

Диагностика и лечение интерстициального поражения легких при системной склеродермии

Ананьева Л.П.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Системная склеродермия (ССД) — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется избыточным фиброзом кожи и внутренних органов. ССД склонна к хроническому течению и прогрессированию, сопровождается ухудшением качества жизни, трудоспособности и имеет неблагоприятный прогноз.

Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) — одна из самых частых причин смерти, обусловленной ССД. В лекции рассмотрены клинические и лабораторно-инструментальные особенности ИПЛ при ССД. ИПЛ, ассоциированное с ССД, встречается у 65–80% больных и отличается большим разнообразием по степени тяжести и склонности к прогрессированию. У большинства больных фиброзирующий процесс в легких возникает в первые годы болезни, носит ограниченный характер и прогрессирует медленно. Тяжелое поражение легких с быстрым прогрессированием развивается только в 10–15% наблюдений.

Для оценки поражения легких при ССД используют функциональные легочные тесты, определение диффузионной способности легких, эхокардиографию с доплеровским анализом, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки, бронхоальвеолярный лаваж, биопсию легких с морфологическим исследованием биоптатов, а также катетеризацию правых отделов сердца. Лучший метод выявления ИПЛ — МСКТ, так как рентгенография органов грудной клетки имеет низкую чувствительность на ранних стадиях болезни.

Лечение ИПЛ проводят в соответствии с рекомендациями ACR/EULAR (2017), ведущую роль играют иммуносупрессивные препараты — циклофосфан и микофенолата мофетил. В настоящее время проходят испытания антифибротические препараты (пирфенидон, нинтеданиб).

Ключевые слова: системная склеродермия; интерстициальное поражение легких; диагностика; иммуносупрессанты.

Контакты: Лидия Петровна Ананьева; ananieva@irramn.ru

Для ссылки: Ананьева Л.П. Диагностика и лечение интерстициального поражения легких при системной склеродермии. Современная ревматология. 2018;12(2):12–21.

Diagnosis and treatment of interstitial lung disease in scleroderma systematica

Ananyeva L.P.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Scleroderma systematica (SDS) is an autoimmune connective tissue disease characterized by excessive fibrosis of the skin and viscera. SDS is prone to be chronic and progressive, is accompanied by the deterioration in quality of life and working ability and has an unfavorable prognosis. Interstitial lung disease (ILD) is one of the most common causes of death due to SDS.

The lecture deals with the clinical and laboratory instrumental features of ILD in SDS. SDS-associated ILD occurs in 65–80% of patients and is highly diverse in the degree of severity and the tendency to progression. In the majority of patients, the fibrous process in the lung occurs in the early years of the disease, is limited and progresses slowly. Severe lung damage with rapid progression develops only in 10–15% of cases. Evaluation of lung damage in SDS includes pulmonary function tests, lung diffusing capacity determination, Doppler echocardiography analysis, multispiral computed tomography (MSCT) of the chest, bronchoalveolar lavage, lung biopsy with morphological examination of its specimens, as well as right heart catheterization. The best technique for detecting ILD is MSCT, as chest radiography has a low sensitivity in the early stages of the disease. IPL is treated in accordance with the 2017 ACR/EULAR guidelines; the leading role is played by immunosuppressive drugs, such as cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. Antifibrotic drugs (pirfenidone, nintedanib) are being tested now

Keywords: scleroderma systematica; interstitial lung disease; diagnosis; immunosuppressants.

Contact: Lidia Petrovna Ananyeva; ananieva@irramn.ru

For reference: Ananyeva LP. Diagnosis and treatment of interstitial lung disease in scleroderma systematica. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):12–21.

DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-12-21

Поражения респираторного тракта при системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (СИРЗ) включают в себя широкий спектр клинических синдромов и

симптомов. К основным проявлениям собственно СИРЗ относят поражение плевры и воздухоносных путей, интерстициальные пневмонии, диффузные альвеолярные геморрагии

Л Е К Ц И И

и легочную артериальную гипертензию (ЛАГ). Течение СИРЗ нередко сопровождается осложнениями и сопутствующей легочной патологией, вторичной по отношению к основному заболеванию. Трудности курации пациентов с СИРЗ связаны с возникновением легочных инфекций, лекарственно-обусловленных легочных процессов, опухолей, а также сопутствующих заболеваний — хронической обструктивной болезни легких, эмфиземы, бронхиальной астмы и др.

