

Интерстициальные заболевания легких при системном прогрессирующем склерозе (системной склеродермии)

Ананьева Л.П.¹, Тюрин И.Е.², Конева О.А.¹,

Гарзанова Л.А.¹, Лиля А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

При системной склеродермии (ССД) интерстициальное поражение легких (ИПЛ) встречается часто (>80%) и ухудшает прогноз заболевания, но тяжелое прогрессирующее поражение развивается только в 8–10% случаев. Интерстициальные изменения в легких возникают рано (в первые 3–5 лет болезни). Гистологические проявления сходны с таковыми при идиопатических ИПЛ.

Основным инструментом для скрининга и диагностики ИПЛ, ассоциированного с ССД, является компьютерная томография легких высокого разрешения, данные которой влияют на выбор терапии. У большинства больных длительно регистрируется относительно сохранная и стабильная форсированная жизненная емкость легких, но рано и стойко снижается диффузионная способность легких. Показатели функциональных легочных тестов имеют прогностическое значение.

Выбор оптимальной терапии ССД с поражением легких осуществляется с учетом общей активности (выраженность воспаления и фиброзирование) и тяжести, темпов прогрессирования болезни в целом и ведущей патологии – интерстициальной пневмонии (ИП) – в частности. У пациентов с ССД и тяжелой или прогрессирующей ИП следует рассматривать лечение микофенолата мофетилом (ММФ), циклофоспамидом или нинтеданибом либо, при необходимости, нинтеданибом в комбинации с ММФ. При неэффективности этой терапии может быть применен ритуксимаб.

Ключевые слова: системная склеродермия; интерстициальное поражение легких; функциональные легочные тесты; компьютерная томография высокого разрешения; диагностика; лечение.

Контакты: Лидия Петровна Ананьева; lpna@yandex.ru

Для ссылки: Ананьева ЛП, Тюрин ИЕ, Конева ОА и др. Интерстициальные заболевания легких при системном прогрессирующем склерозе (системной склеродермии). Современная ревматология. 2021;15(Прил. 1):1–62.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1S-1-62

Interstitial lung disease in systemic sclerosis (systemic scleroderma)

Ananyeva L.P.¹, Tyurin I.E.², Koneva O.A.¹,

Garzanova L.A.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

In systemic sclerosis (SSc), interstitial lung disease (ILD) is common (>80%) and worsens the prognosis of the disease, but severe progressive damage develops only in 8–10% of cases. Interstitial changes in the lungs occur early (within the first 3–5 years of the disease). The histological manifestations are similar to those of idiopathic ILD.

The main tool for screening and diagnosing of ILD associated with SSc is high-resolution computed tomography of the lungs, resulting data influence the choice of therapy. In most patients a relatively intact and stable forced vital capacity of the lungs is recorded for a long time, but the diffusion capacity of the lungs decreases early and steadily. Pulmonary functional tests have prognostic value.

The choice of the optimal therapy for SSc with lung lesions is based on general disease activity (the severity of inflammation and fibrosis) and the its severity, rate of progression of the disease in general and the leading pathology – interstitial pneumonia (IP) – in particular. In patients with SSc and severe or progressive IP, treatment with mycophenolate mofetil (MMF), cyclophosphamide, nintedanib, or nintedanib in combination with MMF if appropriate, should be considered. If this therapy is ineffective, rituximab may be used.

Key words: systemic sclerosis (scleroderma); interstitial lung disease; lung function tests; high-resolution computed tomography; diagnostics; treatment.

Contact: Lidia Petrovna Ananyeva; lpna@yandex.ru

For reference: Ananyeva LP, Tyurin IE, Koneva OA, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis (systemic scleroderma). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2021;15(Suppl. 1):1–62.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1S-1-62

1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Прогрессирующий системный склероз, или системная склеродермия (ССД), – заболевание, при котором в результате повреждающих воздействий окружающей среды у лиц с генетической предрасположенностью возникает каскад микрососудистых и иммунологических ответных реакций, приводящих к развитию фиброза кожи и внутренних органов [1]. ССД относится к редким иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям (ИВРЗ), ее частота составляет примерно 1:10 000 [2]. Как и при других ИВРЗ, женщины страдают ССД чаще мужчин (соотношение 5–7:1), начало болезни приходится на 40–60 лет, но приблизительно в 10% случаев возможно развитие заболевания в детском возрасте.

Клиническая картина болезни отличается полиморфизмом и включает в себя как легкие, маломанифестные формы, не требующие лечения, так и тяжелый системный процесс фиброзирования, ведущий к необратимому повреждению жизненно важных органов [3]. При самом тяжелом варианте ССД в первые 2–3 года болезни остро развивается и быстро прогрессирует генерализованный фиброз кожи (*диффузная форма*) и внутренних органов (легких, почек, сердца). Подострое, умеренно прогрессирующее течение клинически и лабораторно характеризуется преобладанием признаков иммунного воспаления (плотный отек кожи, артрит, миозит). Относительно доброкачественный хронический вариант ССД дебютирует феноменом Рейно, который возникает за несколько лет до начала других проявлений болезни и отличается доминированием сосудистой патологии. При этом варианте кожные изменения имеют ограниченный характер (*лимитированная форма*), прогрессируют медленно и сопровождаются периферическими сосудистыми ишемическими расстройствами (дигитальные язвы и некрозы) и висцеральной патологией, в частности поражением респираторного тракта.

1.1. Прогноз заболевания

При ССД общая выживаемость с момента установления диагноза значительно ниже, чем в общей популяции, сопоставимой по полу и возрасту. Риск смерти при этом заболевании на 25% выше по сравнению с таковым у здоровых лиц и в целом не изменился за последние 40 лет [4]. В конце XX в. 5-летняя выживаемость составляла 77,9%, 10-летняя выживаемость – 55,1% [5]. Изменилась структура летальности, связанной с ССД. Если до 1980 г. ведущей причиной смерти была почечная недостаточность, вызванная острой нефропатией («склеродермическая почка», или острый почечный криз), то в последние десятилетия лидирует легочная патология – легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и легочный фиброз. На долю этих состояний приходится до 60% смертей, непосредственно обусловленных ССД [6]. Наряду с поражением легких и сердца с ухудшением прогноза жизни при ССД ассоциируются такие факторы, как мужской пол, начало болезни в более пожилом возрасте (старше 60 лет), диффузная форма болезни, поражение почек и признаки общего воспаления. На большой когорте больных ССД, прослеженных с 1995 по 2003 г., было убедительно показано, что выживаемость пациентов без вовлечения легких значительно лучше, чем пациентов с поражением легких [7]. В последние годы дыхательная недостаточность, связанная с легочным фиброзом, была причиной смерти в 43% случаев [8].

2. ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

К самым частым заболеваниям респираторного тракта при ССД относят поражение паренхимы легких по типу интерстициальных пневмоний (ИП) и ЛАГ, генез которой обусловлен васкулопатией сосудов легких. У части пациентов с тяжелым легочным фиброзом также повышается давление в легочной артерии, однако в этих случаях легочная гипертензия (ЛГ) носит вторичный характер и развивается вследствие хронической гипоксии. Повышение давления в легочной артерии может быть вызвано и поражением сердца, в частности диастолической и/или систолической дисфункцией левого желудочка. В редких случаях повышение давления в легочной артерии возникает на фоне хронической тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии (веноокклюзионная болезнь). Указанные клинические проявления ССД имеют разные патофизиологические механизмы и подходы к терапии. В связи с этим крайне важно своевременно определить вариант легочного поражения у конкретного пациента, до появления клинической симптоматики дыхательной недостаточности [9]. Раннее назначение адекватной терапии ИП и ЛАГ может улучшить прогноз заболевания.

Для ССД наряду с поражением легких, непосредственно связанным с заболеванием, характерны вторичные по отношению к основному заболеванию рестриктивные нарушения, обусловленные значительным уплотнением кожи и/или слабостью дыхательных мышц; желудочно-пищеводный рефлюкс и аспирация; вторичные изменения вследствие поражения сердца, а также комбинация «первичных» и вторичных легочных состояний. Инфекционные осложнения (пневмония, абсцедирование) при ССД возникают реже, чем при других системных ревматических заболеваниях. В то же время наблюдается более частое развитие рака легких на фоне склеродермического пневмосклероза: риск возникновения злокачественных новообразований легких у больных ССД в 3–5 раз выше, чем в общей популяции.

2.1. Интерстициальные заболевания легких

Вопросы терминологии. В настоящее время термин «интерстициальные заболевания легких» (ИЗЛ) используется для описания разнородной группы болезней с поражением паренхимы легких, которые объединяются на основании общности клинических, радиографических или патофизиологических проявлений, но имеют морфологические особенности, позволяющие классифицировать их как отдельные клиничко-морфологические заболевания [10]. Согласно этой классификации, выделяют идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП), а ИП при ССД относят к группе ИЗЛ, ассоциированных с системными ревматическими заболеваниями. Известно, что у пациентов с ревматическими заболеваниями встречаются все известные морфологические варианты ИЗЛ. Поэтому в реальной практике для обозначения поражения паренхимы легких при ИВРЗ применим термин «интерстициальное заболевание легких», для которого предполагается соответствие определенному клиничко-морфологическому варианту ИП. Например, у данного больного ССД имеется ИЗЛ по типу неспецифической интерстициальной пневмонии – НСИП (клиничко-морфологический вариант ИП, ассоциированный с ИВРЗ).

Однако в настоящее время в клинической практике морфологический вариант поражения паренхимы легких при ССД чаще всего не верифицируется, а тип ИП косвенно и с определенной долей вероятности определяется с помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки. Детального заключения рентгенолога о наличии интерстициального поражения легких (ИПЛ) бывает вполне достаточно при определении терапевтической тактики. Следует подчеркнуть, что при ССД накопленная к настоящему времени информация в большей степени отражает клиничко-рентгенологические особенности ИПЛ, без учета точного морфологического диагноза. Поэтому мы считаем возможным при изложении материала наряду с термином «интерстициальное заболевание легких» использовать и термин «интерстициальное поражение легких» как более узкий, но конкретно указывающий на анатомический субстрат повреждения.

ИЗЛ встречаются при ССД очень часто, примерно у 80% больных (по данным аутопсии – у 100%). ИЗЛ при ССД можно считать прототипом поражения паренхимы легких при всех ИВРЗ, так как при этом заболевании наблюдаются все основные закономерности развития поражения легочной паренхимы в рамках системного заболевания и многие проявления имеют большое сходство с другими заболеваниями этой группы.

2.2. Патогенез интерстициальных пневмоний

Патогенез ИПЛ при ИВРЗ изучен мало. Полагают, что развитию фиброза при ИЗЛ разной природы предшествуют воспалительные реакции разной степени выраженности. Центральная роль отводится повторяющимся микроповреждениям альвеолярных эпителиальных клеток и нарушению нормального восстановления (ремоделирования) легочного эпителия в процессе регенерации поврежденных тканей [11]. Легочная паренхима очень чувствительна к воздействию внешних стимулов (микроорганизмы или токсины), на которое отвечает повышением синтеза и активности цитокинов, способствующих воспалению. Процесс повторных повреждений в легких сопровождается дисрегуляцией и нарушениями как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа. При ИВРЗ легочные макрофаги поглощают и деградируют вдыхаемые агенты и выступают в качестве антигенпредставляющих клеток, что вызывает активацию и функциональную поляризацию аутореактивных CD4- Т-клеток и В-клеточного звена иммунитета [12]. В результате у генетически предрасположенных индивидов могут включаться механизмы выработки различных аутоантител (аутоАТ), часть из которых может быть патогенной и участвовать в развитии и хронизации повреждения легочной паренхимы. При этом антигениндуцированная клональная В- и Т-клеточная экспансия в поврежденных тканях-мишенях строго ассоциирована с генами иммунного ответа в HLA-регионе. В патогенезе ИП существенное значение имеет равновесие между воспалительными реакциями и ремоделированием – фибропластическими процессами восстановления нормальной легочной ткани после повреждения. Ремоделирование проявляется миграцией и пролиферацией фибробластов, дифференциацией их в миофибробласты, угнетением апоптоза миофибробластов и повышением активности профиброзных цитокинов – трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), фактора некроза опухоли α , фактора роста тромбоцитов (PDGFR), инсулиноподобного фактора роста. В силу пока не раскрытых причин как воспаление, так и репарация при ИЗЛ могут приобретать самоподдерживающийся характер. Показано, что фибропластическое ремоделирование поврежденной (воспаленной) легочной ткани при ИЗЛ становится избыточным и распространенным и усиленное образование коллагеновых волокон приводит к нарушению архитектоники внеклеточного матрикса, деструкции базальной мембраны, стимуляции ангиогенеза и прогрессированию фиброза [13, 14]. При этом активация фибробластов и последующие фиброзирующие реакции могут развиваться не только в поврежденных, но и в здоровых участках паренхимы легкого. У пациентов с ИП возможно возникновение фиброзирующих нарушений в

легких и без начального воспаления, когда поврежденные (например, токсическим агентом) альвеолоциты запускают самоподдерживающийся патологический процесс, преимущественно по пути активации фибропластических реакций. Примером может служить идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), при котором поражение паренхимы легких первично носит фиброзирующий характер. Несмотря на важные различия между ИЗЛ разной этиологии, некоторые из них имеют перекрестные морфологические черты и общие патологические механизмы. Например, у пациентов с прогрессирующими ИЗЛ разной природы в тканях легкого достоверно повышены уровни рецепторов ключевых профиброзных медиаторов по сравнению со здоровыми лицами [15]. Как при ИЛФ, так и при ИЗЛ–ССД имеется связь между повреждением альвеолярного эпителия и снижением легочной функции, обнаруживаются митохондриальная дисфункция, нарушения аутофагии, эпигенетические модификации, иммунологическая дисрегуляция и др. [16–18]. Сходство клинических проявлений ИЗЛ разной этиологии и общность некоторых патогенетических механизмов развития фиброза привели к созданию концепции об особом фенотипе ИЗЛ, отличающемся самоподдерживающимся фиброзированием легочной ткани с нарастанием со временем фиброза легких по данным КТВР, снижением легочной функции, ухудшением симптомов и качества жизни, а также ранней летальностью [19]. Выделение этого прогностически неблагоприятного фенотипа, встречающегося у 20–30% пациентов с разными ИЗЛ, легло в основу предположения о вероятной эффективности у них антифиброзной терапии независимо от этиологии ИП. Это было успешно подтверждено в серии высококачественных рандомизированных клинических исследований (РКИ), показавших, что антифиброзный препарат *нинтеданиб* достоверно замедляет темпы снижения функции легких у пациентов не только с ИЛФ, но и с прогрессирующим фенотипом ИЗЛ разной этиологии. Препарат был зарегистрирован во многих странах, в том числе в России, для применения при широком спектре прогрессирующих фиброзирующих заболеваний легких, включая ИЛФ, а также ИЗЛ при системных ревматических заболеваниях – ССД, ревматоидном артрите (РА), смешанном заболевании соединительной ткани (СмЗСТ) и др.

Прогрессирование фиброза легких – главное показание для антифиброзной терапии. Этот процесс неустановленного генеза принципиально отличается от развития фиброза легких вследствие, например, инфекционной (вирусной, бактериальной) пневмонии, когда воспалительные и репаративные процессы заканчиваются после элиминации инфекционного агента.

2.3. Значение морфологических признаков интерстициальных заболеваний легких

Морфологическая оценка ИП, ассоциированных с ИВРЗ, включая ССД, основана на клинико-морфологической классификации ИИП ATS/ERS (American Thoracic Society / European Respiratory Society), в соответствии с которой выделяют несколько их вариантов: обычную интерстициальную пневмонию (ОИП), НСИП, криптогенную организирующую пневмонию (ОП), диффузные альвеолярные гемморрагии (ДАГ) и др. [20].

К *отличительным гистологическим чертам ОИП* относятся сочетание изменений в разных стадиях повреждения, т. е. хронологическая неоднородность картины с чередующимися участками нормального легкого, интерстициального воспаления, фибропластических фокусов и фиброзных изменений по типу «сотового легкого» с нарушением архитектоники легочной ткани [21]. При КТВР эти изменения соответствуют ретикулярным уплотнениям, тракционным бронхоэктазам, участкам «сотового легкого», преобладающим в базальных и периферических отделах легких, при отсутствии или минимально выраженных признаках «матового стекла».

Морфологический вариант НСИП микроскопически проявляется относительно однообразной картиной, которая при низком увеличении представляет собой зоны равномерной клеточной интерстициальной инфильтрации мононуклеарами, местами с участками интерстициального фиброза различной степени выраженности, но без существенного нарушения структуры легочной ткани [22]. На компьютерных томограммах определяются ретикулярные изменения и зоны «матового стекла» с небольшими нарушениями архитектоники ткани легкого или без таковых. Гистологически ОП отличается формированием уплотнений, представленных множественными круглыми или овальными бледно окрашенными отложениями, состоящими из внеклеточных матричных белков и веретенообразных фибробластов или миофибробластов [23].

Поражение паренхимы легких при ССД представлено практически всем известным спектром гистологических вариантов ИЗЛ, из которых наиболее часто (до 70–80% случаев) встречается НСИП и в 5–10% – ОИП [24]. При НСИП отчетливо проявляется воспалительный профиль тканевых реакций, поэтому полагают, что этот вариант более перспективен для антиревматической терапии. При ОИП преобладают фибропластические процессы с быстрой утратой архитектоники нормальной легочной ткани, и для лечения этого гистологического варианта предпочтительнее препараты с антифиброзным действием.

