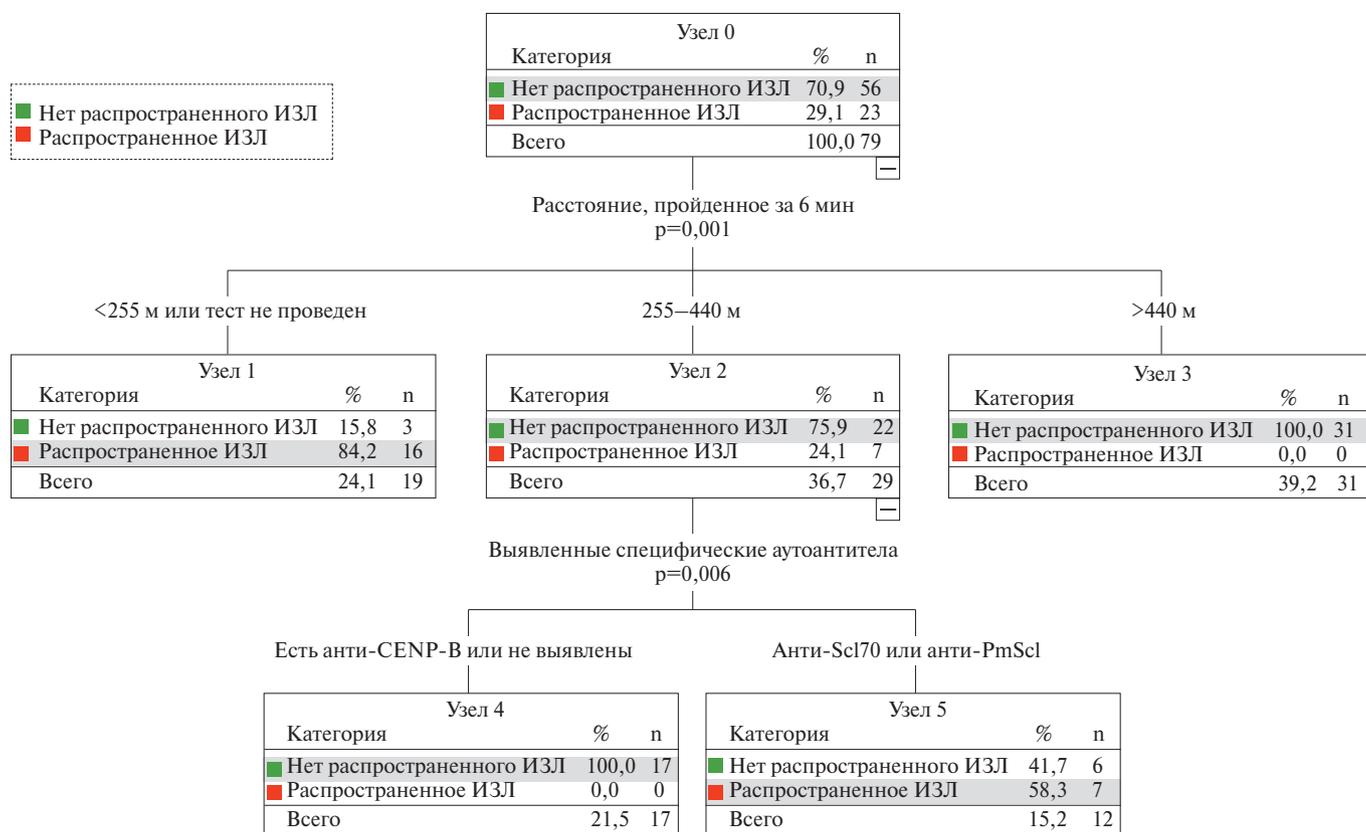


Рис. 1. Алгоритм прогнозирования развития распространенного ИЗЛ у пациентов с ССД. Серой заливкой выделены преобладающие подгруппы

Fig. 1. Algorithm for predicting the development of advanced ILD in patients with SSc. Dominant subgroups are highlighted by gray shading

Обсуждение. Ранняя диагностика и прогнозирование прогрессирования ИЗЛ у пациентов с ССД являются важнейшими предпосылками сохранения качества и продолжительности жизни, а также предупреждения потери трудоспособности.