Поражение легких при системной склеродермии (ССД)

ССД — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется прогрессирующим избыточным фиброзом кожи и внутренних органов, вазоспастическими реакциями (феномен Рейно) с фиброинтимальной пролиферацией микрососудов [1]. ССД склонна к хроническому течению и прогрессированию, сопровождается ухудшением качества жизни и трудоспособности и имеет неблагоприятный прогноз. У пациентов с ССД общая выживаемость с момента установления диагноза значительно ниже, чем в популяции, сопоставимой по полу и возрасту. Так, в конце XX в. выживаемость 5 лет при этом заболевании составляла 77,9%, 10 лет — 55,1% [2].

К концу прошлого столетия изменилась структура летальности, связанной с ССД. Если до 1980-х гг. ведущей причиной смерти была почечная недостаточность, вызванная острой нефропатией («склеродермическая почка», или острый ренальный криз), то в последние десятилетия лидирующую позицию занимает легочная патология — ЛАГ и *интерстициальное поражение легких (ИПЛ)*. На долю этих состояний приходится 60% смертей, непосредственно связанных с ССД [3].

Наряду с поражениями легких, причиной которых является собственно ССД, для этого заболевания характерны вторичные рестриктивные нарушения, вызванные значительным уплотнением кожи и/или слабостью дыхательных мышц, желудочно-пищеводный рефлюкс и аспирация, вторичные изменения, обусловленные поражением 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 популяции.

Диагностика поражения респираторного тракта при ССД

Выявление поражения легких при ССД требует детального обследования и включает в себя функциональные легочные тесты (ФЛТ), определение диффузионной способности легких (ДСЛ), эхокардиографию (ЭхоКГ) с доплеровским анализом, компьютерную томографию (КТ) высокого разрешения органов грудной клетки, бронхоальвеолярный лаваж, биопсию легких с морфологическим исследованием биоптатов, а также катетеризацию правых отделов сердца.

При ССД часто наблюдается поражение респираторного тракта. Так, отклонения от нормы в ФЛТ отмечаются у 40–75% больных, изменения на рентгенограммах грудной клетки — у 45–55%. В большинстве случаев (70–85%) легочные нарушения выявляются при мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки (МСКТ) [4].

Самые частые проявления поражения респираторного тракта — ИПЛ и ЛАГ, обусловленная васкулопатией сосудов легких. У части пациентов с тяжелым легочным фиброзом также отмечается повышенное давление в легочной артерии, однако легочная гипертензия (ЛГ) у них носит вторичный характер и развивается вследствие хронической гипоксии. Повышение давления в легочной артерии может быть связано и с поражением сердца, в частности с систолической и/или диастолической дисфункцией левого желудочка. В редких случаях оно вызвано хронической тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии. Указанные проявления ССД имеют разные патофизиологические механизмы, клиническую картину, прогноз и требуют разных подходов к терапии. Крайне важно своевременно (до появления клинической симптоматики дыхательной недостаточности) определить вариант легочного поражения у конкретного пациента, так как раннее назначение адекватной терапии ИПЛ и ЛАГ может улучшить прогноз заболевания [5].