У больного ССД могут обнаруживаться разные гистологические варианты пневмонии при исследовании нескольких биопсий в пределах одной доли легкого, что свидетельствует об условности выделения гистологических типов ССД. Хирургическая биопсия легкого для верификации морфологического диагноза при ССД проводится преимущественно с целью дифференциальной диагностики осложнений (исключение присоединения инфекций, опухолей и др.).

В более ранних работах было показано, что при ИВРЗ, в отличие от ИИП, не наблюдается различий в прогнозе между ОИП и НСИП [25]. В более поздних исследованиях установлено, что паттерн ОИП, определенный с помощью КТВР, и ежегодное снижение легочной функции были основными детерминантами прогноза как при ИЗЛ, ассоциированных с ИВРЗ, так и при ИИП [26]. Значение выраженности легочного фиброза при ИВРЗ подтверждают также данные о том, что выживаемость у больных с признаками «сотового легкого», выявленными при КТВР, была достоверно ниже, чем у пациентов без этого симптома [27]. Эти наблюдения показывают, что гистологические паттерны ИП при ИВРЗ являются в значительной степени неспецифическими и что прогноз у таких пациентов в большей степени определяется этиологией процесса в легких и природой повреждающего воздействия на легкие (одномоментное или персистирующее).

3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Первые годы болезни являются определяющими для возникновения и развития висцеритов вообще и ИЗЛ в частности. При естественном течении формирование полиорганного клинического симптомокомплекса ССД происходит на протяжении 3–5 лет после начала заболевания. Известно, что фиброзирующий процесс в легких развивается в этот период у большинства больных [28]. Полагают, что после 5 лет заболевания скорость развития висцеральной патологии замедляется. В целом тяжесть и темпы прогрессирования ИЗЛ при ССД значительно варьируются. Примерно у половины пациентов с ССД фиброзирующий процесс в легких носит ограниченный характер, появляющийся субклинически, а функция легких длительно остается стабильной. Но примерно в трети случаев отмечается постепенное прогрессирование легочного фиброза, т. е. при ССД, как и при других ИЗЛ, может быть выделена подгруппа больных с прогрессирующим фенотипом. По данным длительных наблюдений (до 5 лет) современных когорт пациентов с ССД, даже прогрессирующий вариант ИП отличается волнообразным течением с периодами стабилизации/улучшения легочной функции, при этом только у 8% пациентов быстро и непрерывно происходит ухудшение [29].

Клиническая картина фиброзирующего поражения паренхимы при ИПЛ у пациентов с ССД мало специфична. При физикальном обследовании выявляются одышка разной степени выраженности, непродуктивный кашель со слизистой мокротой. Одышка при ССД может быть связана не только с вовлечением респираторного тракта, но и с другими системными проявлениями – поражением сердца, сосудов, мышц и др. Редко при длительном течении можно видеть изменение пальцев по типу «барабанных палочек» или симптом «часовых стекол», расширенные вены шеи и груди, а также цианоз и отеки голеней как

проявление правожелудочковой недостаточности. При аускультации в нижних отделах нередко выслушивается своеобразная крепитация, которая напоминает хруст целлофана. Этот важный физикальный признак указывает преимущественно на распространенные фиброзные изменения в легких. Частота основных клинических симптомов зависит от распространенности поражения легочной паренхимы, проявления нарастают по мере увеличения объема поражения и степени фиброза. Над легочной артерией можно выслушать акцент II тона. В связи со скудостью, неспецифичностью и зачастую поздним появлением клинических признаков ИПЛ данные физикального обследования имеют второстепенное значение для своевременной диагностики поражения легких при ССД. В то же время при динамическом наблюдении ухудшение состояния, обусловленное нарастанием фиброза, отражает прогрессирование заболевания и имеет значение для изменения терапии.

4. ДИАГНОСТИКА СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ И АССОЦИИРОВАННЫХ С НЕЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Трудности диагностики ССД связаны в первую очередь с тем, что феномен Рейно – маркер ССД, который встречается у 90–95% больных, – длительно (годы) может протекать изолированно, предшествуя развитию других клинических проявлений болезни, особенно при ее лимитированной форме [4, 30]. Развитие характерных клинических симптомов у ряда больных происходит постепенно, а висцеральная патология может отсутствовать даже в период возникновения кожных симптомов. Поэтому нередко ССД диагностируется уже на стадии выраженных клинических проявлений, когда изменения в органах приобрели необратимый характер и терапия мало эффективна.

Диагноз ССД устанавливается на основании типичных клинических и аутоиммунных изменений, а также данных инструментальных методов исследования, выявляющих характерные нарушения во внутренних органах. Для подтверждения диагноза ССД используют классификационные критерии ССД, предложенные ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Systemic Sclerosis classification criteria) 2013 г. [31]. Согласно этим критериям, достоверный диагноз ССД устанавливают, если суммарная оценка параметров ≥ 9 баллов (табл. 1). Как видно из этой таблицы, в критерии диагноза включены три вида «склеродермических» аутоАТ – самых частых иммунологических маркеров заболевания. Для ССД характерна циркуляция большого спектра аутоАТ, в том числе высокоспецифичных для этого заболевания аутоАТ к различным ядерным аутоантигенам. Частота их обнаружения достигает 95% при определении антинуклеарного фактора (АНФ; методом непрямой иммунофлюоресценции), отражающего совокупность всех циркулирующих антиядерных антител. Специ-

Таблица 1. Классификационные критерии ССД

Параметр	Варианты признаков	Баллы
Уплотнение и утолщение кожи обеих рук выше ПФС – проксимальная склеродерма		9
Уплотнение и утолщение кожи пальцев*	Склередема (отек)	2
	Поражение пальцев дистальнее ПФС (склеродактилия; рис. 1)	4
Дигитальная ишемия*	Язвы (рис. 2)	2
	Рубчики (рис. 3)	3
Телеангиэктазии (рис. 4)		2
Капилляроскопические изменения (рис. 5, а, б)		2
ЛАГ и/или ИПЛ		2
Феномен Рейно (рис. 6)		3
Специфические аутоАТ: к анти-Scl-70, АЦА или к RNA-полимеразе III		3

Примечание. * – при наличии двух признаков в расчет принимается большее значение. ПФС – пястно-фаланговые суставы; анти-Scl-70 – антитела к топоизомеразе 1; АЦА – антицентромерные антитела.

фические для ССД аутоАТ появляются на самом раннем этапе, до развернутой клинической картины болезни. Циркуляция анти-Scl-70 (которые выявляются у 20–40% пациентов) ассоциируется с диффузной формой болезни, быстро прогрессирующим течением и высоким риском развития тяжелого ИЗЛ. АЦА (16–39% случаев) встречаются при лимитированной форме хронического течения с длительным изолированным синдромом Рейно и отсутствием тяжелого ИЗЛ и поражения почек, но с высоким риском развития ЛАГ. Антитела к RNA-полимеразе III выявляются редко (6–10%) и ассоциируются с развитием острого почечного криза и ИЗЛ. Клинико-иммунологические ассоциации имеют важное значение для определения клинической формы ССД на раннем этапе (диффузная или лимитированная), прогнозирования развития органной патологии (ИЗЛ или ЛАГ) и определения темпов прогрессирования и прогноза [32].

ССД отличается разнообразием клинических форм и вариантов течения, поэтому ее диагностика может вызывать затруднения, особенно на ранней стадии или у пациентов с мягким течением, стертыми или маломанифестными формами заболевания.



Рис. 1. Склеродактилия



Рис. 2. Дигитальные язвы



Рис. 3. Дигитальные рубчики



Рис. 4. Маскообразность лица, симптом «кисета», телеангиэктазии

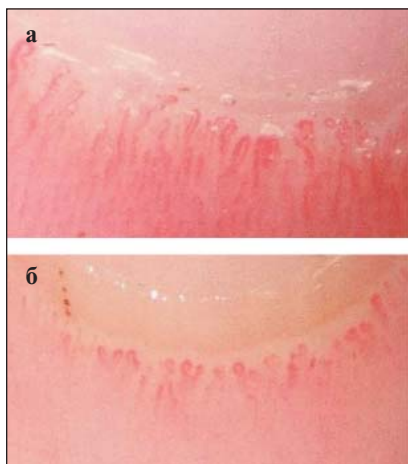


Рис. 5. Изменения капилляров ногтевого ложа при капилляроскопии (а, б)



Рис. 6. Синдром Рейно

Клинические формы ССД:

- **Диффузная форма** – острое начало и быстро прогрессирующее течение. Поражение кожи начинается с пальцев и распространяется выше локтевых и коленных суставов, захватывая кожу лица, груди, живота. В дебюте часто наблюдаются артрит, миозит, лихорадка и значительная потеря массы тела. Рано вовлекаются жизненно важные органы – сердце, легкие, почки и желудочно-кишечный тракт. Часто выявляются анти-Scl-70.
- **Лимитированная форма** – преобладают ишемические сосудистые расстройства на пальцах (рубчики и изъязвления, уменьшение объема мягких тканей дистальных фаланг). Склеротическое поражение внутренних органов выражено умеренно. Наличие АЦА ассоциируется с развитием ЛАГ у 6–10% пациентов.
- **ССД без склеродермы, или висцеральная форма** (около 2% пациентов), – имеются все характерные проявления, кроме уплотнения кожи. Самые частые признаки – синдром Рейно, фиброзирующий процесс в паренхиме легких, поражение сердца и ЛАГ.
- **Ювенильная ССД** – у детей реже встречаются синдром Рейно и вовлечение внутренних органов, поражение кожи преимущественно диффузное, но могут наблюдаться распространенное очаговое или линейное поражение, гемиформы.
- **Перекрестная форма** (около 10% пациентов) – одновременно имеются признаки ССД и другого ревматического заболевания, удовлетворяющего соответствующим критериям диагноза: РА, дерматомиозита (ДМ) / полимиозита (ПМ), системной красной волчанки (СКВ) и др.

Поражение легких у больных ССД без вовлечения кожи (так называемая висцеральная форма) также может быть причиной ошибок – пациенту устанавливают диагноз идиопатической ЛАГ или ИИП. Подобные ситуации возникают и при дебюте ССД с патологии легких, когда на протяжении определенного времени в клинической картине доминирует поражение легких, а симптомы системного ревматического заболевания отсутствуют или выражены незначительно и не привлекают внимание врача.

Подозрение на ССД должно возникнуть у врача любой специальности, если при осмотре или в анамнезе у больного имеются феномен Рейно (посинение и/или побеление пальцев на холоде), особенно в сочетании с отечностью кистей. У такого пациента необходимо определить в сыворотке крови АНФ. *Наличие триады – феномен Рейно, отек кистей и позитивный тест на АНФ – служит основанием для направле-*

ния пациента на консультацию к опытному ревматологу, который выявит характерные симптомы заболевания, недостаточно знакомые врачу общей практики. Типичные для ССД изменения микрососудистого русла, обнаруживаемые при видеокапилляроскопии ногтевого ложа (с помощью капилляроскопа), а также позитивность по специфическим для ССД аутоАГ позволяют установить диагноз. В план ведения такого пациента ревматолог включает дополнительные исследования для выявления патологии внутренних органов.

Учитывая медленно прогрессирующее течение ИЗЛ у большинства пациентов с ССД и развитие ЛАГ спустя годы после начала ССД, большое значение приобретают данные инструментальных и лабораторных методов обследования, позволяющие рано выявлять и прогнозировать развитие того или иного варианта легочного поражения. Наиболее значимые инструментальные методы обследования при диагностике ИЗЛ, ассоциированного с ССД, — функциональные легочные тесты (ФЛТ) и КТВР органов грудной клетки.

5. КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ ПРИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

5.1. Визуализация патологии грудной полости

Методы визуализации

Визуализация изменений в грудной полости у больных с ИВРЗ предполагает обязательное использование компьютерной томографии (КТ). В зависимости от результатов сканирования нативное (без применения контрастных препаратов) исследование может быть дополнено КТВР и/или КТ с внутривенным контрастированием. Обзорная рентгенография обычно применяется лишь для первичной оценки состояния органов грудной полости, прежде всего как исходная точка для определения динамики видимых изменений. Наличие или отсутствие изменений при рентгенографии не влияет на необходимость проведения КТ для первичной оценки легочной ткани и органов средостения. Кроме того, рентгенография может применяться для обследования пациентов с клиническими симптомами острого воспалительного процесса (пневмония, плеврит) в процессе лечения основного заболевания. Другие методы визуализации, в частности магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ, могут использоваться после КТ по специальным показаниям, обычно в связи с возникновением осложнений или для углубленной дифференциальной диагностики. Примером могут служить проведение МРТ для оценки ЛАГ у пациента с ССД или ПЭТ/КТ при подозрении на рак легкого на фоне ИИП.

Методика компьютерной томографии

Для оценки состояния легочной ткани выполняется КТВР. Оптимальное качество достигается при использовании тонких томографи-

ческих срезов (≤ 1 мм) и алгоритма высокого пространственного разрешения [33]. Изображения должны быть получены на максимально глубоком вдохе. Недостаточный вдох увеличивает плотность легочной ткани, что может привести к ошибочной интерпретации ключевых изменений (например, симптома «матового стекла» и мелких ретикулярных нарушений) [34]. Спиральное (объемное) сканирование предпочтительнее пошагового, так как оно улучшает оценку негетерогенных изменений, их протяженности и распределения в легких, а также облегчает сравнение в динамике (рис. 7, а–г). Спиральное сканирование также позволяет выявить дополнительные изменения при построении многоплоскостных реформаций, в частности более уверенно отличить «сотовое легкое» от тракционных бронхоэктазов [35, 36]. При исполь-

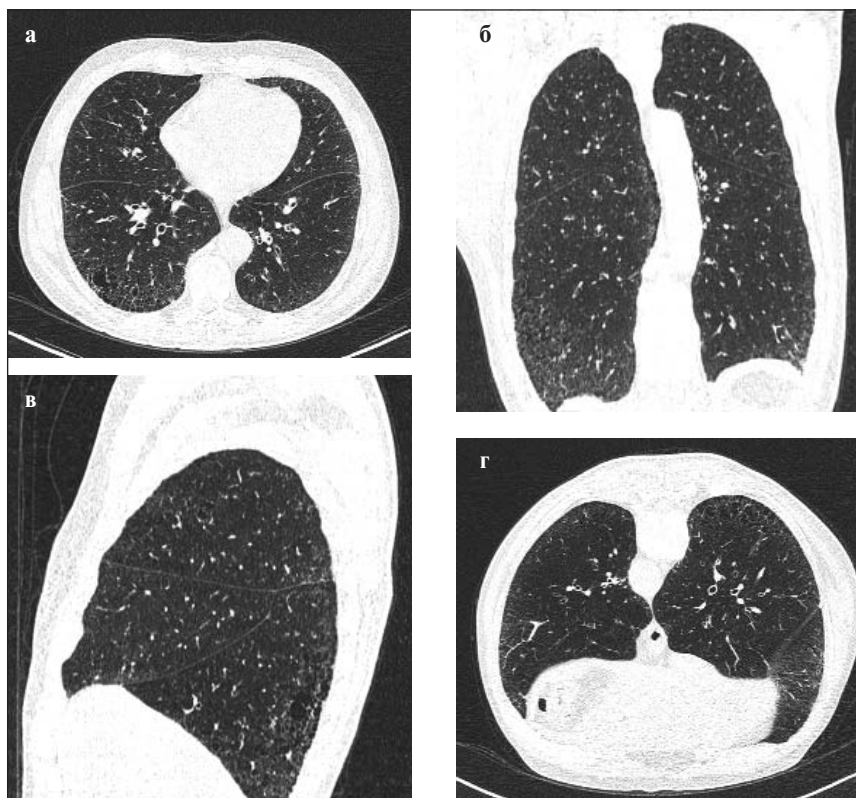


Рис. 7. Методика КТВР. Тонкие томографические срезы позволяют выявить основные патологические изменения в легких (а), выполнить реформации в разных проекциях (б, в). Дополнительное исследование в положении на животе (г) необходимо для исключения гипердиагностики симптома «матового стекла»

зовании низкодозовых протоколов сканирования, таких как автоматическая модуляция тока на трубке, оптимизация напряжения, динамическая фильтрация и коллимация, качество изображений остается достаточным для интерпретации [37]. Низкодозовые изображения, получаемые с применением алгоритма итеративной реконструкции, позволяют выявить мельчайшие интерстициальные изменения и сопоставимы по качеству со стандартными КТ-изображениями [38].

Сканирование в положении на животе применяется для устранения так называемого гравитационного эффекта, при котором расположенные ниже участки легких вследствие действия силы тяжести могут недостаточно заполняться воздухом. Это приводит к снижению воздушности легочной ткани и появлению феномена «матового стекла» (см. рис. 7). Исследование обязательно при сомнительных результатах сканирования в положении на спине, особенно у пациентов с предполагаемым ИЛФ [39]. Сканирование на животе также улучшает оценку «сотового легкого», повышая коэффициент согласия наблюдателей при диагностике ИЛФ [40].

Экспираторная КТ проводится при задержанном дыхании на глубоком форсированном выдохе. Сканирование на выдохе необходимо для выявления «воздушных ловушек», так как этот признак позволяет заподозрить альтернативный диагноз, например гиперсенситивный пневмонит [41]. Исследования на животе и на выдохе могут быть выполнены в пошаговой технологии сканирования со снижением дозы излучения [42].