В настоящем исследовании частота ИЗЛ по данным КТВР составила 69%, что весьма близко к ранее публиковавшимся данным, полученным при изучении крупных когорт (63–65%) [3, 10]. В нашем анализе не выявлено существенных различий по полу, возрасту, длительности заболевания. Как

Таблица 3. Характеристика различных вариантов ИЗЛ у пациентов с ССД
Table 3. Characteristics of the different variants of ILD in patients with SSc

Показатель	НСИП		ОИП (n=9)	Другие паттерны ИЗЛ (n=5)
	фибротический тип (n=27)	клеточный тип (n=12)		
Объем поражения, %	16,94±13,0	22,3±19,4	22,9±17,9	23,0±24,9
Жалобы на одышку, n (%)	24 (88,9)	10 (83,3)	7 (77,8)	5 (100,0)
ФЖЕЛ, % от должной	84,7±26,0	87,8±19,1	91,3±24,2	72,7±17,0
ОФВ ₁ , % от должного	86,4±24,1	82,4±20,2	92,5±21,1	72,9±12,6
DLCO, % от должной	59,8±17,6	42,0±28,8	49,1±12,1	57,0±0,0
СДЛА, мм рт. ст.	35,9±14,4	37,8±9,09	36,4±12,6	32,0±20,7
SpO ₂ в покое, %	97,0±1,73	96,6±2,4	97,22±2,17	97,2±2,49
Результаты ТШХ:				
расстояние, м	367±123	381±84,2	316±140	386±144
снижение SpO ₂ после нагрузки, %	1,58±2,35	2,20±3,05	5,13±5,22	4,00±4,12
одышка по Боргу после нагрузки, баллы	3,19±2,4	3,08±1,93	3,67±2,87	4,00±4,12

Данные представлены как M±σ, если не указано иначе.

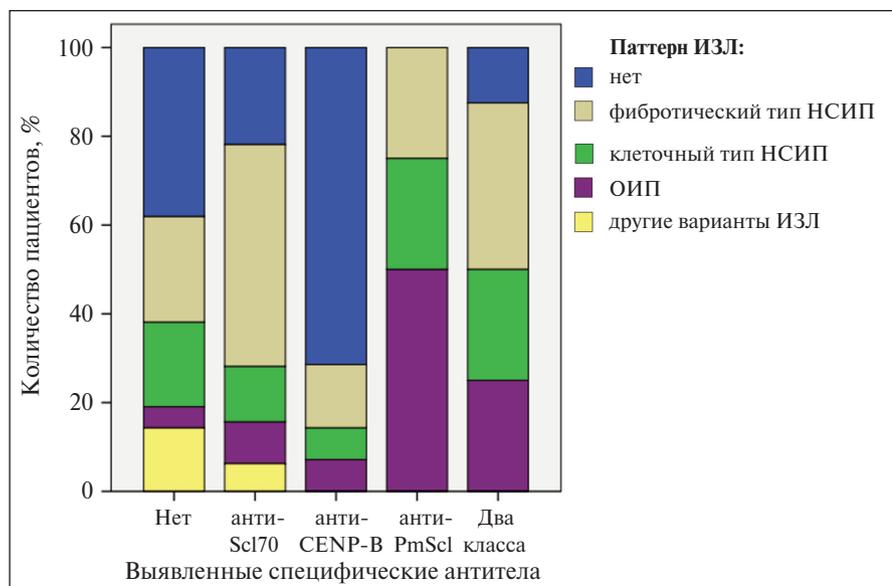


Рис. 2. Связь между типом ИЛД и вариантами аутоантител, характерных для ССД

Fig. 2. Relationship between ILD type and autoantibody variants characteristic of SSc