Как ИПЛ, так и ЛАГ встречаются при всех клинических формах ССД, однако отмечается ассоциация ИПЛ с диффузной формой болезни, а ЛАГ — с лимитированной формой, особенно у длительно болеющих пациентов. Поражение легких у пациентов с ССД без вовлечения кожи (так называемая висцеральная форма болезни) может быть причиной ошибочного диагноза идиопатической ЛАГ или идиопатической интерстициальной пневмонии. Подобные ситуации возникают и при дебюте ССД с поражения легких, когда в клинической картине определенное время доминирует поражение легких, а симптомы СИРЗ отсутствуют или выражены незначительно и не привлекают внимания врача. Такая недооценка «системности» может наблюдаться в дебюте любого СИРЗ. Поэтому у больных с изолированным ИПЛ и/или ЛАГ, особенно женского пола и моложе 50 лет, целесообразно оценить клинические признаки, которые могут свидетельствовать о возможном СИРЗ. При сборе анамнеза важно расспросить пациента о наличии у него проявлений синдрома Рейно, кожных изменений (эритематозные или геморрагические высыпания), артралгий или артрита (припухлость суставов), утренней скованности, проксимальной мышечной слабости, дисфагии, фотостерматоза, гематологических нарушений (анемия, лейкоцитоз и/или тромбоцитопения). Больные могут жаловаться на дисфагию, связанную с гипотонией пищевода на фоне гастроэзофагеального рефлюкса. При осмотре можно обнаружить такие характерные черты ревматического заболевания, как посинение и/или побеление пальцев (феномен Рейно), отечность кисти, кожные язвочки на кончиках пальцев, мелкие отложения кальция в мягких тканях, «рука механика» (сухая, с трещинами кожа кистей), склеродактилия (уплотнение кожи пальцев рук со сгибательными контрактурами), телеангиэктазии, папулы Готтрона (гиперемия и уплотнение кожи над пястно-фаланговыми и межфаланговыми суставами кистей), участки алопеции, кожные «васкулитные» высыпания, язвы на слизистой оболочке полости рта, припухлость суставов, проксимальная мышечная слабость, эритема и/или периорбитальный отек, «сухой синдром» (ксеростомия/ксерофтальмия) и др. Эти симптомы изолированно или в сочетаниях позволяют заподозрить ССД.

Для ССД характерна циркулирующая аутоантител (аАТ) к определенным («специфичным» для болезни) ядерным аутоантигенам [6]. Частота их обнаружения достигает 95%

Л Е К Ц И И

при определении методом непрямой иммунофлюоресценции антиядерного фактора, отражающего совокупность всех антиядерных аутоантител. Специфичные для ССД аАТ появляются на самом раннем этапе, до возникновения развернутой клинической картины болезни. Важный факт — циркуляция в крови у больного индивидуального профиля аАТ (часто одного специфичного аАТ), который сохраняется на протяжении всего заболевания. Установлено, что «склеродермические» аАТ имеют значение как серологические маркеры определенных клинико-иммунологических субтипов и могут служить предикторами течения и исхода болезни. Особое значение имеют ассоциации с такими антителами, как антицентромерные антитела (АЦА), антитела к топоизомеразе I (анти-Scl-70) и РНК-полимеразе III. Эти аАТ связаны с определенными клиническими фенотипами. Так, наличие анти-Scl-70 (у 20–40% больных) указывает на диффузную форму болезни, быстропрогрессирующее течение и высокий риск тяжелого ИПЛ, а обнаружение АЦА (у 16–39% пациентов) — на лимитированную форму с длительным изолированным синдромом Рейно с отсутствием тяжелого ИПЛ и поражения почек, но с высоким риском развития ЛАГ. Клинико-иммунологические ассоциации имеют важное значение для установления клинической формы ССД на раннем этапе (диффузная или лимитированная), прогнозирования развития органной патологии (ИПЛ или ЛАГ), определения темпов прогрессирования и прогноза [7]. Важность выявления «склеродермических» аАТ для диагностики ССД подчеркивает то, что они включены в новые классификационные критерии заболевания [8].

ИПЛ при ССД

ИПЛ при ССД можно считать «прототипом» поражения паренхимы легких при всех СИРЗ, так как при этом заболевании наблюдаются все основные закономерности поражения легких в контексте системного заболевания и имеется большое сходство проявлений с таковыми других нозологий. ИПЛ встречается при ССД очень часто (примерно у 80% больных, а по данным аутопсии — у 100%) и отличается большим разнообразием степени тяжести и склонности к прогрессированию.