Внутривенное контрастирование обычно не применяется при КТВР, но оно необходимо для оценки сосудов малого и большого круга кровообращения в грудной полости, для более точной визуализации лимфатических узлов средостения и особенно корней легких или для характеристики накопления контрастного вещества в патологических образованиях, расположенных в легких и средостении. При КТ с внутривенным контрастированием обычно используют введение йодсодержащих контрастных веществ через внутривенный катетер, установленный в периферической (обычно локтевой) вене. Контрастное вещество вводят с помощью автоматического шприца-инжектора со скоростью 3–5 мл/с в объеме 1,0–1,5 мл/кг массы тела пациента.

Важными показаниями для КТ с внутривенным контрастированием являются острая респираторная инфекция, клиническое подозрение на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), аневризму аорты и расслоение стенки аорты, наличие патологического образования в легком или средостении при рентгенографии и др. Внутривенное контрастирование не требуется при диффузных интерстициальных изменениях в легких.

5.2. Семiotика патологии легких

Диагноз ИВРЗ и возникающих при этом изменений в легких является клиническим. Рентгенологическая и КТВР-картина отражает прежде всего морфологические изменения в легких. Поэтому нарушения, выявляемые при КТВР, целесообразно обозначать в терминах, близких к патоморфологической характеристике. Различные рентгенологические и КТ-признаки изменений могут быть в той или иной степени характерны для конкретного патологического процесса, например для НСИП или ЛАГ. Но среди них трудно найти патогномичные симптомы. Поэтому наибольшее диагностическое значение обычно имеет сочетание основных признаков, создающих типичную, часто классическую КТВР-картину заболевания [43]. Поскольку не все признаки конкретного заболевания могут быть одинаково выражены на данном этапе заболевания, заключение по результатам КТВР практически всегда носит вероятностный характер [44].

Наиболее разработанным такой подход является при ИЛФ – интерстициальном легочном фиброзе, морфологической основой которого является ОИП. Картина ОИП при КТВР может быть типичной, вероятной, сомнительной или нехарактерной [21]. При других формах ИП такая градация не создана, поэтому вероятность того или иного патологического процесса определяется рентгенологом субъективно. Исключительно важное значение в этом случае имеет клиническая вероятность патологического процесса, например ОП при лекарственном поражении, НСИП при ССД, ТЭЛА при сочетании нескольких клинических симптомов, физикальных признаков и лабораторных показателей.

5.3. Описание данных

КТВР-симптомы

Симптом «сотового легкого» – группа воздушных кист, обычно размером от 2–3 до 10 мм, расположенных субплеврально, с четко очерченными стенками [45]. Кисты имеют округлую формы, стенки их замкнуты и видны в любой проекции, что отличает эти полости от бронхоэктазов (рис. 8, а–г). Толщина стенок и размер кист могут существенно различаться, но обычно такие полости выглядят однотипно. Иногда размер кист может достигать 2–3 см, что затрудняет их разграничение с буллезной эмфиземой [46]. Симптом «сотового легкого» является основным и наиболее достоверным КТВР-признаком фиброза [47]. Расположение кист вдоль висцеральной плевры в несколько рядов – исключительно характерное проявление ОИП [48].

Тракционные периферические бронхоэктазы и брохиолоэктазы представляют собой неравномерное расширение просветов бронхов и

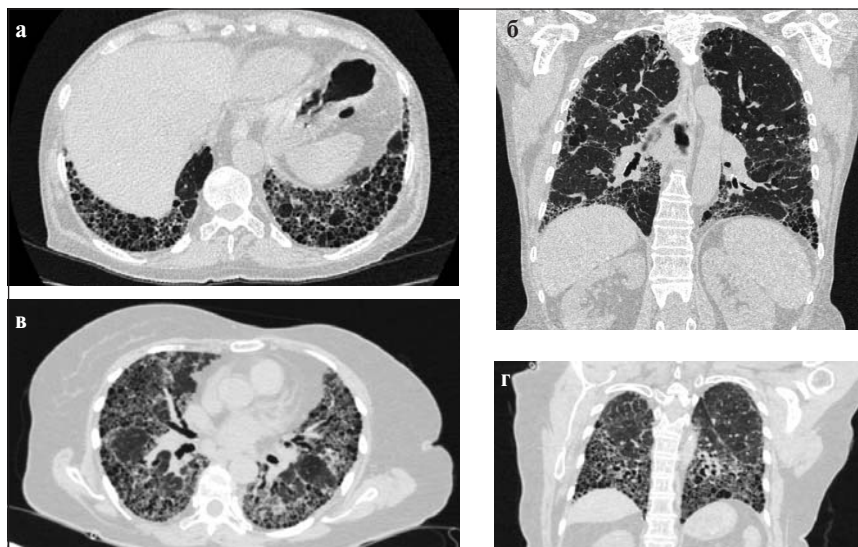


Рис. 8. Симптом «сотового легкого». Многочисленные мелкие воздушные полости (кисты) с толстыми стенками расположены в несколько рядов вдоль реберной плевры (а, б). При ОИП эти изменения часто наблюдаются в задних базальных отделах легких. В ряде случаев «сотовое легкое» сочетается с тракционными бронхоэктазами, которые расположены в глубине легочной ткани (в, г)

бронхиол, вызванное сморщиванием и растяжением (тракцией) легочной ткани в результате фиброза [49, 50]. Расширенные бронхи в продольном сечении отображаются как полоски воздуха с тонкими волнистыми стенками (рис. 9, а, б). В поперечном сечении они могут опре-

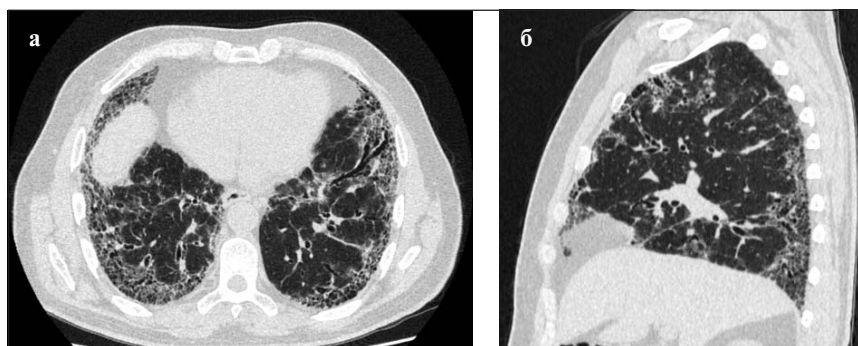


Рис. 9. Тракционные бронхоэктазы расположены в зонах измененной легочной ткани, обычно в сочетании с ретикулярными изменениями и симптомом «матового стекла» (а). Реформации в неаксиальных плоскостях помогают выявить небольшие бронхоэктазы и отличить их от воздушных кист «сотового легкого» (б)

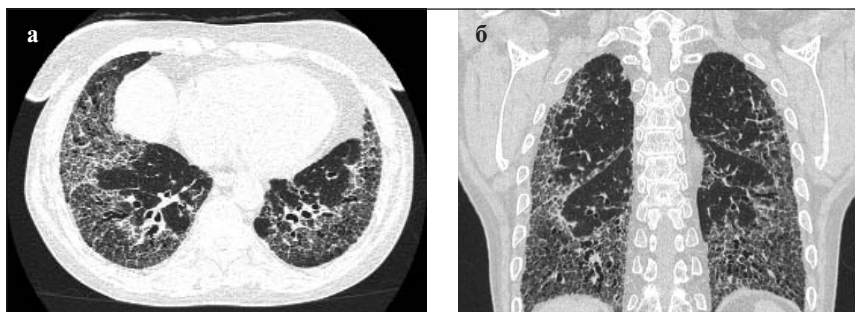


Рис. 10. Ретикулярные изменения представляют собой сеть тонких линий, часто на фоне измененной по типу «матового стекла» легочной ткани (а, б). При ИВРЗ чаще наблюдается утолщение внутримальковых перегородок в виде мелких (до 10 мм) ячеистых структур

деляться в виде воздушных кист, что может создавать трудности при дифференциальной диагностике тракционных бронхоэктазов с симптомом «сотового легкого» [46]. Для оценки морфологического субстрата целесообразно использовать многоплоскостные реформации.

Ретикулярные изменения – скиалогический феномен при КТВР, представляет собой сеть относительно тонких пересекающихся линий в форме колец, многоугольников или идущих параллельно друг другу [45] (рис. 10, а, б). Нарушения возникают на фоне неизменной или уплотненной по типу «матового стекла» легочной ткани.

Анатомически ретикулярная сеть представлена измененным легочным интерстицием. При ОИП эти нарушения обусловлены преимущественным утолщением внутримальковых интерстициальных структур, диаметр отдельных ячеек не превышает 1 см. Обычно так отображаются фрагменты межацинозных перегородок. Более крупные сетчатые структуры – межимальковые перегородки – имеют диаметр 1–2 см. Они также могут быть выявлены в зонах ретикулярных изменений, но их выраженность всегда меньше таковой мелких сетчатых структур.

Симптом «матового стекла» – скиалогический феномен при КТВР, характеризуется умеренно выраженным повышением плотности легочной ткани, на фоне которого видны просветы бронхов, стенки бронхов и внутримальковые сосуды, а также очаги и ретикулярные изменения, если они присутствуют (рис. 11, а–в). Морфологической основой симптома «матового стекла» являются изменения анатомических структур за пределами разрешающей способности КТ при сохранении воздушности легочной ткани. К ним относятся: утолщение межальвеолярных перегородок любой природы, частичное заполнение просветов альвеол любым содержимым, уменьшение объема альвеол за счет гиповентиляции, повышение перфузии легоч-

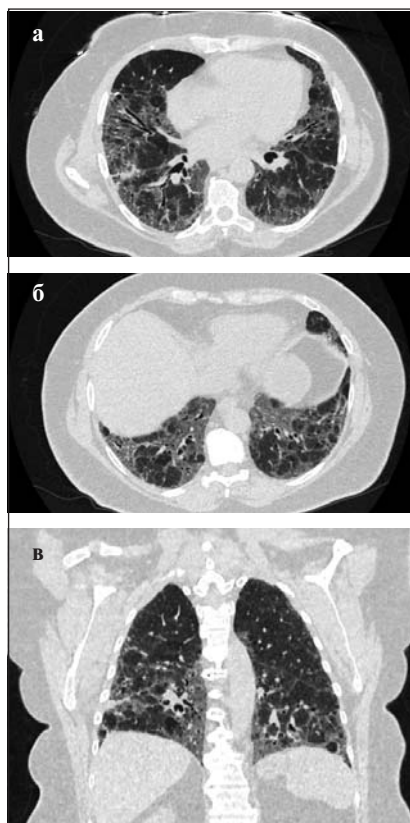


Рис. 11. Симптом «матового стекла» характеризуется повышением плотности легочной ткани, на фоне которого видны стенки бронхов и сосуды. При ИВРЗ «матовое стекло» чаще сочетается с тракционными бронхоэктазами, что свидетельствует о развитии фибrotических изменений (а–в)

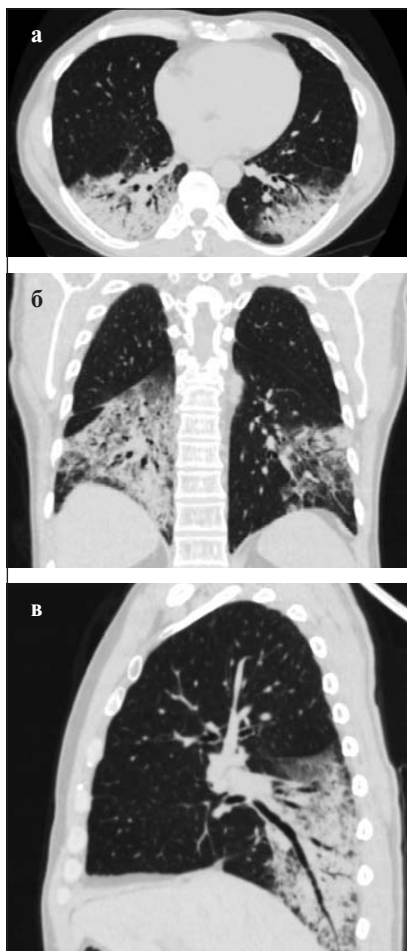


Рис. 12. Консолидация отличается наличием участков безвоздушной легочной ткани с видимыми в них воздушными просветами бронхов (симптом «воздушной бронхографии»; а–в)

ной ткани при избыточном количестве крови в капиллярах. При отсутствии признаков «сотового легкого» и тракционных бронхоэктазов феномен «матового стекла» может быть одним из симптомов активного воспалительного процесса. При наличии «сотового легкого» и тракционных бронхоэктазов «матовое стекло» обычно указывает на наличие фиброза [51].

Консолидация – важный симптом повышения плотности легочной ткани, возникающий при полном вытеснении воздуха из альвеол (рис. 12, а–в). В этом случае участок уплотнения в легком имеет плотность более 0 ед. НУ, как и внутрилегочные сосуды. На фоне безвоздушной легочной ткани отчетливо видны воздушные просветы бронхов. Как правило, они выглядят несколько расширенными, но этот скиалогический феномен нельзя интерпретировать как бронхоэктазы, поскольку он временный, обратимый. При введении контрастного препарата, внутрилегочные сосуды отчетливо видны в зоне консолидации, а плотность окружающей их легочной ткани незначительно повышена.

Иные находки. Умеренное увеличение внутригрудных лимфатических узлов наблюдается приблизительно у 70% пациентов с ОИП [52]. Иногда в зонах фиброза отмечаются тонкие линейные и мелкие очаговые кальцификаты, обусловленные процессом оссификации [53]. Встречаемость таких кальцификатов значительно выше при ОИП (28%), чем при других диффузных фиброзирующих заболеваниях (83%; $p < 0,001$) [54]. Некоторые пациенты с типичным ОИП могут также иметь признаки идиопатического плевропаренхиматозного фиброэластоза (ППФЭ) в виде двусторонних неравномерных плевропаренхимальных утолщений в верхних и средних отделах легких [55]. Пока сочетание ОИП и ППФЭ не изучено, у пациентов, подходящих под критерии ИЛФ, необходимо устанавливать диагноз ИЛФ независимо от того, имеются ли у них признаки ППФЭ или нет.

Типы патологических изменений в легких (табл. 2)

Картина ОИП наблюдается при ИВРЗ относительно редко – лишь у 10–15% пациентов с патологией легких. Исключением явля-

Таблица 2. Характеристика изменений в легких при различных ИВРЗ

ИВРЗ	ОИП	НСИП	ОП	ЛИП	ДАП	Кровоизлияние	Изменение бронхов	Очаги	Серозит
РА	+++	++	++	+	+	-	+++	+++	+++
ССД	+	+++	+	-	+	-	-	-	-
ПМ/ДМ	+	+++	+++	-	++	-	-	-	-
СШ	+	++	-	++	+	-	+	+	-
СКВ	+	++	+	++	++	+++	-	-	+++
СмЗСТ	+	++	+	-	-	-	-	-	+

Примечание. (-) – отсутствие изменений; (+) – редко; (++) – возможно; (+++) – часто; ЛИП – лимфоцитарная интерстициальная пневмония; ДАП – диффузное альвеолярное повреждение; СШ – синдром Шёгрена.

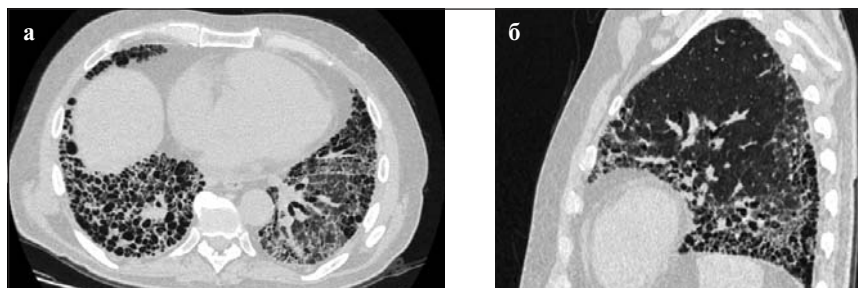


Рис. 13. ОИП при РА. В кортикальных отделах легких выявляются воздушные кисты «сотового легкого», тракционные бронхоэктазы, ретикулярные изменения при малой выраженности «матового стекла» и отсутствии других нетипичных признаков (а). При реформации в сагиттальной проекции (б) видно типичное распределение изменений в задних базальных отделах легких

ется РА, при котором ОИП обнаруживается значительно чаще (рис. 13, а, б).

Согласно принятым клиническим рекомендациям, основными признаками ОИП при КТВР являются:

- преобладание изменений в кортикальных и базальных отделах легких;
- диффузные двусторонние, часто ассиметричные ретикулярные изменения в сочетании с признаками фиброза в виде мелких субплевральных воздушных кист («сотовое легкое») и/или периферических тракционных бронхоэктазов либо бронхиолоэктазов;
- уменьшение объема пораженных частей легких и нарушения архитектоники легочной ткани [56].

Дополнительными признаками, указывающими на высокую вероятность ОИП, считаются: увеличение объема медиастинального жира, высокое расположение купола диафрагмы, расширение правых камер сердца и крупных ветвей легочной артерии.