и в предшествующих исследованиях, наиболее частыми рентгенологическими паттернами поражения легких были НСИП и ОИП [11]. Клинико-иммунологические ассоциации при ССД широко обсуждались в зарубежной и отечественной литературе [12, 13]. Особенностью нашего исследования состояла в том, что тестировались только три типа болезнь-специфических аутоантител: анти-Sc170, анти-CENP-B и анти-PmScl. В результате специфические аутоантитела не обнаружены у 23,4% пациентов. В действительности спектр известных аутоантител, характерных для ССД, значительно шире. К ним относятся антитела к РНК-полимеразе III, к рибонуклеопротеидам U1 и U3, а также к ядерным антигенам Th/To, NOR90 и Ku. В целом выявление данных антител считается возможным в 90–95% случаев. [14] Таким образом, подгруппа, в которой в настоящем исследовании не обнаружено специфических антител, по-видимому, представлена преимущественно пациентами, имеющими аутоантитела, тестирование на которые не проводилось.

На сегодняшний день наиболее чувствительный и специфичный метод диагностики легочного поражения при ССД – КТВР. Другие методы, основанные на анализе клинических симптомов, данных функциональных исследований, вероятно, имеют существенно меньшую точность. Так, на крупной одноцентровой когорте (145 пациентов с ССД) была продемонстрирована недостаточная эффективность тестирования функции внешнего дыхания для выявления ИЛД [10]. По данным масштабного анализа Канадской группы по изучению ССД, крепитация в легких выслушивалась лишь у 26% лиц с подтвержденной ИЛД [3]. При исследовании щорихской когорты пациентов не отмечено связи ИЛД с одышкой. Только у 64 из 145 пациентов было диагностировано ИЛД, однако одышка имела у 117 больных. При этом функциональный класс одышки не был связан с тяжестью поражения легких [10]

Изучавшиеся нами клинические показатели также оказались недостаточно эффективными для прогнозирования наличия ИЛД. Была выявлена лишь довольно слабая связь ИЛД с жалобами на одышку. У 13,2% пациентов с ИЛД

одышка отсутствовала. При этом она наблюдалась у большинства больных без ИЛД (61,5%). Не удалось установить связи между наличием легочного поражения и клинической формой ССД. Одышка отмечена у 86,7% больных с ИЛД и у 61,5% без него. Это означает, что нет оснований отказываться от поиска легочного поражения у пациентов без одышки и у больных с лимитированной формой ССД.

Наиболее перспективными предикторами развития ИЛД оказались наличие аутоантител, отличных от антицентромерных, показатели ТШХ, а также SpO₂, функции внешнего дыхания, в том числе DLCO.

При выборе лечения легочного поражения у пациента с ССД большое значение имеют распространенность и скорость прогрессирования процесса. С этой точки зрения необходимо различать распространенное (объем поражения более 20%) и нераспространенное ИЛД.

В нашем исследовании обнаружена связь распространенного ИЛД с клинической формой ССД, жалобами на одышку, SpO₂, показателями функции внешнего дыхания, в том числе DLCO. Однако наиболее сильные ассоциации продемонстрировали показатели ТШХ и профиль выявленных аутоантител. Поэтому при формировании КД именно эти переменные были отобраны алгоритмом для эффективного разделения пациентов по риску наличия распространенного ИЛД.

Согласно полученному КД, к группе наименьшего риска развития распространенного ИЛД можно отнести пациентов, способных пройти в ТШХ более 440 м, а также пациентов, прошедших не менее 255 м и не имеющих анти-Sc170 и анти-PmScl. В нашей популяции ни у одного из таких пациентов не было распространенного поражения.

С учетом полученных данных можно предложить клинический алгоритм обследования пациентов с ССД для выявления распространенного ИЛД. По-видимому, следует считать крайне желательным проведение ТШХ и иммунологического типирования у всех больных с диагностированной ССД. У пациентов, прошедших в ТШХ более 460 м, повторная КТВР (если она уже выполнялась в рамках первичной диагностики ССД) представляется нецелесообразной. У остальных пациентов она может оказаться полезной для выявления интерстициального поражения. При дальнейшем наблюдении повторное проведение КТВР оправдано в первую очередь у больных, у которых дистанция в ТШХ составила не более 225 м, а также у пациентов, которые смогли пройти не более 440 м и имеют антитела к топоизомеразе I или анти-PmScl.