Морфологическая картина ИПЛ при ССД давно и детально описана, она характеризуется сочетанием процессов воспаления и фиброза. Воспалительный процесс в альвеолах сопровождается избыточной пролиферацией фибробластов, что приводит к разрастанию соединительной ткани в межальвеолярных перегородках, стенках сосудов, периваскулярно, перибронхиально, преимущественно субплеврально и в ба-

зальных отделах. При прогрессировании болезни эти изменения приводят к развитию фиброза паренхимы и в ряде случаев — к вторичной ЛГ. После появления в конце XX в. морфологической классификации идиопатических ИПЛ поражения легких при ССД, как и при других СИРЗ, стали рассматриваться в рамках этой классификации.

Проведено не так много исследований морфологического профиля ИПЛ при ССД, однако их данные показали, что интерстициальная болезнь легких в этом случае представлена известным спектром гистологических вариантов ИПЛ. Преобладающим (77%) является неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), при которой отчетливо проявляется воспалительный профиль морфологических реакций. Этот морфологический тип ИПЛ более перспективен для антиревматической терапии. Значительно реже (11%) встречается гистологический вариант с преобладанием фибропластических процессов и утратой архитектоники нормальной легочной ткани — обычная интерстициальная пневмония (ОИП), плохо поддающаяся современной антифиброзной терапии [9]. При идиопатических ИПЛ пациенты с НСИП имеют более благоприятный прогноз, чем пациенты с ОИП. В отличие от идиопатических ИПЛ при ССД гистологический тип не определяет прогноз, поэтому биопсия легких не используется для оценки морфологического типа ИПЛ, а применяется в сложных случаях дифференциальной диагностики с другими заболеваниями или осложнениями, в первую очередь инфекционными.

Клиническая картина и течение ИПЛ при ССД

Во многих наблюдениях ИПЛ долгое время протекает бессимптомно. Клиническая картина ИПЛ при ССД мало специфична. При физикальном обследовании обычно отмечаются одышка разной степени выраженности, непродуктивный кашель со слизистой мокротой. Редко при длительном течении можно увидеть симптом «часовых стекол» и изменение пальцев по типу «барабанных палочек», расширенные вены шеи и груди, а также цианоз и отеки голеней как проявления правожелудочковой недостаточности. При аускультации характер дыхания преимущественно везикулярный, в нижних отделах нередко выслушивается своеобразная крепитация, напоминающая хруст целлофана, над легочной артерией можно различить акцент II тона.

При изучении клинических проявлений ИПЛ у 113 больных ССД нами было показано, что частота основных симптомов зависит от распространенности поражения легочной паренхимы, определенной по данным МСКТ органов грудной клетки (табл. 1). Крепитация редко выявлялась при

Таблица 1. Частота основных клинических симптомов поражения легких у 113 пациентов ССД с различной распространенностью ИПЛ (n, %)

Признак	Базальные сегменты (n=26)	Нижние доли легких (n=24)	Нижние и средние отделы легких (n=32)	Все отделы легких (n=31)
Одышка	17 (65)*	18 (75)	26 (81)	28 (90)*
Кашель	8 (31)*	7 (29)	17 (53)	21 (68)*
Слизистая мокрота	2 (8)	0	1 (3)	4 (13)
«Барабанные палочки»/«часовые стекла»	0/1 (4)	0/2 (8)	0/3 (9)	3 (10)/5 (16)
Крепитация	3 (11)*	4 (17)	13 (41)	21 (68)*

*p<0,05.

поражении только базальных отделов и чаще всего выслушивалась при выраженных изменениях, охватывающих все отделы легких. Оказалось, что и степень одышки (определенной согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, NYHA) достоверно коррелировала с распространенностью изменений, установленной при МСКТ (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,22$; $p<0,009$) [10].