К признакам, не типичным для ОИП или противоречащим этой патологии, относятся: преобладание симптома «матового стекла», участки консолидации, одиночные очаги и очаговые диссеминации, превалирование изменений в верхних и средних отделах легких, перибронховаскулярное распределение изменений, воздушные кисты вне кортикальных отделов, буллезная эмфизема.

Варианты КТВР-картины ОИП представлены в табл. 3 и на рис. 14, а–в.

Картина НСИП характеризуется двусторонними участками уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», которые в типичных случаях располагаются в базальных отделах легких, субплеврально или

Таблица 3. Диагностические категории ОИП на основании КТВР-картины

Категория	КТ-картина			
	типичная ОИП	вероятная ОИП	сомнительная ОИП	наиболее вероятно не связанная с ОИП
Распределение	Преобладание в базальных отделах (реже диффузно) и субплеврально; обычно гетерогенное распределение	Преобладание в базальных и субплевральных отделах; обычно гетерогенное распределение	Варибельное или диффузное	Преобладание в верхних и средних отделах; перибронховаскулярные изменения с интактностью субплевральных отделов
Признаки	«Сотовое легкое»; ретикулярные изменения с периферическими тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами; отсутствие признаков, позволяющих заподозрить альтернативный диагноз	Ретикулярные изменения с периферическими тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами; отсутствие «сотового легкого»; отсутствие признаков, позволяющих заподозрить альтернативный диагноз	Фиброз без особенностей, позволяющих заподозрить ОИП	Любые из перечисленных: преобладание консолидации, распространенное «матовое стекло» (без признаков обострения ИЛФ), распространенная мозаичность с четко очерченными «воздушными ловушками» на выдохе, множественные очаги или кисты

перибронховаскулярно (рис. 15, а–в). У большинства пациентов уже на этапе первичной диагностики выявляются периферические тракционные бронхоэктазы (признак фиброза) и ретикулярные изменения. Однако «сотовое легкое» наблюдается только в 10–15% случаев. Морфологически принято различать клеточный и фиброзные варианты НСИП, но разграничить их при КТВР обычно невозможно. Важными дополнительными признаками НСИП служат так называемые свободные кортикальные пространства (*pleural sparing*) и почти горизонтальная верхняя граница измененной легочной ткани. В отличие от этого, изменения при ОИП часто расположены вдоль реберной плевры более вертикально, а в субплевральных отделах можно наблюдать «сотовое легкое» [57].

Картина ОП чрезвычайно разнообразна: могут определяться обширные участки уплотнения легочной ткани по типу консолидации и «матового стекла», крупные очаги и патологическое образование, перибронховаскулярные изменения и очаговые диссеминации

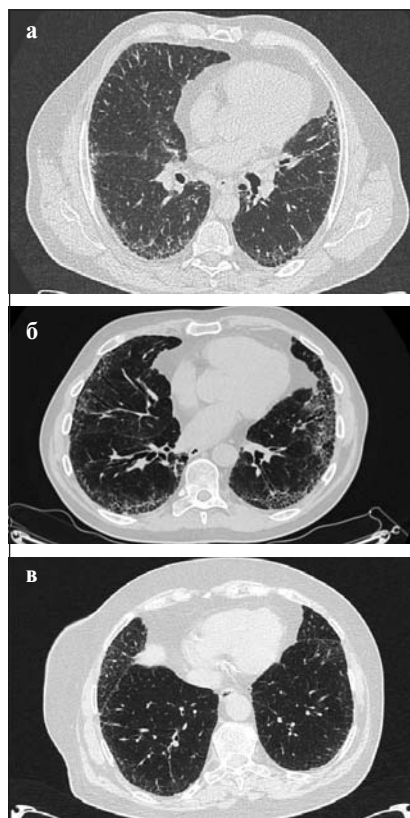


Рис. 14. Варианты КТВР-картины ОИП. Типичная картина: «сотовое легкое» и тракционные бронхоэктазы, характерное расположение (а). Вероятная картина: ретикулярные изменения в сочетании с тракционными бронхоэктазами при типичной локализации изменений (б). Сомнительная картина: ретикулярные изменения в кортикальных отделах легких без «сотового легкого» и тракционных бронхоэктазов (в)

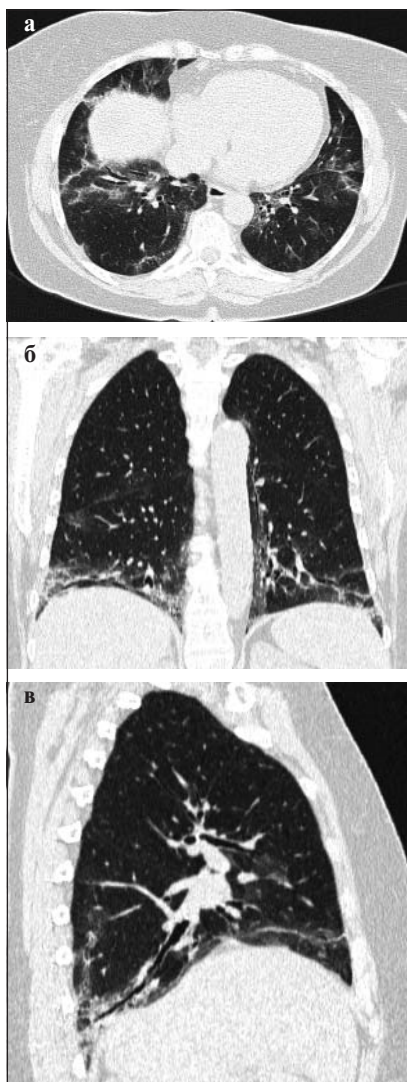


Рис. 15. НСИП. Участки «матового стекла» в кортикальных отделах легких (преимущественно в базальных) с видимыми просветами умеренно расширенных бронхов при ССД. «Сотовое легкое» не определяется (а–в)

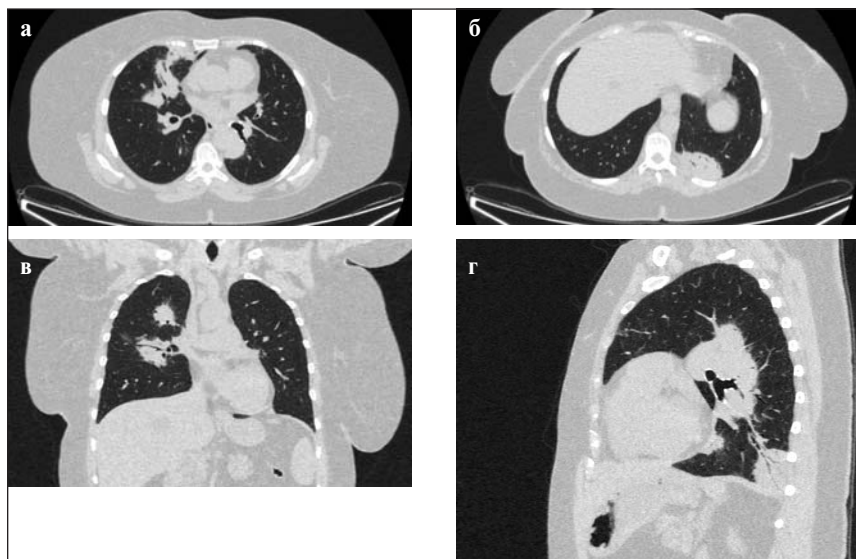


Рис. 16. ОП. В обоих легких – множественные участки повышения плотности легочной ткани по типу консолидации с видимыми просветами бронхов, расположенные перибронхиально (а, в) или субплеврально (б, г) при РА

(рис. 16, а–г). Однако в типичных случаях ОП имеет вид отдельных или сливающихся участков консолидации и «матового стекла». Они располагаются субплеврально или перибронховаскулярно, в уплотненных участках видны воздушные просветы бронхов. Дополнительным признаком служит симптом «обратного ободка» (*reverse halo sign*), когда участок «матового стекла» окружен тонкой полоской консолидации. Изменения в легких быстро разрешаются под влиянием гормональной терапии, но имеют склонность к рецидиву [58].

Комбинированная картина НСИП–ОП – при идиопатических воспалительных миопатиях, включая антисинтетазный синдром, могут встречаться сочетания преимущественно базальных фиброзных изменений с признаками ОП. Иногда антисинтетазный синдром проявляется острой дыхательной недостаточностью и тогда на базально-преобладающий паттерн легочного фиброза накладываются признаки диффузного альвеолярного повреждения.

Картина ЛИП включает немногочисленные тонкостенные воздушные кисты правильной округлой формы, хаотично расположенные в обоих легких, в сочетании с небольшими участками «матового стекла» (рис. 17, а, б). Этот тип ИП встречается исключительно редко и, как правило, у пациентов со сниженным иммунитетом или при определенных системных заболеваниях, таких как СШ [59].

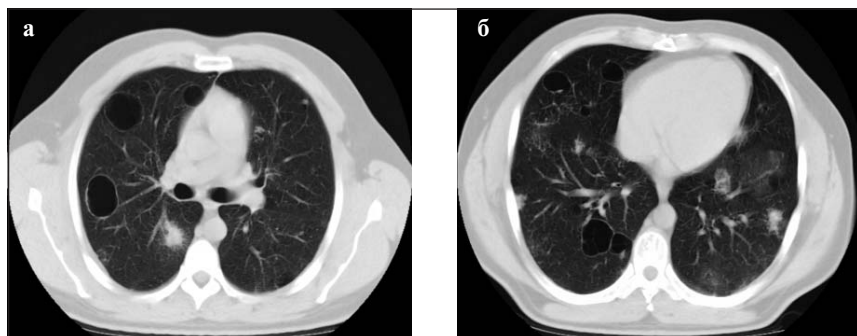


Рис. 17. ЛИП. Сочетание множественных крупных воздушных кист с участками консолидации и «матового стекла» при СШ (а, б)

Основные элементы КТВР-картины

Ряд ключевых элементов должен быть отражен в протоколе рентгенологического заключения у пациентов с ИВРЗ: наличие патологических изменений в легких и основной синдром, которому может соответствовать отдельный вид ИП по классификации American Thoracic Society (ATS) [60]; поперечный размер правой легочной артерии (>2,9 см, он всегда меньше неизменной восходящей части аорты). Увеличение этого размера позволяет заподозрить развитие ЛАГ. Дополнительными критериями служат: увеличение диаметра сегментарных артерий по отношению к сегментарным бронхам в прикорневой области; проявления, которые могут указывать на природу ИВРЗ (см. табл. 2), в частности плевральный выпот, на патологию бронхов (бронхиол) или расширение пищевода; признаки осложнений заболевания (пневмония, туберкулез, новообразование и др.).

При ССД можно использовать полуколичественную оценку изменений в легочной ткани, которая в сочетании с данными ФЛТ помогает разграничить пациентов низкого и высокого риска, в том числе требующих специального лечения патологии легких. Обычно границей для такого разграничения является 20% поражения легочной ткани [61].

6. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЛЕГОЧНЫХ ТЕСТОВ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ

6.1. Методы функционального легочного тестирования

ФЛТ широко применяются в клинике внутренних болезней для выявления поражения легких, оценки выраженности легочной патологии, а также для определения прогноза, мониторингирования прогрессирования различных легочных процессов и ответа на терапию. К основным ФЛТ относятся спирометрия и бодиплетизмография.

С помощью *спирометрии* измеряют объем воздуха, проходящего через дыхательные пути при вдохе и выдохе, статический объем легких — жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) и динамические объемы (объем форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ₁). ФЖЕЛ — объем воздуха при форсированном выдохе — один из основных показателей спирометрии. Снижение этого показателя является индикатором рестриктивных нарушений при поражении паренхимы легких (при нормальных значениях ОФВ₁). Главный патофизиологический механизм рестриктивных вентиляционных нарушений при ИЗЛ — ограниченное расправление легких из-за утолщения альвеолярных стенок вследствие воспаления и фиброза. Фиброзированные легкие отличаются патологически низкой растяжимостью, становятся жесткими, сморщиваются. Это выражается в снижении легочных объемов, включая общую емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем (ОО), ЖЕЛ, ФЖЕЛ, и уменьшении движущей силы экспираторного (выдыхаемого) потока [62]. Снижение ЖЕЛ не является точным показателем рестрикции и может также наблюдаться при хронической обструктивной болезни легких и эмфиземе.

Бодиплетизмография — более комплексный метод, который позволяет точно оценить ОО и общий объем легких, резистентность воздушных путей и другие показатели. Еще одно стандартное неинвазив-

ное исследование для оценки газообмена в легких – определение диффузионной способности легких (ДСЛ) для монооксида углерода. С помощью этого теста исследуют способность легких к переносу кислорода из вдыхаемого воздуха к эритроцитам, проходящим через легочные капилляры [62]. ДСЛ – основной показатель проницаемости альвеоларно-капиллярной мембраны, его снижение означает уменьшение и повреждение поверхности, через которую происходит газообмен в легких (повреждение паренхимы легких, патология легочных сосудов, эмфизема и др.). Патологические изменения паренхимы легких (интерстициальный отек, фиброз, деструкция капилляров) приводят к увеличению диффузионного расстояния (альвеоларно-капиллярной мембраны), снижению объема капиллярной крови и дисбалансу между альвеоларной вентиляцией и капиллярной перфузией [63]. Эти факторы влияют на снижение ДСЛ, изменение которой является весьма чувствительным параметром при ИП.

6.2. Особенности нарушений функциональных легочных тестов

Отклонения от нормы при проведении ФЛТ отмечаются у большинства больных ССД независимо от клинической картины болезни. У пациентов с рентгенологически подтвержденным ИЗЛ снижение ФЖЕЛ и/или ДСЛ выявляется в 86% случаев [64, 65].

Общие представления о нарушениях легочной функции при ССД хорошо описаны. Параметры ФЛТ при ССД отражают рестриктивный тип нарушений, связанный с интерстициальным фиброзом различной степени выраженности, а также увеличение вентиляционно-перфузионной диссоциации. Функциональные нарушения нередко предшествует клиническим и рентгенологическим изменениям в органах грудной клетки (ОГК). До 40% пациентов с ССД имеют легкий и средний уровень рестрикции (ФЖЕЛ 50–70% должной), а примерно 15% – тяжелые рестриктивные нарушения (ФЖЕЛ <50% должной) [66]. Значительные рестриктивные нарушения коррелируют с выраженностью легочного фиброза, одышкой, наличием анти-Scl-70 и низкой частотой обнаружения АЦА. Доказано, что чем больше распространенность и выраженность легочного фиброза по данным КТВР, тем хуже показатели легочной функции [67]. Распространенность легочного фиброза (объем поражения), определенная по данным КТВР, не только негативно коррелирует с ФЖЕЛ, но и относится к значимым предикторам выживаемости [68].

Показатели спирометрии (ЖЕЛ и ФЖЕЛ) могут долго оставаться нормальными (что не исключает патологии легких), в то время как снижение ДСЛ является одним из самых ранних и частых функциональных нарушений у больных ССД [69]. Снижение ДСЛ выявляется у

80–90% больных ССД, в ряде случаев изолированное, без соответствующих изменений ФЖЕЛ. Примечательно, что редукция ДСЛ происходит уже на самых ранних этапах развития ИЗЛ, когда больные еще не предъявляют «пульмонологических» жалоб. Снижение ДСЛ при ССД отражает не только потерю альвеолярной поверхности или утолщение барьера между кровью и альвеолами при ИЗЛ, но и нарушение легочной микроваскуляризации, указывая на возможность ЛГ [70, 71]. ИП и ЛАГ редко развиваются одновременно, и определение ДСЛ является важной диагностической процедурой. При ЛАГ изолированное снижение ДСЛ <55% и увеличение соотношения ФЖЕЛ/ДСЛ >1,6 являются дополнительными факторами риска развития этого осложнения [72]. ДСЛ как наиболее ранний функциональный показатель патологии легких начинает снижаться еще до развития рестриктивных нарушений, коррелирует с тяжестью легочного фиброза (оцененного по КТВР) и служит предиктором плохого прогноза [24].

6.3. Оценка функциональных легочных тестов в динамике

В долгосрочной перспективе снижение показателей легочной функции у больных с ИЗЛ при ССД прогрессирует на протяжении всей болезни, отражая нарастание легочного фиброза. Однако скорость снижения ФЖЕЛ и ДСЛ у больных ССД имеет большие индивидуальные колебания, которые зависят от давности и формы болезни, ее активности, иммунологического статуса, наличия сопутствующей ЛГ, факторов риска прогрессирования и лечения. Динамические наблюдения показали, что только у небольшой части больных ССД с ИЗЛ отмечается быстрое ухудшение легочной функции. Примерно у 20–30% пациентов ИЗЛ с самого начала имеет прогрессирующее течение, а по мере распространения фиброза происходит существенное снижение легочных объемов и развитие дыхательной недостаточности [29].