В нашем исследовании установлены значимые ассоциации между рентгенологическим типом ИЛД и спектром выявленных аутоантител. Так, наличие анти-Sc170 в большинстве случаев сочеталось с фибротическим типом НСИП. При других иммунотипах этот рентгенологический паттерн наблюдался реже. У большинства пациентов с антицентромерными антителами при отсутствии антител других классов ИЛД не обнаружено. Однако сила установленных связей не позволяет с уверенностью прогнозировать рентгенологический

тип по иммунотипу, и клиническая значимость найденных ассоциаций в настоящий момент неясна.

Заключение. Данные ТШХ в сочетании с результатами исследования на болезнь-специфические аутоантитела поз-

воляют с высокой точностью прогнозировать как наличие ИЗЛ, так и его распространенность. Это делает целесообразным включение данных показателей в алгоритм обследования и наблюдения пациентов с ССД.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Goh NS, Desai SR, Veeraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jun 1;177(11):1248-54. doi: 10.1164/rccm.200706-877OC. Epub 2008 Mar 27.
- Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol.* 2019 Apr 18;11:257-273. doi: 10.2147/CLEP.S191418. eCollection 2019.
- Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M; Canadian Scleroderma Research Group. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Apr;64(4):519-24. doi: 10.1002/acr.21583.
- Lumetti F, Barone L, Alfieri C, et al. Quality of life and functional disability in patients with interstitial lung disease related to Systemic Sclerosis. *Acta Biomed.* 2015 Sep 14;86(2):142-8.
- Zhou Z, Fan Y, Thomason D, et al. Economic Burden of Illness Among Commercially Insured Patients with Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease in the USA: A Claims Data Analysis. *Adv Ther.* 2019 May;36(5):1100-1113. doi: 10.1007/s12325-019-00929-2. Epub 2019 Mar 30.
- Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010 Oct;69(10):1809-15. doi: 10.1136/ard.2009.114264. Epub 2010 Jun 15.
- Aragona CO, Versace AG, Ioppolo C, et al. Emerging Evidence and Treatment Perspectives from Randomized Clinical Trials in Systemic Sclerosis: Focus on Interstitial Lung Disease. *Biomedicines.* 2022 Feb 21;10(2):504. doi: 10.3390/biomedicines10020504.
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737-47. doi: 10.1002/art.38098. Epub 2013 Oct 3.
- Wittram C, Mark EJ, McLoud TC. CT-histologic correlation of the ATS/ERS 2002 classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics.* 2003 Sep-Oct;23(5):1057-71. doi: 10.1148/rg.235035702.
- Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, et al. Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Dec;67(12):3256-61. doi: 10.1002/art.39405.
- Rutka K, Garkowski A, Karaszewska K, Łebkowska U. Imaging in Diagnosis of Systemic Sclerosis. *J Clin Med.* 2021 Jan 12;10(2):248. doi: 10.3390/jcm10020248.
- Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86-99. [Anan'eva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic scleroderma: spectrum, clinical associations and prognostic value. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016;54(1):86-99. (In Russ.)].
- Yang C, Tang S, Zhu D, et al. Classical Disease-Specific Autoantibodies in Systemic Sclerosis: Clinical Features, Gene Susceptibility, and Disease Stratification. *Front Med (Lausanne).* 2020 Nov 19;7:587773. doi: 10.3389/fmed.2020.587773. eCollection 2020.
- Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020 Feb;58(1):40-51. doi: 10.1007/s12016-018-8718-8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.04.2023/11.06.2023/14.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Хорольский Д.В. <https://orcid.org/0000-0001-5357-804X>

Клименко А.А. <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Першина Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>

Бабадаева Н.М. <https://orcid.org/0000-0002-0652-2884>

Кондрашов А.А. <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>

Шостак Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Михеева Е.П. <https://orcid.org/0009-0003-4517-8435>

Жиляев Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-9443-1164>