Первые годы болезни являются определяющими для возникновения и развития висцеритов вообще и ИПЛ, в частности. При естественном течении формирование полиорганного клинического симптомокомплекса происходит примерно на протяжении 5 лет после начала заболевания. Известно, что у большинства пациентов фиброзирующий процесс в легких возникает в первые годы болезни [11]. Наибольшая потеря легочного объема (основной функциональный признак фиброзирующего процесса) наблюдается в первые 2–3 года даже у больных без клинических проявлений поражения легких. Полагают, что после 5 лет заболевания темп прогрессирования висцеральной патологии замедляется. В последующем скорость снижения легочного объема существенно уменьшается, при этом давность болезни становится фактором, позволяющим предположительно оценить степень утраты дыхательной функции легких. Тяжелое поражение легких с быстрым прогрессированием развивается только у 10–15% пациентов, преимущественно с диффузной формой болезни [12]. У многих больных ССД фиброзирующий процесс в легких носит ограниченный характер и прогрессирует медленно, длительно, без клинических проявлений. У таких больных на первый план выходит нарастающая одышка, индуцированная физической нагрузкой, редко – непродуктивный кашель. На ранних стадиях одышка может выявляться даже у пациентов с рентгенологически невыявленным ИПЛ. На более поздних стадиях в нижних отделах легких выслушивается крепитация, которая, появившись, практически не исчезает.

Учитывая неспецифическую клиническую картину ИПЛ и его медленное прогрессирование у большинства пациентов с ССД, а также частое развитие ЛАГ спустя годы после начала ССД для своевременной диагностики поражения легких большое значение приобретают данные инструментальных и лабораторных методов обследования, позволяющих достаточно рано обнаружить тот или иной вариант легочного поражения.

Особенности ИПЛ при ССД по данным МСКТ

Лучшим методом выявления ИПЛ считают МСКТ, так как рентгенография органов грудной клетки не позволяет полноценно диагностировать поражение паренхимы из-за низкой чувствительности [13]. Общая рентгенологическая семиотика поражения интерстиция у больных ССД аналогична таковой при идиопатическом ИПЛ.

Ведущие рентгенологические признаки фиброзирующего процесса в легких:

1) ретикулярные изменения – уплотнение и утолщение внутривидольного и междолькового интерстиция, отражающие минимальные проявления фиброза паренхимы легких;

2) симптом «матового стекла» – уплотнение паренхимы без нарушения архитектоники легочной ткани, по-видимому, в большей степени характеризующее воспалительные реакции, однако может указывать и на «мягкий» фиброз;

3) симптом «сотового легкого» – структурная перестройка, указывающая на утрату функционально активной легочной ткани, поздняя стадия фиброзирующего процесса.

При ассоциированном со склеродермией поражении паренхимы частота выявления ретикулярных изменений достигает 80–90%, при этом симптом «матового стекла» определяется у 35–50% больных, а симптом «сотового легкого» – у 30–37%. В целом преобладают признаки фиброза: линейные и ретикулярные изменения, бронхоэктазы (тракционные, мешотчатые), «сотовое легкое». В типичных случаях обнаруживают симптом «матового стекла» в сочетании с элементами умеренно выраженного легочного фиброза, что характерно для морфологического варианта идиопатической НСИП.

Изменения интерстиция часто сочетаются с уплотнением плевры вследствие ее фиброзных изменений. Практически не наблюдается плевральный выпот (экссудативный плеврит). При прогрессировании изменения по типу «матового стекла» могут замещаться грубым фиброзом, приводящим к образованию тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов и кистозной перестройке легочной ткани с формированием «сотового легкого». В поздней стадии заболевания увеличивается площадь интерстициальных изменений.

При ИПЛ, ассоциированном с ССД, встречается преимущественно симметричное поражение, которое у подавляющего большинства пациентов начинается с базальных отделов. Распространение на вышележащие отделы легких происходит значительно реже. Средние и особенно верхние отделы легких практически никогда не вовлекаются изолированно, без поражения нижележащих отделов. Такое восходящее распространение процесса характерно для ССД. Поражение всех отделов легких встречается примерно у четверти больных. Для ССД типично субплевральное расположение начальных признаков фиброзирующего процесса в «плащевой зоне».