У большинства пациентов с ССД длительно регистрируется относительно сохранная ФЖЕЛ, что отражает медленную динамику процессов в легких [28, 73]. Ежегодное снижение ФЖЕЛ составляет около 4% [74]. Наибольшая потеря легочных объемов (основной функциональный признак фиброзирующего процесса) происходит в первые 2–3 года, даже у больных без клинических проявлений поражения легких. В последующем скорость снижения легочных объемов существенно замедляется. Уровень ФЖЕЛ при первом осмотре имеет важное значение для прогноза ИП. У пациентов с ССД на ранней стадии (в первые 3 года болезни) при исходно нормальной ФЖЕЛ вероятность ее длительного сохранения на стабильном уровне была значительно выше, чем у больных с исходной ФЖЕЛ <80% [75]. Начальные показатели ФЛТ (ФЖЕЛ и ДСЛ) имеют большее значение для предсказания

смерти при ИПЛ–ССД, чем гистологический вариант альвеолита [24]. В настоящее время нет общепринятого определения прогрессирования ИП, ассоциированной с ССД, по данным ФЛТ, однако показано, что уменьшение ФЖЕЛ за год на $\geq 10\%$ по сравнению с должной или снижение ФЖЕЛ на 5–9% и ДСЛ $\geq 15\%$ являются строгими предикторами смерти [76–78]. На ухудшение легочной функции при ИПЛ у больных ССД также указывают: диффузная форма болезни; мужской пол; дебют заболевания в пожилом возрасте; позитивность по анти-ScI-70; высокий кожный счет в дебюте болезни; исходная ФЖЕЛ $< 70\%$; выраженный фиброз легких по рентгенологическим данным [79].

Для ранней диагностики ИП, ассоциированных с ССД, проведения ФЛТ недостаточно, так как ни один из показателей данных тестов не имеет для этого достаточной чувствительности или специфичности [80, 81]. Первым и основным методом выявления ИП при ССД является КТВР органов грудной клетки. Тем не менее ФЛТ обязательны при обследовании больных ССД, так как дают важную информацию для решения вопроса о назначении терапии, мониторинге больного и, кроме того, имеют прогностическое значение, в частности при первом осмотре. Снижение функции легких – предиктор смерти у пациентов с ИЗЛ, ассоциированной с ССД [76], поэтому выполнение ФЛТ показано всем больным ССД.

7. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Для максимального улучшения возможных клинических исходов необходимы ранняя диагностика, оценка тяжести, прогнозирование прогрессирования и адекватное лечение ИЗЛ при ССД [82]. Недавно разработан алгоритм ведения таких пациентов, который может служить клиническим руководством по выявлению и лечению данного состояния [83, 84]. Этот алгоритм включает консенсусные заключения экспертов по шести доменам: 1) факторы риска развития ИЗЛ; 2) скрининг; 3) диагноз и оценка тяжести; 4) начало и варианты лечения; 5) прогрессирование заболевания; 6) интенсификация лечения.

Факторы риска – следует оценить респираторные симптомы, анамнез курения, этническую принадлежность (принадлежность к негроидной расе), мужской пол и наличие диффузной кожной формы ССД. Выявление этих факторов указывает на повышенный риск развития ИЗЛ у пациентов с ССД. Позитивность по анти-Scl-70 также увеличивает вероятность развития ИЗЛ, в то время как присутствие АЦА снижает ее.

Скрининг на предмет фиброза легких должны проходить все пациенты с ССД для возможно более раннего выявления ИЗЛ. Проводится врачебный осмотр, направленный на обнаружение ИЗЛ: оценка одышки, кашля (особенно часто возникающего), характера мокроты, наличия симптомов «часовых стекол» и «барабанных палочек», крепитации при аускультации. Основным методом выявления ИЗЛ является КТВР, поэтому пациента необходимо направить на это исследование, особенно при наличии факторов риска. Настоятельно рекомендуется выполнение ФЛТ (определение ФЖЕЛ и ДСЛ) для оценки исходных параметров.

Оценка тяжести ИЗЛ включает в себя такие показатели, как выраженность клинических симптомов, исходные уровни ФЖЕЛ, ДСЛ и

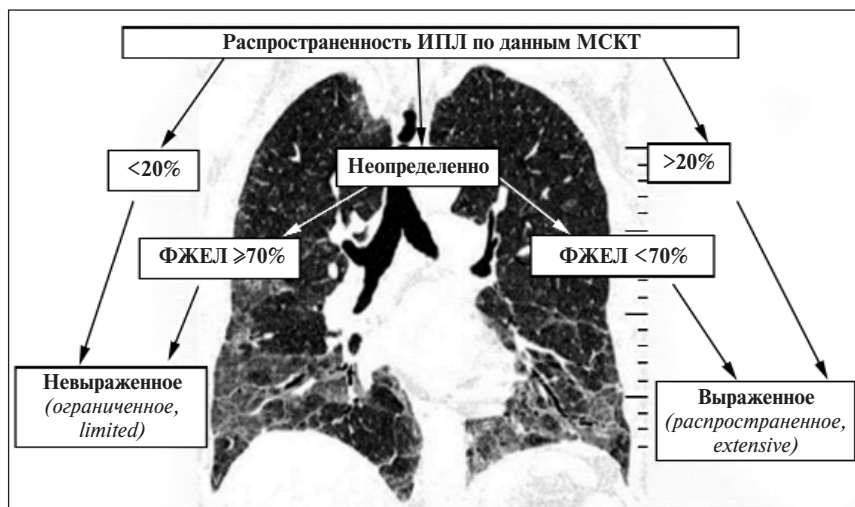


Рис. 18. Схема определения выраженности ИЗЛ.
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

их изменение (если имеются данные), КТВР-картина (объем поражения, признаки фиброзирования, в том числе симптом «сотового легкого», и др.), а также десатурация, вызванная физической нагрузкой, тест 6-минутной ходьбы, качество жизни.

Доказано, что распространенность легочного фиброза при ССД влияет на выживаемость. Так, объем ИПЛ >20% в 3 раза повышал риск ухудшения течения заболевания и смерти [85]. Для оценки объема поражения легких при ССД предложен простой и удобный алгоритм с выделением двух вариантов – выраженное (>20% объема) и ограниченное (<20%) ИПЛ [86]. Если разделение по объему поражения на уровне 20% вызывает затруднения, дополнительно учитывается показатель ФЖЕЛ: если он <70%, больного относят в группу с выраженным поражением (рис. 18), при котором однозначно показана активная терапия.

Варианты лечения – при выборе оптимального препарата или комбинации препаратов у пациента, страдающего ИП, ассоциированной с ССД, необходимо учитывать системный характер болезни, когда при минимальных признаках поражения легких показаниями для назначения активной фармакотерапии могут быть другие проявления (миозит, полиартрит, миокардит и пр.). Решение о начале терапии ИП, ассоциированной с ССД, основывается в первую очередь на оценке тяжести поражения легких и скорости прогрессирования легочного фиброза. Пациенты с ранней стадией, мягким течением, незначительным объемом поражения по данным КТВР и сохранными легочными объе-

мами при отсутствии прогрессирования не нуждаются в фармакотерапии ИП. Таким пациентам необходимо тщательное динамическое наблюдение, поскольку ухудшение может развиться на любом этапе заболевания. Рекомендуется проходить осмотры и/или обследование 1 раз в 3–6 мес.

Прогрессирование ИЗЛ требует начала терапии. Если в клинической картине доминируют процессы прогрессирующего фиброзирования с преимущественным поражением легких, особенно хронического течения, целесообразно рассмотреть назначение антифиброзного препарата нинтеданиба или его комбинации с иммуносупрессантами – микофенолата мофетиллом (ММФ), циклофосфамидом (ЦФ). Выбор оптимального препарата зависит от его эффективности, безопасности и переносимости, а также доступности. Если на фоне длительной терапии (9–12 мес) состояние не стабилизируется или имеются признаки прогрессирования, показано ее усиление. Факторы наибольшего риска прогрессирования ИЗЛ: мужской пол, старший возраст, ранняя стадия ССД (первые 3–5 лет) с высоким кожным счетом (диффузная форма), выраженное снижение функции легких при первом обращении, объем поражения легких >20%, а также позитивность по анти-Sc1-70 [87].

Как правило, прогрессирование ИЗЛ сопровождается ухудшением легочной функции и отрицательной динамикой по данным КТВР при динамическом наблюдении. Для выявления прогрессирования ИЗЛ (у леченных или нелеченых пациентов) в клинической практике целесообразно использовать сравнение в динамике показателей ФЛТ (абсолютные значения ФЖЕЛ и ДСЛ или снижение ФЖЕЛ); распространенности или паттерна фиброза по данным КТВР; десатурации кислорода после физической активности; кроме того, принимается во внимание усугубление клинических симптомов, несмотря на стандартную терапию.

Определение прогрессирования ИЗЛ остается недостаточно валидированным; в клинических испытаниях учитывается в первую очередь степень ухудшения ФЖЕЛ:

- снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ по сравнению с любым предыдущим исследованием, *или*
- снижение ФЖЕЛ (в абсолютных значениях) на 5–9% по сравнению с любым предыдущим исследованием с ухудшением респираторных симптомов (при объективной оценке), *или*
- снижение ФЖЕЛ (в абсолютных значениях) на 5–10% по сравнению с любым предыдущим исследованием и увеличение объема фиброзного поражения легких по данным КТВР;
- увеличение объема поражения легких по данным КТВР и ухудшение симптомов (при объективной оценке).

Необходимо учитывать представленные критерии только при отсутствии: 1) данных о легочной инфекции, а также альтернативных причин ухудшения респираторных симптомов; 2) нарастания изменений при КТВР на фоне левожелудочковой сердечной недостаточности, ТЭЛА.

Интенсификация терапии показана при неэффективности проводимого лечения и прогрессировании ИЗЛ и заключается в увеличении дозы или смене препарата, рассматриваются также варианты экспериментальной терапии (ритуксимаб, РТМ), в некоторых случаях обсуждается трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). При неэффективности этих видов терапии и развитии дыхательной недостаточности прибегают к трансплантации легких или комплекса легкие—сердце.

8. ЛЕЧЕНИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

ССД – мультиорганное заболевание со сложным патогенезом и выраженной гетерогенностью клинических вариантов, поэтому при планировании терапии необходимо учитывать такие факторы, как стадия и активность заболевания, быстрота прогрессирования, характер ведущих клинических проявлений, наличие неблагоприятных факторов прогноза, коморбидность. В последние годы достигнут значительный прогресс в лечении тяжелых проявлений ССД (острое поражение почек, ЛАГ, феномен Рейно, язвы), что привело к повышению выживаемости и качества жизни. Однако общепринятый алгоритм терапии ИЗЛ при ССД пока детально не разработан. *Цель лечения ИП заключается в уменьшении имеющихся у пациента симптомов и улучшении качества жизни, замедлении прогрессирования и увеличении выживаемости [82].*

Применяемые сегодня для лечения ИП, ассоциированных с ССД, препараты и методы подробно рассмотрены ниже.

8.1. Глюкокортикоиды

Несмотря на отсутствие доказательной базы, глюкокортикоиды (ГК) широко используются при лечении различных проявлений ССД, включая ИЗЛ. В реальной практике ГК нередко назначают как препараты первой линии сразу после установления диагноза ССД, особенно при диффузной форме и выраженном поражении кожи и опорно-двигательного аппарата. Если в ходе последующего углубленного обследования выявляется ИЗЛ, добавляют иммуносупрессанты на фоне продолжения приема ГК. В настоящее время почти половина врачей назначает пациентам с ИЗЛ–ССД в качестве препаратов первой линии ГК, а препаратами второй и третьей линий являются все известные иммуносупрессанты [88]. Многолетний опыт длитель-

ной монотерапии малыми дозами ГК (≤ 10 мг/сут преднизолон) показал, что ИЗЛ прогрессирующего течения редко стабилизируется на фоне такой терапии, в отношении более высоких доз ГК данные противоречивы. Не выявлено статистически значимой связи между улучшением показателей легочной функции и применением высоких доз ГК. Протоколы большинства современных РКИ новых лекарственных препаратов допускают прием малых доз ГК (≤ 10 мг/сут в пересчете на преднизолон).

У больных ССД доза ГК зависит в основном от клинических проявлений, связанных с высокой воспалительной активностью (поражение кожи, серозит, миозит, кардит, рефрактерный синовит и/или теносиновит). Необходимо помнить, что у пациентов с ССД прием ГК сопровождается высоким риском острого повреждения почек по сравнению с больными, не получающими ГК. Особенно это относится к пациентам, принимающим >15 мг/сут преднизолон. Склеродермический почечный криз, или «острая склеродермическая почка», остается прогностически неблагоприятным осложнением ССД, при развитии которого летальность достигает 40–50% [89].

Поражение почек

(склеродермический почечный криз, или «острая склеродермическая почка»)

Проявления: внезапное развитие острого повреждения почки и артериальная гипертензия, быстро принимающая злокачественный характер.

Факторы риска: диффузная форма болезни, ранняя стадия (1–3 года), быстрое прогрессирование кожного синдрома, быстрое формирование суставных контрактур, мужской пол, пожилой возраст, наличие антител к рибонуклеопротеазе III, прием больших доз ГК.

Больным с факторами риска развития склеродермического почечного криза не рекомендуется назначение ГК в дозе >15 мг/сут, как и других потенциально нефротоксичных иммуносупрессивных препаратов (Д-пенициламин и циклоспорин А, ЦсА) [90].

8.2. Иммуносупрессивные препараты

Применение иммуносупрессантов до последнего времени играло центральную роль в лечении ИЗЛ–ССД [91, 92]. Их назначают больным с выраженными и распространенными признаками поражения паренхимы легких по данным КТВР и/или при наличии ИЗЛ со снижением легочной функции и клинически значимой симптома-

тикой. Наиболее часто применяемые иммуносупрессивные препараты – ЦФ, ММФ, азатиоприн (АЗА), метотрексат (МТ), ЦсА [92].

ЦФ рассматривается как препарат первой линии во всех современных рекомендациях. Эта рекомендация имеет высокий уровень доказательности, основана на большом предшествующем опыте и результатах двух плацебо-контролируемых РКИ, в которых показано скромное, но статистически значимое улучшение ФЖЕЛ после лечения ЦФ по сравнению с плацебо [93, 94]. В РКИ SLS I пациентам основной группы (n=158) назначали ЦФ в таблетках из расчета 1–2 мг/кг/сут в течение 12 мес [94]. В обоих цитируемых исследованиях не отмечено статистически значимой динамики ДСЛ. При продолжении наблюдения в открытой фазе за пациентами, закончившими исследование SLS I, пролонгация эффекта (улучшение ФЖЕЛ) наблюдалась еще 6 мес после прекращения лечения ЦФ, но через год этот эффект исчезал. Интересно, что более выраженное поражение кожи и фиброз легких по данным КТВР оказались независимыми предикторами ответа на терапию ЦФ [95]. ЦФ сдерживал прогрессирование ИЗЛ, поэтому эксперты рекомендовали «иметь в виду» терапию ЦФ в первую очередь у пациентов с прогрессирующим поражением легких [96]. Длительность курса лечения ЦФ определяется его эффективностью и переносимостью и может составлять от 6–12 мес до нескольких лет. Стабилизирующий эффект ЦФ (ежемесячное пульсовое введение в течение года) в отношении ФЖЕЛ был подтвержден и более поздним ретроспективным исследованием, показавшим, что ни длительность заболевания, ни распространенность ИЗЛ и пропорция «матового стекла», а также исходный уровень ДСЛ не влияли на позитивный результат лечения [97]. В одной из недавних работ 148 пациентов, получавших ЦФ в разных РКИ, были объединены в общую группу. Субанализ терапии ЦФ у этих пациентов убедительно продемонстрировал, что, несмотря на позитивные сдвиги, после прекращения лечения эффект не сохранялся и необходимо продолжение терапии. Кроме того, на фоне лечения ЦФ отмечено большое число побочных эффектов [98]. Использование ЦФ ограничено его токсичностью. Введение ЦФ в больших дозах (600–750 мг/м²) в болюсном режиме может оказывать кардиотоксическое действие, особенно у больных пожилого возраста, наиболее выраженное в первые 4–6 дней после начала такой терапии. У пациентов, получающих ЦФ, повышен риск инфекционных осложнений, гипофункции половых желез и развития злокачественных опухолей [99]. Но частота возникновения угрожающих жизни или необратимых нежелательных явлений (НЯ) у пациентов с ССД незначительна. После окончания курса лечения ЦФ, а также в случае его неэффективности или непереносимости возможно применение других иммуносупрессивных препаратов.

ММФ — пролекарство микофеноловой кислоты, которое тормозит метаболические пути реализации функций лимфоцитов. Проспективные и ретроспективные исследования продемонстрировали, что *ММФ* эффективен при ССД, так как способствует улучшению или стабилизации функции легких [100]. В ретроспективных исследованиях показано улучшение 5-летней выживаемости на фоне приема *ММФ*. Лечение препаратом начинают с дозы 1 г/сут, увеличивая ее до 2–3 г/сут (в 2 приема) в случае хорошей переносимости. В 2016 г. были опубликованы данные РКИ SLS II (n=142), в котором напрямую сравнивали результаты терапии ЦФ (в таблетках в течение 12 мес, затем плацебо 12 мес) и *ММФ* (в таблетках 2–3 г/сут в течение 24 мес) у больных ИЗЛ–ССД. В этом РКИ было отмечено достоверное улучшение (ФЖЕЛ, выраженность одышки и уплотнение кожи) в обеих группах, при этом существенных различий между группами не выявлено. В то же время статистически значимо меньшее число побочных реакций (включая лейкопению и тромбоцитопению) и случаев прекращения лечения из-за НЯ зарегистрировано у принимающих *ММФ* [101]. При общей благоприятной переносимости в ряде случаев на фоне терапии *ММФ* наблюдались желудочно-кишечные расстройства, миелосупрессия и повышение риска возникновения инфекций.

АЗА, *ЦсА*, *гидроксихлорохин*, *МТ* имеют слабую доказательную базу. По данным неконтролируемых испытаний, при применении *АЗА* в дозе 100 мг/сут в сочетании с ГК в течение 12–18 мес отмечалась стабилизация ФЖЕЛ с некоторой тенденцией к ее нарастанию. Прием *ЦсА* при ССД, особенно в дозах ≥ 3 мг/кг/сут, вызывал развитие НЯ более чем у половины пациентов. В то же время длительная (3–5 лет) терапия *ЦсА* в дозах $< 2,5$ мг/кг/сут положительно влияла на легочную патологию при отсутствии серьезных НЯ. *АЗА* и другие иммуносупрессанты на практике нередко назначаются после курса лечения ЦФ. По-видимому, поддерживающее лечение этими иммуносупрессантами может сохранить достигнутый позитивный эффект терапии ЦФ, однако в этом плане не выявлено никаких четких различий между *АЗА*, *ММФ* или *МТ* [102].

Таким образом, терапия ИЗЛ–ССД в настоящее время включает комплексное применение иммуносупрессантов и низких доз ГК, реже используется монотерапия иммуносупрессантами. Рекомендации по лечению ЦФ и *ММФ* основаны на данных РКИ, однако эти препараты оказывают умеренный и нестойкий эффект. Схемы приема, длительность, комбинации и переключения препаратов определяются эмпирически и не стандартизированы. В целом применяемая терапия в большей степени может стабилизировать легочную функцию или на время незначительно замедлить прогрессирование ИЗЛ–ССД, но не обладает существенным модифицирующим влиянием на течение болезни.

8.3. Иммуноабляция с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток костного мозга

В последние рекомендации EULAR по лечению ССД включена высокодозная химиотерапия с последующей аутоТГСК, которая относится к потенциально эффективным методам лечения рефрактерных аутоиммунных заболеваний, включая ССД. В основе метода лежит предположение о том, что интенсивная иммуносупрессия с последующим восстановлением иммунной системы с помощью гемопоэтических стволовых клеток (так называемая перезагрузка иммунной системы) окажет положительное действие на «неаутореактивную» иммунную систему [75]. Эффект аутоТГСК при ССД до конца не изучен. Полагают, что он связан с подавлением aberrантных аутоиммунных клеток с последующим восстановлением иммунологической толерантности [103]. Изменения в иммунной системе, возникающие у больных ССД после аутоТГСК, отражают позитивные сдвиги в иммунорегуляторных механизмах и сопровождаются клиническим улучшением или даже ремиссией заболевания. В настоящее время аутоТГСК – единственная болезнь-модифицирующая стратегия лечения диффузной формы ССД, улучшающая долгосрочный прогноз, кожный счет и легочную функцию и предупреждающая ухудшение органных поражений. Эффективность метода доказана в трех контролируемых клинических испытаниях [104–106], в которых установлено, что у больных с быстро прогрессирующим течением ССД и высоким риском развития органо-недостаточности аутоТГСК дает лучшие результаты, чем лечение ЦФ, и положительно влияет на прогноз заболевания. Однако этот метод имеет серьезные ограничения из-за высокой летальности (до 10%) и не может применяться у больных с выраженными или необратимыми органными поражениями. Использование аутоТГСК рекомендовано в отдельных случаях по тщательно проверенным показаниям [107]. Наиболее перспективными для аутоТГСК являются больные с диффузной формой ССД быстро прогрессирующего течения с факторами неблагоприятного прогноза в первые 4–5 лет болезни. Учитывая высокий риск осложнений и смерти у пациентов с ССД на фоне аутоТГСК, важен правильный отбор кандидатов для такого лечения и определение интенсивности режимов кондиционирования, токсичность которых зависит от исходной тяжести поражения внутренних органов, стадии и активности заболевания. При проведении аутоТГСК остается еще много открытых вопросов: оптимизация терапевтического протокола, отсутствие биомаркеров для отбора пациентов и необходимость иммуносупрессивной терапии после аутоТГСК и др. [108]. В перспективе работа специализированных центров, имеющих большой опыт трансплантации стволовых клеток, и тесное взаимодействие между

различными специалистами на всех этапах курации больного будут способствовать уменьшению риска смерти, связанной с лечением, и значительному улучшению исходов терапии ССД [109].

8.4. Новые возможности терапии

Возможности общей иммуносупрессивной терапии ИЗЛ–ССД ограничены, поэтому в настоящее время активно изучаются новые подходы, которые потенциально могут влиять на фундаментальные процессы, лежащие в основе болезни, в частности тормозить активность ключевых клеток или внутриклеточных путей, участвующих в процессах воспаления и фиброзообразования. Полагают, что медиаторы воспаления, клеточной активации, активации фибробластов, сосудистого ремоделирования могут быть потенциальными мишенями, воздействие на которые приведет к подавлению патологических процессов при ССД в целом и при ИЗЛ в частности. На разных этапах клинических испытаний находится большое число генно-инженерных биологических и синтетических таргетных препаратов с разными механизмами действия [110]. Некоторые из них уже применяются в клинической практике, например РТМ, тоцилизумаб (ТЦЗ) и абатацепт, хотя ни один из них пока не зарегистрирован для лечения ССД или других ИВРЗ.

РТМ – моноклональные антитела к рецептору В-лимфоцитов CD19. Изучение иммунологических нарушений при ССД показало важную роль В-лимфоцитов в развитии фиброзирующих процессов в коже и внутренних органах. Эти данные послужили основой гипотезы о потенциальном терапевтическом эффекте деплеции В-клеток при ССД. Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне лечения РТМ наблюдались общее улучшение состояния, уменьшение кожного синдрома, купирование суставного и/или мышечного воспаления и торможение прогрессирования фиброза внутренних органов, улучшение или стабилизация легочной функции при хорошем соотношении риск/польза [111–113].

При сравнении эффективности РТМ и ЦФ у пациентов с ИЗЛ–ССД, не получавших иммуносупрессивной терапии, но находившихся на лечении преднизолоном в дозе <10 мг/сут, было показано преимущество РТМ [114]. Через 6 мес терапии РТМ происходило статистически значимое увеличение ФЖЕЛ, в то время как при использовании ЦФ такого эффекта не наблюдалось. При этом больных с улучшением ФЖЕЛ >10% в группе РТМ было в 4 раза больше, чем в группе ЦФ: 8/30 (26,7%) против 2/30 (6,7%) соответственно ($p=0,038$). Одновременно статистически значимое улучшение на фоне лечения РТМ зафиксировано при оценке теста 6-минутной ходьбы, кожного счета и

индекса тяжести. Переносимость РТМ была лучше, а число всех НЯ, кроме инфузионных, — меньше по сравнению с ЦФ. Наш опыт также показал, что через год лечения РТМ функция легких (ФЖЕЛ) не снижалась, как это наблюдается при естественном течении ИЗЛ—ССД, а улучшалась или стабилизировалась (т. е. не выходила за пределы минимальных клинически значимых изменений) у большинства пациентов, а нарастание ФЖЕЛ >5% отмечалось у 57,7% больных [115]. В этом открытом проспективном исследовании (n=71) было показано статистически значимо более выраженное увеличение средней ФЖЕЛ у больных, получавших РТМ, по сравнению с пациентами, у которых использовали традиционные методы терапии (малые дозы ГК и иммуносупрессанты). Не исключено, что при увеличении длительности лечения РТМ результаты могут быть еще лучше. Об этом свидетельствуют данные D. Daoussis и соавт. [112], которые установили, что на фоне лечения РТМ в среднем в течение 4 лет ФЖЕЛ продолжала медленно нарастать, тогда как в группе сравнения (традиционная терапия) этот показатель снижался.

В настоящее время проводится РКИ RESITAL, в котором сравниваются эффективность и переносимость РТМ и ЦФ у пациентов с ИЗЛ, ассоциированными с разными системными ревматическими заболеваниями [116]. Цель этого исследования — подтвердить более высокую эффективность внутривенного (в/в) введения РТМ по сравнению со стандартной терапией ЦФ в/в, а также сопоставить профиль безопасности РТМ и ЦФ. Кроме того, важными задачами являются оценка возможных экономических преимуществ РТМ по сравнению со стандартной терапией, а также изучение биомаркеров фиброза для определения тяжести ИЗЛ, прогноза и ответа на терапию.

В 2016–2017 гг. большая группа экспертов рассмотрела различные алгоритмы лечения ИЗЛ—ССД и пришла к заключению, что ММФ, ЦФ (в/в) и РТМ должны использоваться в качестве индукционной терапии первой, второй и третьей линий соответственно, а ММФ, АЗА и ЦФ (в/в или в таблетках) — в качестве поддерживающей терапии первой, второй и третьей линий соответственно [91].

ТЦЗ — моноклональное антитело к рецептору интерлейкина 6 (ИЛ6), которое успешно применяется для лечения РА и других аутоиммунных заболеваний. ИЛ6 — плейотропный цитокин, играет существенную роль в гемопоэзе, воспалении и сохранении иммунного гомеостаза. Он участвует в регуляции роста и дифференциации В-клеток до секретирующих иммуноглобулины плазматических клеток и трансформации Т-клеток в Th17-фенотип, а также фибробластов в миофибробласты [117]. Первый опыт применения ТЦЗ у отдельных больных ССД и в сериях случаев показал его эффективность при реф-

рактерных формах артрита, перекрестных формах ССД с РА, ПМ и васкулитами [118, 119]. Эффективность и переносимость ТЦЗ у больных с диффузной формой ССД в ранней стадии была изучена в двух клинических испытаниях, в которых первичной точкой оценки эффективности было улучшение кожного счета. В РКИ FaSScinate было продемонстрировано, что прием ТЦЗ на протяжении 48 нед приводил к клинически значимому уменьшению кожного счета (хотя и статистически незначимому по сравнению с группой плацебо), в этой группе было значимо меньше больных со снижением ФЖЕЛ >10% за период наблюдения, чем в группе плацебо [120]. В группе плацебо снижение ФЖЕЛ составило 0,19 л (что близко к годовой потере этого показателя при ИЛФ), в то время как у получающих ТЦЗ функция легких оставалась стабильной [121]. Показаны относительная безопасность и хорошая переносимость препарата при ССД после 6–12 мес лечения, хотя частота серьезных инфекций была статистически значимо выше, чем в группе плацебо. Это РКИ было продолжено в открытой фазе, в которой все больные с 48-й по 96-ю неделю получали ТЦЗ. В совокупности с результатами первых 48 нед двойного слепого лечения итоги открытой фазы подтвердили определенное позитивное влияние ТЦЗ на проявления фиброза кожи и легких и физическую функцию у пациентов с ССД, в то же время отмечен повышенный риск развития серьезных инфекций [122]. Полагают, что в ранней стадии заболевания эффективность ТЦЗ может быть большей [123]. В целом имеющиеся результаты позволяют рассматривать ТЦЗ как перспективный препарат для лечения ССД. В настоящее время проводится III фаза двухгодичного РКИ, посвященного применению ТЦЗ при ССД (ClinicalTrials.gov identifier NCT02453256). Ожидается, что в нем будут получены доказательства эффективности ТЦЗ, необходимые для использования его в терапии ССД.

В последние годы значительный прогресс в понимании патогенеза ССД способствовал созданию и изучению большого числа новых таргетных препаратов, направленных как на подавление иммунного воспаления, так и на процессы избыточного фиброобразования [124].

8.5. Антифиброзные препараты

В основе патогенетических нарушений и клинических проявлений ССД наряду с изменениями в микроциркуляторном русле и развитием системного иммунного воспаления лежит фиброзирующий процесс в коже и внутренних органах. Именно фиброзирование, т. е. избыточный синтез коллагена и других внеклеточных матричных белков в соединительной ткани различных органов, является основным прогрессирующим процессом, который приводит к ухудшению функ-

ции пораженных органов. Новые пути воздействия на фиброз связаны с предупреждением избыточного синтеза белков экстрацеллюлярного матрикса на геномном уровне, коррекцией нарушений эпигенома, а также подавлением активности профиброзных ростовых факторов посредством блокады их рецепторов на поверхности фибробластов – рецепторов TGF β , фактора роста фибробластов (FGFR), эндотелия сосудов (VEGFR), фактора роста тромбоцитов (PDGFR), колониестимулирующего фактора (CSF1R) и др. Полагают, что блокада этих рецепторов будет способствовать подавлению патологических процессов при ИЗЛ. Изучение патогенетических путей фиброгенеза привело к открытию ряда малых молекул, ингибирующих ростовые факторы и эффективно подавляющих легочный фиброз. Одна из этих молекул – *нинтеданиб* – является внутриклеточным ингибитором рецепторов тирозинкиназ, в том числе, PDGFR α и PDGFR β , FGFR1–3, VEGFR1–3 и CSF1R, а также нерепторных тирозинкиназ семейства Src. Нинтеданиб блокирует киназную активность, занимая внутриклеточный карман для связывания АТФ [125–127] и таким образом влияет на общие патогенетические черты ИЗЛ – эндогенную и цитокининдуцированную активацию фибробластов, аккумуляцию миофибробластов и отложение компонентов экстрацеллюлярного матрикса в соединительной ткани легких. В экспериментах на доклинических моделях ССД (модели блеомицинового фиброза, реакции «трансплантат против хозяина», а также толстокожих мышей Tsk-1 и трансгенных мышей Fra-2) нинтеданиб оказывал не только стойкое антифиброзное, но и тормозящее влияние на воспаление и сосудистое ремоделирование [125–130].

Имеющиеся данные послужили основанием для проведения РКИ SENSICIS, целью которого была оценка эффективности и переносимости нинтеданиба у больных с прогрессирующим ИЗЛ–ССД. В этом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы, продолжавшемся 52 нед, участвовали 576 пациентов из 32 стран [131]. Допускалась стабильная фоновая терапия (≥ 6 мес) ГК в низких дозах (≤ 10 мг/сут) и ММФ, который продолжали принимать 48,4% пациентов. Равное число больных (по 288) получало нинтеданиб и плацебо. Нинтеданиб назначали по 150 мг 2 раза в сутки. В результате в группе плацебо продолжалось снижение ФЖЕЛ в течение года (на $93,3 \pm 13,5$ мл/год), а в группе нинтеданиба снижение ФЖЕЛ было менее выраженным (на $52,4 \pm 13,8$ мл/год). Различие между группами составило 41,0 (2,9–79,0 мл/год) и было статистически значимым ($p=0,04$). Таким образом, снижение ФЖЕЛ у больных, принимавших нинтеданиб, оказалось статистически значимо меньшим, чем в группе плацебо, и это служит подтверждением того, что препарат подавляет

прогрессирование ИЗЛ–ССД. Интересно, что степень снижения ФЖЕЛ как в группе плацебо, так и в группе нинтеданиба была различной в зависимости от приема ММФ. Самый выраженный эффект – наименьшее годовое снижение ФЖЕЛ (на 40,2 мл) – отмечен у больных, получавших одновременно ММФ и нинтеданиб. У пациентов группы плацебо, принимавших ММФ, темпы снижения ФЖЕЛ были более медленными, чем у тех, кто не получал этот препарат. Самое значительное прогрессирование (уменьшение ФЖЕЛ на 119,3 мл/год) отмечено в группе плацебо, в которой не использовался ММФ. Таким образом, общий результат лечения улучшался при одновременном приеме нинтеданиба с иммуносупрессантом ММФ. Эти данные также подтверждают позитивный эффект ММФ в отношении легочной функции. Заметного влияния нинтеданиба на другие проявления ССД (ДСЛ, кожный счет, дигитальные язвы) не получено, поэтому данное исследование не позволяет расценивать его как болезнь-модифицирующий препарат.

Профиль НЯ и переносимость нинтеданиба в исследовании SENCISIS были такими же, как в других РКИ с участием больных ИЛФ. Желудочно-кишечные проявления (диарея легкой или средней степени тяжести, тошнота, рвота) являются наиболее распространенными неблагоприятными событиями. Реже встречаются повышение уровня трансаминаз, запор, снижение массы тела. Приверженность пациентов лечению была высокой. Учащения кашля, инфекций верхних дыхательных путей, в частности назофарингита и бронхита, не отмечено. Прекратили терапию из-за побочных эффектов (в основном из-за диареи) 16% больных основной группы. Серьезные побочные эффекты в основной группе зарегистрированы у 24% пациентов с ССД, в группе плацебо – у 21,5%. Таким образом, способность нинтеданиба сдерживать прогрессирование ИЗЛ–ССД и относительно неплохая переносимость позволяют рекомендовать его для использования у таких пациентов.

В 2019 г. нинтеданиб был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения ИЗЛ, ассоциированных с ССД, его назначают больным ИП с признаками фиброза по данным КТВР. Место нинтеданиба в лечении ССД окончательно не определено. На основании данных литературы российскими экспертами был предложен алгоритм назначения препарата (рис. 19): нинтеданиб показан наиболее тяжелым больным с ИП, верифицированной при КТВР, с клиническими проявлениями (одышка, кашель) и рестриктивными изменениями (ФЖЕЛ $\leq 70\%$ и/или ДСЛ $\leq 60\%$) на момент диагностики [132].