Распространенность ИПЛ имеет большое значение при ССД, так как влияет на выживаемость. На основании количественного метода оценки распространенности ИПЛ по данным КТ у пациентов с ССД было показано, что 10-летняя выживаемость при объеме интерстициальных изменений $>20\%$ общей площади легких достоверно ниже, чем при распространенности ИПЛ $\leq 20\%$ (отношение рисков – 2,28; $p<0,0005$) [14]. В последующем этот подход был использован О.А. Мооге и соавт. [15], которые подтвердили, что распространенность интерстициальных изменений в легких $>20\%$ ассоциировалась с трехкратным повышением риска ухудшения и смерти.

МСКТ позволяет выявить у больных ССД характерные симптомы. Количественные (*распространенность*) и качественные (*симптом «матового стекла», фиброз*) рентгенологические параметры имеют важное значение для определения терапевтической тактики. Поэтому необходимо углубленное обследование таких пациентов с использованием МСКТ в возможно более ранние сроки для своевременного выявления и лечения ИПЛ. Проведение МСКТ грудной клетки показано больным с впервые установленным диагнозом ССД, в первую очередь носителям анти-Scl-70 (поскольку АЦА редко выявляются у больных ИПЛ и практически никогда не ассоциируются с его прогрессированием).

На рис. 1 представлены выраженные изменения, выявленные при МСКТ органов грудной клетки у больной 61 года, страдающей ССД и впервые обратившейся в клинику ФГБНУ

ЛЕКЦИИ

«Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» через полтора года после появления феномена Рейно. Несмотря на небольшую давность заболевания, можно видеть значительные и обширные изменения: уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» с обеих сторон, с преимущественным распространением в периферических отделах легких; мелкие узелки центрилобулярного уплотнения в субплевральных отделах легких; утолщение междолькового и внутридолькового интерстиция. Такой процесс имеет неблагоприятный прогноз.

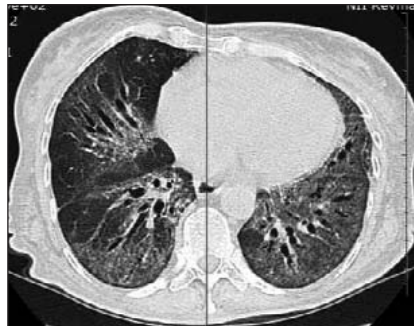


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки больной 61 года. Выраженные признаки ИПЛ при небольшой давности ССД

ФЛТ для оценки ИПЛ у больных ССД

Важными способами оценки легочной функции являются такие ФЛТ, как спирометрия и бодиплетизмография. С помощью *спирометрии* измеряют объем воздуха, проходящего через дыхательные пути при вдохе и выдохе, статический объем легких — жизненную емкость легких, форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) и динамический объем (объем форсированного выдоха за первую секунду, ОФV₁). Один из основных показателей спирометрии — ФЖЕЛ, характеризующий объем воздуха, полученный при форсированном выдохе. Его снижение рассматривают как индикатор рестриктивных нарушений при ИПЛ (при нормальных значениях ОФV₁). Рестриктивные расстройства вентиляции вызваны жесткостью фиброзированных легких, т. е. патологически низкой их податливостью («сморщенное легкое» — уменьшение объема легких и объемной скорости воздушного потока). Однако снижение жизненной емкости легких не является точным показателем рестрикции и может наблюдаться также при хронической обструктивной болезни легких и эмфиземе.

Бодиплетизмография — более комплексный метод, который позволяет оценить остаточный и общий объем легких, резистентность воздушных путей и другие показатели.

Еще одно стандартное неинвазивное исследование для оценки газообмена в легких — *определение ДСЛ*, которая является основным показателем проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. Снижение ДСЛ означает уменьшение и повреждение поверхности, через которую происходит газообмен в легких (интерстициальные заболевания легких, патология сосудов легких, эмфизема и др.). ДСЛ как наиболее ранний функциональный показатель патологии легких начинает снижаться еще до развития рестриктивных нарушений, является ранним маркером поражения легких как при интерстициальных заболеваниях, так и при ЛАГ и коррелирует с тяжестью болезни в обоих случаях.