При отсутствии ИЗЛ, рестриктивных нарушений, при клинически стабильном состоянии рекомендуется наблюдение с оценкой кли-

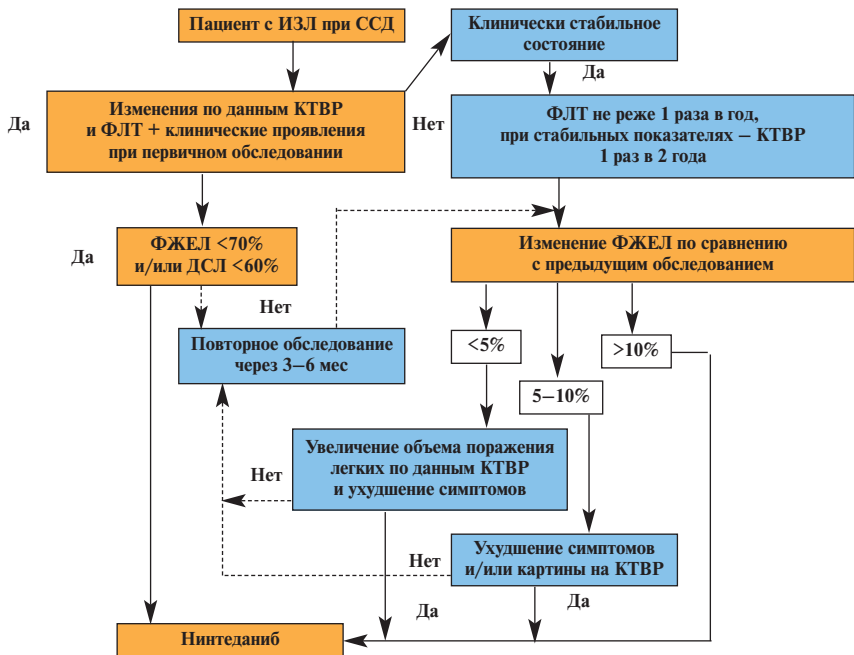


Рис. 19. Алгоритм назначения нинтеданиба при ИЗЛ, ассоциированных с ССД [132]

нических симптомов и обследованием каждые 3–6 мес. При отрицательной динамике показателей ФЛТ для решения вопроса о назначении нинтеданиба целесообразно оценивать также динамику клинических проявлений и/или КТВР-картины. Если доминирующим клиническим признаком является прогрессирующее ИЗЛ с превалированием процессов фиброобразования (по типу ОИП), нинтеданиб может быть назначен независимо от давности и тяжести заболевания. Лечение проводится длительно (в течение года и более) с обязательным контролем показателей ФЛТ. При необходимости возможно сочетание нинтеданиба с иммуносупрессантами, в частности с ММФ.

Новые показания для применения нинтеданиба активно изучаются у больных с прогрессирующим ИПЛ разной этиологии – при системных ревматических заболеваниях, хроническом гиперчувствительном пневмоните, индуцированных факторами окружающей среды пневмонитах и др. В недавно закончившемся исследовании INBUILD представлены новые доказательства замедления прогрессирования ИЗЛ различной этиологии у пациентов, получавших нинтеданиб [78]. В это многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ

было включено 663 пациента с прогрессирующими формами ИЗЛ (но не ИЛФ). Первичной конечной точкой было снижение ФЖЕЛ (в мл/год) за 52 нед. Лечение нинтеданибом статистически значимо тормозило снижение ФЖЕЛ (мл/год) в группе больных в целом и у пациентов с фиброзным паттерном ОИП по сравнению с плацебо. Сходные позитивные результаты были получены в субпопуляции пациентов с другими (не-ОИП-подобными) фибротическими паттернами. Эффективность препарата была сопоставима во всех подгруппах пациентов независимо от диагноза и КТВР-паттерна. Не было различий по вторичным точкам оценки эффективности между подгруппами лечения в отношении качества жизни, связанного со здоровьем, оцененного с помощью опросника K-BILD (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire). У 170 участников исследования имелись ИЗЛ, ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями: РА (у 89), ССД (у 39), СмЗСТ (у 19) и другими (у 23). Прием нинтеданиба на 58% уменьшал

Таблица 4. Наиболее часто регистрируемые НЯ у пациентов с ИЗЛ при аутоиммунных заболеваниях, n (%) [78]

НЯ	Нинтеданиб (n=82)	Плацебо (n=88)
Диарея	52 (63,4)	24 (27,3)
Тошнота	22 (26,8)	10 (11,4)
Ухудшение аппетита	15 (18,3)	1 (1,1)
Рвота	14 (17,1)	6 (6,8)
Повышение уровня АЛТ	14 (17,1)	3 (3,4)
Бронхит	13 (15,9)	13 (14,8)
Повышение уровня АСТ	11 (13,4)	4 (4,5)
Назофарингит	10 (12,2)	13 (14,8)
Запор	10 (12,2)	5 (5,7)
Боль в верхних отдела живота	10 (12,2)	2 (2,3)
Снижение массы тела	10 (12,2)	1 (1,1)
Инфекции мочевыводящих путей	9 (11,0)	2 (2,3)
Одышка	6 (7,3)	10 (11,4)

Примечание. Представлено количество пациентов, у которых отмечено ≥ 1 подобное НЯ, о котором сообщалось во время курса лечения длительностью 52 нед, а также в период наблюдения в течение 28 сут после последнего приема препарата для пациентов, прекративших прием до 52 нед. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартат-аминотрансфераза.

скорость снижения ФЖЕЛ за год при сопоставлении с плацебо. По сравнению с предыдущими исследованиями нинтеданиба каких-либо новых данных о его безопасности не получено.

Спектр НЯ у пациентов, принимавших нинтеданиб, был сходным с ранее описанным у пациентов с ИЛФ. Профиль НЯ у больных с аутоиммунными ИЗЛ в исследовании INBUILD приведен в табл. 4 [78].

Позитивные результаты РКИ послужили основанием для регистрации в 2020 г. нинтеданиба в России не только для лечения ИЛФ и ССД, но и других хронических фиброзирующих ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом, в том числе при ИВРЗ.

В настоящее время продолжают исследования, посвященные воздействию на ключевой цитокин в процессах фиброобразования (TGF β) и изучению его эффектов при ССД. Блокирование TGF β на моделях фиброза приводит к предупреждению его развития или уменьшению. Проходит испытание II фазы препарат абитузумаб (Abituzumab, анти-интегрин α V β 6), который тормозит связывание TGF β с α V-гетеродимерами, предупреждая активацию TGF β [133]. Мишенью препарата P144 является изоформа TGF β 1 [134], а фрезолимумаба (Fresolimumab, GC1008) – все три изоформы: TGF β 1, TGF β 2 и TGF β 3 [135]. К препаратам, участвующим в блокаде TGF β -стимулированного синтеза коллагена, относится пирфенидон – малая молекула, которая снижает уровень TGF β 1 и ингибирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, уменьшает воспаление путем ингибирования синтеза транслокации рецептора TNF α и ИЛ1 β и других факторов воспаления. Пирфенидон подавляет образование гидроксильных свободных радикалов и оказывает прямое или косвенное действие на коллаген I, PDGF, ИЛ6, ИЛ13, ИЛ12, фибронектин, HSP47 и ICAM1. Пирфенидон зарегистрирован в России для лечения ИЛФ, его способность замедлять прогрессирование фиброза легких доказана в трех высококачественных РКИ. Он рекомендован при легком и умеренно выраженном ИЛФ. Описаны случаи применения пирфенидона при ССД с противоречивыми результатами. Переносимость и безопасность пирфенидона при ИЗЛ–ССД изучалась в 16-недельном открытом рандомизированном исследовании LOTUSS [136]. Часть пациентов (63%) одновременно получала ММФ. Общая частота НЯ была высокой – 97%, из них связанных с лечением – 68%, однако отменен препарат был только в 9,5% случаев. Были получены статистически значимые различия в улучшении кожного счета, ФЖЕЛ и ДСЛ у больных, одновременно принимавших пирфенидон и ММФ, по сравнению с больными, получавшими монотерапию пирфенидоном. В настоящее время пирфенидон в сочетании с ММФ испытывается в новом РКИ – SLS III (NCT03221257, ClinicalTrials.gov), набор

пациентов в которое закончится 2021 г. Пирфенидон пока не зарегистрирован в России для лечения ССД.

8.6. Трансплантация легких

При неэффективности всех методов терапии, неуклонном прогрессировании легочного фиброза и развитии дыхательной недостаточности показана трансплантация легких при отсутствии выраженной патологии других внутренних органов [137]. Этот пока малоизвестный метод остается последним шансом для больных с терминальной стадией заболевания. Постоянно накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что выживаемость у пациентов с ИЗЛ–ССД не отличается от таковой у пациентов с ИЗЛ другой этиологии [138, 139]. К специфическим факторам, ассоциированным с повышенным риском посттрансплантационной смертности при ИЗЛ–ССД, относят более пожилой возраст и увеличенный индекс массы тела [140, 141]. Полагают, что при ССД выраженная дисфункция пищевода и тяжелый желудочно-пищеводный рефлюкс ухудшают исходы трансплантации легких. В то же время установлено, что у больных ИЗЛ–ССД тяжесть пищеводной дисфункции, определенная по морфометрическим или манометрическим критериям, не ассоциируется со снижением выживаемости после трансплантации легких. Острая реакция отторжения и инфекции были наиболее частыми осложнениями. Функциональные тесты легких, как правило, сохранялись стабильными после трансплантации. Медиана выживаемости составила 2,4 (0,7–3,7) года. Не найдено различий в выживаемости у пациентов с ИЗЛ–ССД и пациентов, у которых трансплантация легких была связана с другими причинами [142].

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие ИП при ССД ухудшает прогноз. ИЗЛ у больных ССД встречаются часто (>80%), но тяжелое, прогрессирующее поражение возникает только в 8–10% случаев. Интерстициальные изменения в легких развиваются рано, в первые 3–5 лет болезни. Гистологические появления сходны с таковыми при идиопатических ИЗЛ. Основным инструментом для скрининга и диагностики ИЗЛ, ассоциированных с ССД, является КТВР. Количественные (распространенность) и качественные («матовое стекло», тракционные бронхоэктазы, «сотовое легкое») параметры КТВР влияют на выбор терапии. По данным ФЛТ у большинства больных длительно регистрируется относительно сохранная и стабильная ФЖЕЛ, но рано и стойко снижается ДСЛ. Показатели ФЛТ при первом осмотре имеют прогностическое значение.

При выборе оптимальной терапии ССД с поражением легких необходимо учитывать общую активность (выраженность воспаления и фиброзирование) и тяжесть заболевания, темпы прогрессирования болезни в целом и ведущей патологии – ИП – в частности. У пациентов с ССД и тяжелой или прогрессирующей ИП следует рассматривать лечение ММФ, ЦФ или нинтеданибом либо, при необходимости, нинтеданибом в комбинации с ММФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Manetti M, Maticucci-Cerinic M. The new frontier in systemic sclerosis: from epigenetics to new treatments. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Oct;54(10):1757-8. doi: 10.1093/rheumatology/kev264. Epub 2015 Jul 30.
2. Bossini-Castillo L, Lopez-Isac E, Mayes MD, Martin J. Genetics of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*. 2015 Sep;37(5):443-51. doi: 10.1007/s00281-015-0499-z. Epub 2015 Jun 2.
3. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с.
4. Elhai M, Meune C, Avouac J, et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jun;51(6):1017-26. doi: 10.1093/rheumatology/ker269. Epub 2011 Sep 7.
5. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2246-55. doi: 10.1002/art.11073.
6. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940-4. doi: 10.1136/ard.2006.066068.
7. Nyhtyanova SI, Schreiber BE, Ong VN, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jun;66(6):1625-35. doi: 10.1002/art.38390.
8. Volkman ER, Tashkin DP, Sim M, et al. groups SIAIS. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan;78(1):122-130. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213708. Epub 2018 Nov 8.
9. Nichtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, et al. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM*. 2010 Feb;103(2):109-15. doi: 10.1093/qjmed/hcp174. Epub 2009 Dec 4.
10. Sverzellati N, Lynch DA, Hansell DM, et al. American Thoracic Society–European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: Advances in Knowledge since 2002. *Radiographics*. Nov–Dec 2015;35(7):1849-71. doi: 10.1148/rg.2015140334.
11. Nathan N, Corvol H, Amselem S, Clement A. Biomarkers in Interstitial lung diseases. *Paediatr Respir Rev*. 2015 Sep;16(4):219-24. doi: 10.1016/j.prrv.2015.05.002. Epub 2015 May 12.
12. Hunzelmann N, Brinckmann J. What are the milestones in the pathogenesis of systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 Suppl: i52–i56. doi: 10.1136/ard.2009.1171191–4.
13. Gasser SW, Hardie WD, Hagood JS. Pathogenesis of interstitial disease in children and adult. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2010 Mar;23(1):9-14. doi: 10.1089/ped.2010.0004.
14. Clement A, Eber E. Interstitial lung diseases in infants and children. *Eur Respir J*. 2008 Mar;31(3):658-66. doi: 10.1183/09031936.00004707.
15. Hoffmann-Vold AM, Weigt SS, Saggat R, et al. Endotype-phenotyping may predict a treatment response in progressive fibrosing interstitial lung disease. *EBioMedicine*. 2019 Dec;50: 379-386. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.10.050.
16. Richeldi L, Varone F, Bergna M, et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. *Eur Respir Rev*. 2018 Dec 21; 27(150):180074. doi: 10.1183/16000617.0074-2018. Print 2018 Dec 31.
17. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J*. 2018 May 17;51(5):1800692. doi: 10.1183/13993003.00692-2018. Print 2018 May.
18. Cottin V, Wollin L, Fischer A, et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev*. 2019 Feb 27;28(151):180100. doi: 10.1183/16000617.0100-2018. Print 2019 Mar 31.

19. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res*. 2019 Jan 18;20(1):13. doi: 10.1186/s12931-019-0980-7.
20. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15;188(6):733-48. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
21. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
22. Travis WD, Hunninghake G, King TEJ, Lynch DA, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 15;177(12):1338-47. doi: 10.1164/rccm.200611-1685OC. Epub 2008 Apr 3.
23. Todd NW, Marciniak ET, Sachdeva A, et al. Organizing pneumonia/non-specific interstitial pneumonia overlap is associated with unfavorable lung disease progression. *Respir Med*. 2015 Nov;109(11):1460-8. doi: 10.1016/j.rmed.2015.09.015. Epub 2015 Oct 9.
24. Bours D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jun 15;165(12):1581-6. doi: 10.1164/rccm.2106012.
25. Park JH, Kim DS, Park I, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 1;175(7):705-11. doi: 10.1164/rccm.200607-912OC. Epub 2007 Jan 11.
26. Baha A, Yildirim F, Köktürk N, et al. Cryptogenic and Secondary Organizing Pneumonia: Clinical Presentation, Radiological and Laboratory Findings, Treatment, and Prognosis in 56 Cases. *Turk Thorac J*. 2018 Sep 13;19(4):201-208. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2018.18008.
27. Adegunsoye A, Oldham JM, Bellam SK, et al. Computed Tomography Honeycombing Identifies a Progressive Fibrotic Phenotype with Increased Mortality across Diverse Interstitial Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2019 May;16(5):580-588. doi: 10.1513/AnnalsATS.201807-443OC.
28. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1994 Sep;37(9):1283-9. doi: 10.1002/art.1780370903.
29. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2020 Sep 28;annrheumdis-2020-217455. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217455. Online ahead of print.
30. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeon CP, et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):208-19. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.010. Epub 2014 May 14.
31. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: An ACR-EULAR collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737-47. doi: 10.1002/art.38098. Epub 2013 Oct 3.
32. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86-99.
33. Bankier AA, O'Donnell CR, Boiselle PM. Quality initiatives. Respiratory instructions for CT examinations of the lungs: a hands-on guide. *Radiographics*. Jul-Aug 2008;28(4):919-31. doi: 10.1148/rg.284085035.
34. Remy-Jardin M, Campistron P, Amara A, et al. Usefulness of coronal reformations in the diagnostic evaluation of infiltrative lung disease. *J Comput Assist Tomogr*. Mar 2003;27(2):266-73. doi: 10.1097/00004728-200303000-00028.
35. Johkoh T, Sakai F, Noma S, et al. Honeycombing on CT; its definition, pathologic correla-

- tion, and future direction of its diagnosis. *Eur J Radiol.* 2014 Jan;83(1):27-31. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.05.012. Epub 2013 Jun 24.
36. Bankier AA, Tack D. Dose reduction strategies for thoracic multidetector computed tomography: background, current issues, and recommendations. *J Thorac Imaging.* 2010 Nov;25(4):278-88. doi: 10.1097/RTI.0b013e3181eebc49.
 37. Pontana F, Billard AS, Duhamel A, et al. Effect of iterative reconstruction on the detection of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: clinical experience in 55 patients. *Radiology.* 2016 Apr;279(1):297-305. doi: 10.1148/radiol.2015150849. Epub 2015 Nov 18.
 38. Hansell DM. Thin-section CT of the lungs: the Hinterland of normal. *Radiology.* 2010 Sep;256(3):695-711. doi: 10.1148/radiol.10092307.
 39. Kim M, Lee SM, Song JW, et al. Added value of prone CT in the assessment of honeycombing and classification of usual interstitial pneumonia pattern. *Eur J Radiol.* 2017 Jun;91:66-70. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.03.018. Epub 2017 Mar 30.
 40. Tokura S, Okuma T, Akira M, et al. Utility of expiratory thin-section CT for fibrotic interstitial pneumonia. *Acta Radiol.* 2014 Nov;55(9):1050-5. doi: 10.1177/0284185113512300. Epub 2013 Nov 19.
 41. Gotway MB, Lee ES, Reddy GP, et al. Low-dose, dynamic, expiratory thin-section CT of the lungs using a spiral CT scanner. *J Thorac Imaging.* 2000 Jul;15(3):168-72. doi: 10.1097/00005382-200007000-00003.
 42. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis.* 1993 Oct;148(4 Pt 1):1076-82. doi: 10.1164/ajrccm/148.4_Pt_1.1076.
 43. Lynch DA, Godwin JD, Safran S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Aug 15;172(4):488-93. doi: 10.1164/rccm.200412-1756OC. Epub 2005 May 13.
 44. Shin KM, Lee KS, Chung MP, et al. Prognostic determinants among clinical, thin-section CT, and histopathologic findings for fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: tertiary hospital study. *Radiology.* 2008 Oct;249(1):328-37. doi: 10.1148/radiol.2483071378. Epub 2008 Aug 5.
 45. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008 Mar;246(3):697-722. doi: 10.1148/radiol.2462070712. Epub 2008 Jan 14.
 46. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology.* 2013 Mar;266(3):936-44. doi: 10.1148/radiol.12112516. Epub 2012 Dec 6.
 47. Jacob J, Hansell DM. HRCT of fibrosing lung disease. *Respirology.* 2015 Aug;20(6):859-72. doi: 10.1111/resp.12531. Epub 2015 Apr 21.
 48. Staats P, Kligerman S, Todd N, et al. A comparative study of honeycombing on high resolution computed tomography with histologic lung remodeling in explants with usual interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract.* 2015 Jan;211(1):55-61. doi: 10.1016/j.prp.2014.08.013. Epub 2014 Oct 22.
 49. Edey AJ, Devaraj AA, Barker RP, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur Radiol.* 2011 Aug;21(8):1586-93. doi: 10.1007/s00330-011-2098-2. Epub 2011 Mar 6.
 50. Picucchi S, Tomassetti S, Ravaglia C, et al. From «traction bronchiectasis» to honeycombing in idiopathic pulmonary fibrosis: a spectrum of bronchiolar remodeling also in radiology? *BMC Pulm Med.* 2016 May 23;16(1):87. doi: 10.1186/s12890-016-0245-x.
 51. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, et al. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology.* 1993 Dec;189(3):693-8. doi: 10.1148/radiology.189.3.8234692.

52. Souza CA, Müller NL, Lee KS, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Apr; 186(4):995-9. doi: 10.2214/AJR.04.1663.
53. Kim TS, Han J, Chung MP, et al. Disseminated dendriform pulmonary ossification associated with usual interstitial pneumonia: incidence and thin-section CT-pathologic correlation. *Eur Radiol.* 2005 Aug;15(8):1581-5. doi: 10.1007/s00330-005-2671-7. Epub 2005 Apr 23.
54. Egashira R, Jacob J, Kokosi MA, et al. Diffuse pulmonary ossification in fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and associations. *Radiology.* 2017 Jul;284(1):255-263. doi: 10.1148/radiol.2017152419. Epub 2017 Feb 9.
55. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J.* 2012 Aug;40(2):377-85. doi: 10.1183/09031936.00165111. Epub 2012 Mar 22.
56. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Feb 15;177(4):433-9. doi: 10.1164/rccm.200611-1696OC. Epub 2007 Nov 1.
57. Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, et al. Thoracic manifestations of collagen vascular diseases. *Radiographics.* Jan-Feb 2012;32(1):33-50. doi: 10.1148/rg.321105058.
58. Nagai S, Handa T, Tabuena R, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: a real clinical entity? *Clin Chest Med.* 2004 Dec;25(4):705-15, vi. doi: 10.1016/j.ccm.2004.04.009.
59. Egashira R, Kondo T, Hirai T, et al. CT findings of thoracic manifestations of primary Sjogren syndrome: radiologic/pathologic correlation. *Radiographics.* Nov-Dec 2013;33(7):1933-49. doi: 10.1148/rg.337125107.
60. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jul 15;192(2):e3-19. doi: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
61. Wells AU, Margaritopoulos GA, Antoniou KM, Denton C. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014 Apr;35(2):213-21. doi: 10.1055/s-0034-1371541. Epub 2014 Mar 25.
62. Гриппи МА, редактор. Патофизиология легких. Москва: БИНОМ; 2005. С. 58-78.
63. Schoenfeld SR, Castellino FV. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015 May;41(2):237-48. doi: 10.1016/j.rdc.2014.12.005.
64. Showalter K, Hoffmann A, Rouleau G, et al. Performance of Forced Vital Capacity and Lung Diffusion Cutpoints for Associated Radiographic Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2018 Nov;45(11):1572-1576. doi: 10.3899/jrheum.171362. Epub 2018 Oct 1.
65. Теплова ЛВ, Ананьева ЛП, Лесняк ВН и др. Системная склеродермия с интерстициальным поражением легких: сравнительная клиническая характеристика с больными без поражения легких. Научно-практическая ревматология. 2010;48(3):41-47.
66. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000 Nov;43(11):2437-44. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U.
67. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest.* 2009 Nov;136(5):1333-1340. doi: 10.1378/chest.09-0108.
68. Nakamura Y, Chida K, Suda T, et al. Nonspecific interstitial pneumonia in collagen vascular diseases: comparison of the clinical characteristics and prognostic significance with usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003 Oct;20(3):235-41.

69. Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, Hansell DM. Serial CT in fibrosing alveolitis: prognostic significance of the initial pattern. *AJR Am J Roentgenol.* 1993 Dec;161(6):1159-65. doi: 10.2214/ajr.161.6.8249719.
70. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.
71. Asano Y, Sato S. Vasculopathy in scleroderma. *Semin Immunopathol.* 2015 Sep;37(5):489-500. doi: 10.1007/s00281-015-0505-5. Epub 2015 Jul 8.
72. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003 Feb;48(2):516-22. doi: 10.1002/art.10775.
73. Man A, Davidyock T, Ferguson LT, et al. Changes in forced vital capacity over time in systemic sclerosis: application of group-based trajectory modelling. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Aug;54(8):1464-71. doi: 10.1093/rheumatology/kev016. Epub 2015 Mar 17.
74. Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: Analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):3078-85. doi: 10.1002/art.30467.
75. Tyndall A, Gratwohl AD. Adult stem cell transplantation in autoimmune disease. *Curr Opin Hematol.* 2009 Jul;16(4):285-91. doi: 10.1097/MOH.0b013e32832a2ac3.
76. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Aug;69(8):1670-1678. doi: 10.1002/art.40130.
77. Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res Ther.* 2015 Dec 23;17:372. doi: 10.1186/s13075-015-0872-2.
78. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019 Oct 31;381(18):1718-1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681. Epub 2019 Sep 29.
79. Gilson M, Zerkak D, Wipff J, et al. Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: prospective study of 105 cases. *Eur Respir J.* 2010 Jan;35(1):112-7. doi: 10.1183/09031936.00060209. Epub 2009 Jun 18.
80. 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.
81. Hoffmann-Vold AM, Aaløkken TM, Lund MB, et al. Predictive value of serial high-resolution computed tomography analyses and concurrent lung function tests in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 May;67(8):2205-12. doi: 10.1002/art.39166.
82. Cappelli S, Bellando Randone S, Camiciottoli G, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *Eur Respir Rev.* 2015 Sep;24(137):411-9. doi: 10.1183/16000617.00002915.
83. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol.* 2020;9913(2): E71-E83. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30144-4
84. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Bendstrup E, et al. The need for a holistic approach for SScILD – achievements and ambiguity in a devastating disease. *Respir Res.* 2020 Jul 23;21(1):197. doi: 10.1186/s12931-020-01459-0.
85. Moore OA, Goh N, Corte T, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Jan;52(1):155-60. doi: 10.1093/rheumatology/kes289
86. Goh N, Desai SR, Veerarahavan 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
87. Jaeger VK, Wirz EG, Allano Y, et al. Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study. *PLoS One.* 2016 Oct 5;11(10):e0163894. doi: 10.1371/journal.pone.0163894. eCollection 2016.
 88. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin.* 2019 Nov;35(11):2015-24. doi: 10.1080/03007995.2019.1647040. Epub 2019 Aug 2.
 89. Iudici M, Fasano S, Iacono D, et al. Prevalence and factors associated with glucocorticoids (GC) use in systemic sclerosis (SSc): a systematic review and meta-analysis of cohort studies and registries. *Clin Rheumatol.* 2014 Feb;33(2):153-64. doi: 10.1007/s10067-013-2422-0. Epub 2013 Nov 19.
 90. Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug;76(8):1327-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909. Epub 2016 Nov 9.
 91. Fernandez-Codina A, Walker KM, Pope JE, Scleroderma Algorithm Group. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Nov;70(11):1820-28. doi: 10.1002/art.40560. Epub 2018 Sep 17.
 92. Adler S, Huscher D, Siegert E, et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease-individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. *Arthritis Res Ther.* 2018 Jan 30;20(1):17. doi: 10.1186/s13075-018-1517-z.
 93. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006 Dec;54(12):3962-70. doi: 10.1002/art.22204.
 94. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006 Jun 22;354(25):2655-66. doi: 10.1056/NEJMoa055120.
 95. Roth MD, Tseng CH, Clements PJ, et al. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2011 Sep;63(9):2797-808. doi: 10.1002/art.30438.
 96. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest.* 2009 Nov;136(5):1333-1340. doi: 10.1378/chest.09-0108.
 97. Van den Hombergh WMT, Simons SO, Teesselink E, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis in a retrospective open-label study: influence of the extent of inflammation on pulmonary function. *Clin Rheumatol.* 2018 Oct;37(10):2715-22. doi: 10.1007/s10067-018-4171-6. Epub 2018 Jul 10.
 98. Volkman ER, Tashkin DP, Sim M, et al. Cyclophosphamide for Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Comparison of Scleroderma Lung Study I and II. *J Rheumatol.* 2019 Oct;46(10):1316-25. doi: 10.3899/jrheum.180441. Epub 2019 Feb 15.
 99. Dan D, Fischer R, Adler S, et al. Cyclophosphamide: as bad as its reputation? Long-term single centre experience of cyclophosphamide side effects in the treatment of systemic autoimmune diseases. *Swiss Med Wkly.* 2014 Oct 23;144:w14030. doi: 10.4414/smw.2014.14030. eCollection 2014.
 100. Omair MA, Alahmadi A, Johnson SR. Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis. A systematic review. *PLoS One.* 2015 May 1;10(5):e0124205. doi: 10.1371/journal.pone.0124205. eCollection 2015.
 101. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016 Sep;4(9):708-719.

- doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7. Epub 2016 Jul 25.
102. Pavlov-Dolijanovic S, Vujasinovic Stupar N, Zugic V, et al. Long-term effects of immunosuppressive therapy on lung function in scleroderma patients. *Clin Rheumatol*. 2018 Nov; 37(11):3043-3050. doi: 10.1007/s10067-018-4266-0. Epub 2018 Aug 24.
 103. Burt RK, Milanetti F. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: history and current status. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Nov;23(6):519-29. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834aa45f.
 104. Van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous haemopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jun 25;311(24):2490-8. doi: 10.1001/jama.2014.6368.
 105. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open label. Randomized phase 2 trial. *Lancet*. 2011 Aug 6; 378(9790):498-506. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3. Epub 2011 Jul 21.
 106. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):35-47. doi: 10.1056/nejmoa1703327.
 107. Farge D, Burt RK, Oliveire MC, et al. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Nov;52(11):1495-503. doi: 10.1038/bmt.2017.56. Epub 2017 May 22.
 108. Del Papa N, Pignataro F, Zaccara E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2018 Oct 16;9:2390. doi: 10.3389/fimmu.2018.02390. eCollection 2018.
 109. Snowden JA, Badoglio M, Labopin M, et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv*. 2017 Dec 20;1(27):2742-2755. doi: 10.1182/bloodadvances.2017010041. eCollection 2017 Dec 26.
 110. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, et al. Ongoing clinical trials and treatment options for patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Apr 1;58(4):567-579. doi: 10.1093/rheumatology/key151.
 111. Giuggioli D, Lumetti F, Colaci Met al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2015 Nov; 14(11):1072-8. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.008. Epub 2015 Jul 22.
 112. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Apr;46(5):625-631. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.003. Epub 2016 Oct 13.
 113. Jordan S, Distler JHW, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1188-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522. Epub 2014 Jan 17.
 114. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, et al. Intravenous Cyclophosphamide vs Rituximab for the Treatment of Early Diffuse Scleroderma Lung Disease: Open Label, Randomized, Controlled Trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec 1;57(12):2106-13. doi: 10.1093/rheumatology/key213.
 115. Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):265-73.
 116. Saunders P, Tspirou V, Keir GJ, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017 Jun 15;18(1):275. doi: 10.1186/s13063-017-2016-2.

117. O'Reilly S, Cant R, Ciechomska M, van Laar JM. Interleukin-6: a newtherapeutic target in systemic sclerosis? *Clin Transl Immunology*. 2013 Apr 12;2(4):e4. doi: 10.1038/cti.2013.2. eCollection 2013 Apr.
118. Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Dec;49(12):2408-12. doi: 10.1093/rheumatology/keq275. Epub 2010 Sep 5.
119. Elhai M, Meunier M, Maticci-Cerinic M, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1217-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202657. Epub 2012 Dec 19.
120. Khanna D, Denton CP, Jhreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016 Jun 25;387(10038):2630-40. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4. Epub 2016 May 5.
121. Khanna D, Lin CJF, Kuwana M, et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab for the treatment of systemic sclerosis: results from a phase 3 randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70 (suppl 10):898.
122. Khanna D, Denton CP, Lin CJF, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):212-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211682. Epub 2017 Oct 24.
123. Zacay G, Levy Y. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with tocilizumab: Case series and review of the literature. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Aug;32(4): 563-71. doi: 10.1016/j.berh.2019.01.011. Epub 2019 Feb 21.
124. Sierra-Sepulveda A, Esquinca-Gonzalez A, Benavides-Suarez SA, et al. Systemic Sclerosis Pathogenesis and Emerging Therapies,beyond the Fibroblast. *Biomed Res Int*. 2019 Jan 23;2019:4569826. doi: 10.1155/2019/4569826. eCollection 2019.
125. Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014 May;349(2):209-20. doi: 10.1124/jpet.113.208223. Epub 2014 Feb 20.
126. Wollin L, Wex E, Pautsch A, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015 May;45(5):1434-45. doi: 10.1183/09031936.00174914. Epub 2015 Mar 5.
127. Tandon K, Herrmann FE, Ayaub E, et al. Nintedanib attenuates the polarization of profibrotic macrophages through the inhibition of tyrosine phosphorylation on CSF1 receptor. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:A2397.
128. Huang J, Beyer C, Palumbo-Zerr K, et al. Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):883-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207109. Epub 2015 Apr 9.
129. Huang J, Maier C, Zhang Y, et al. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1941-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210823. Epub 2017 Aug 16.
130. Wollin L, Ostermann A, Williams C. Nintedanib inhibits pro-fibrotic mediators from T cells with relevance to connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2017;50:Suppl. 61:PA903.
131. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076. Epub 2019 May 20.
132. Авдеев СН, Ананьева ЛП, Жилиев ЕВ и др. Резолюция Совета экспертов, посвященная теме «Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии» (14 октября 2019 г.). Современная ревматология. 2020;14(1):125-8.

133. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02745145>
134. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00574613>
135. Rice LM, Padilla CM, McLaughlin SR, et al. Fresolimumab treatment decreases biomarkers and improves clinical symptoms in systemic sclerosis patients. *J Clin Invest.* 2015 Jul 1;125(7):2795-807. doi: 10.1172/JCI77958. Epub 2015 Jun 22.
136. Khanna D. An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LOTUSS Trial. *J Rheumatol.* 2016 Sep;43(9):1672-9. doi: 10.3899/jrheum.151322. Epub 2016 Jul 1.
137. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015 Jan;34(1):1-15. doi: 10.1016/j.healun.2014.06.014. Epub 2014 Jun 26.
138. Bernstein EJ, Peterson ER, Sell JL, et al. Survival of adults with systemic sclerosis following lung transplantation: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2015 May;67(5):1314-22. doi: 10.1002/art.39021.
139. Khan IY, Singer LG, de Perrot M, et al. Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respir Med.* 2013 Dec;107(12):2081-7. doi: 10.1016/j.rmed.2013.09.015. Epub 2013 Sep 26.
140. Crespo MM, Bermudez CA, Dew MA, et al. Lung Transplant in Patients with Scleroderma Compared with Pulmonary Fibrosis. Short- and Long-Term Outcomes. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Jun;13(6):784-92. doi: 10.1513/AnnalsATS.201503-177OC.
141. Miele CH, Schwab K, Saggarr R, et al. Lung Transplant Outcomes in Systemic Sclerosis with Significant Esophageal Dysfunction. A Comprehensive Single-Center Experience. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Jun;13(6):793-802. doi: 10.1513/AnnalsATS.201512-806OC.
142. Fernandez-Codina A, Berastegui C, Pinal-Fernandez I, et al. Lung transplantation in systemic sclerosis: A single center cohort study. *Joint Bone Spine.* 2018 Jan;85(1):79-84. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.03.012. Epub 2017 Apr 11