Важно понимать, что риск прогрессирования ИПЛ выше у больных с низкими показателями ФЛТ при первом обращении. Наблюдение 60 больных с ранней стадией ССД в течение 3–5 лет показало негативное значение исходно сниженной ФЖЕЛ [16]. Быстрое уменьшение и низкий уровень ДСЛ (>40%) ассоциируются с повышением летальности. Снижение и ФЖЕЛ, и ДСЛ в ранней стадии заболевания (до 5 лет) — предиктор плохого прогноза ССД. На прогрессирующее течение ИПЛ при ССД указывают не только низкие значения ФЖЕЛ и ДСЛ (<70%) при первом обращении,

но и диффузная форма болезни, пожилой возраст, мужской пол, распространенное легочное поражение по данным МСКТ, наличие изменений по типу «сотового легкого», снижение ФЖЕЛ и/или ДСЛ на ≥10% в течение года, наличие анти-Scl-70, а также гистологический тип (ОИП).

Таким образом, всем пациентам с ССД, которым ранее не проводилось углубленное исследование легких (КТВР органов грудной клетки, определение ДСЛ), а также больным с впервые установленным диагнозом для получения детальной информации о состоянии легких на первом этапе обследования рекомендуется выполнять ФЛТ. При выявлении функциональных нарушений в качестве второй ступени проводится КТВР органов грудной клетки. Если выявлены признаки ИПЛ при КТВР и рестриктивные нарушения при выполнении ФЛТ, необходимо динамическое наблюдение для оценки активности патологического процесса и решения вопроса о лечении. В случае изолированного снижения ДСЛ показана ЭхоКГ для исключения ЛАГ.

Лечение ИПЛ

Основная цель фармакотерапии ССД — уменьшение повреждения вследствие воспаления и аутоиммунных реакций, восстановление сосудистой гомеостаза, улучшение качества соединительной ткани и уменьшение фиброзных изменений. К задачам терапии относят: снижение активности и подавление прогрессирования болезни, профилактику и лечение синдрома Рейно и других проявлений и осложнений васкулопатии, а также профилактику и лечение висцеральных проявлений болезни.

Ведущую роль в лечении ИПЛ, ассоциированной с ССД, играют иммуносупрессивные препараты. В последние годы внедряются также пересадка аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (АГСК) и трансплантация легких или комплекса «сердце — легкие», появляются антифиброзные препараты.

В 2016 г. были опубликованы рекомендации ACR/EULAR по фармакотерапии прогрессирующего системного склероза, представляющие собой обновленные рекомендации EULAR по фармакотерапии ССД 2009 г. [17]. Как и в версии EULAR 2009 г., эти рекомендации сгруппированы по системам органов или наиболее значимым клиническим синдромам, включая ИПЛ. В новых рекомендациях появились важные дополнения, повысился уровень доказательности некоторых положений и расширился арсенал воздействий. Так, увеличился перечень вазоактивных препаратов для лечения синдрома Рейно, ишемических язв и ЛАГ, включена трансплантация АГСК. Уже после выхода обновленных рекомендаций появились результаты закончившихся клинических испытаний иммуносупрессивной терапии, а также новые данные об антифиброзных препаратах. В 2016 г. были опубликованы рекомендации Британской ассоциации ревматологов [18], а в 2017 г. — отечественные клинические рекомендации по ревматологии, которые составлены с учетом международных рекомендаций [19].

Л Е К Ц И И

Для лечения ИПЛ применяются иммуносупрессивные препараты – циклофосамид (ЦФ), микофенолата мофетил (МФМ), а также азатиоприн (АЗА) и циклоспорин А (ЦсА).

Течение ИПЛ при ССД значительно варьируется по степени тяжести и темпам прогрессирования. У многих больных поражение легких протекает относительно доброкачественно, без явного прогрессирования, поэтому не во всех случаях ИПЛ необходимо активное лечение. При выборе терапии следует учитывать общую клиническую активность заболевания, ведущую органную патологию, исходную тяжесть ИПЛ и очевидный риск прогрессирования. Показаниями для назначения иммуносупрессантов при ИПЛ у больных ССД являются выраженное снижение функции легких при первом обращении (ФЖЕЛ $\leq 70\%$), снижение ФЖЕЛ и/или ДСЛ на $\geq 10\%$ за предшествующие 3–6 мес, распространенность процесса $>20\%$ объема легких (по данным МСКТ), отрицательная динамика при МСКТ грудной клетки, а также дебют заболевания с ИПЛ.

Назначение активной терапии рассматривается также при небольшой давности ССД (первые 5 лет) в связи с высокой вероятностью развития ИПЛ, особенно в случаях диффузной формы, при обширном кожном поражении (высокий кожный счет), при позитивности по анти-Sc170, у лиц мужского пола. Алгоритм наблюдения за больными ССД с ИПЛ приведен на рис. 2.

Основное место в лечении ИПЛ при ССД занимает ЦФ (уровень доказательности А). Эффективность ЦФ (достоверные различия по ФЖЕЛ с плацебо) подтверждена рядом клинических испытаний, однако эффект расценивается как довольно скромный. Так, в двойном слепом проспективном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании (РПКИ; n=158, длительность лечения – 6 мес, длительность наблюдения – 24 мес) после 6 мес лечения ЦФ (ежедневно 2 мг/кг перорально) стабильное состояние сохранялось еще 6 мес. Допускался прием преднизолона в дозе не более 10 мг/сут. В конце следующего года наблюдения сравниваемые группы уже не имели различий по показателям ФЛТ [20]. В другом двойном слепом РПКИ, включавшем меньшее число участников (n=45), ЦФ вводили внутривенно из расчета 600 мг/м²/мес в течение 6 мес одновременно с приемом преднизолона 20 мг через день, наблюдение продолжалось 12 мес. Выявлена отчетливая тен-

денция к улучшению ФЖЕЛ у получающих ЦФ, но не отмечено различий по ДСЛ [21].

Единой схемы применения ЦФ нет. Препарат назначают как в таблетках в дозе 1–2 мг/кг ежедневно, так и внутривенно в дозе 500–750 мг/м²/мес в зависимости от эффективности и переносимости (уровень доказательности А). Способ введения ЦФ (пероральный или внутривенный) значимо не влияет на изменения показателей ФЛТ и частоту побочных реакций. Считают, что длительность курса ЦФ должна быть не менее 6 мес (уровень доказательности С), однако при хорошей переносимости она может составлять 12 мес и более, до стабилизации интерстициального процесса в легких. Недостатками ЦФ, как известно, являются высокая токсичность, угнетение функции гонад и учащение инфекций, что ограничивает его применение.

У пациентов с ИПД при ССД используют также МФМ как для индукционной терапии ИПЛ (в случае непереносимости или неэффективности, в том числе вторичной, ЦФ в сочетании с глюкокортикоидами, ГК), так и для поддерживающей терапии после стабилизации легочного процесса на фоне лечения ЦФ (уровень доказательности А). Начальная доза МФМ – 1000 мг/сут (в два приема), в случае хорошей переносимости ее увеличивают до 2000–3000 мг/сут (в два приема). Недавно закончилось клиническое испытание, в котором сравнивали ЦФ и МФМ [22]. В этом проспективном рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании эффективности и переносимости ЦФ (≤ 2 мг/кг внутрь – 1 год и плацебо – 1 год) и МФМ (≤ 3 г/сут – 2 года) участвовали 142 больных. Первичная точка оценки эффективности – увеличение ФЖЕЛ по сравнению с исходным значением. Достоверных различий в эффективности между группами не было. Внутри групп отмечено значимое улучшение ФЖЕЛ, кожного счета, индекса одышки и данных МСКТ. Переносимость была лучше у получающих МФМ, число серьезных нежелательных явлений (НЯ) не различалось в группах. Это исследование доказало, что лечение ИПЛ с использованием МФМ (2 года) сравнимо по эффективности с терапией ЦФ (1 год), но отличается лучшей переносимостью. Полученные результаты позволяют шире использовать МФМ в клинической практике, однако при подготовке последних рекомендаций по лечению ССД они еще не были известны, поэтому не включены в них.

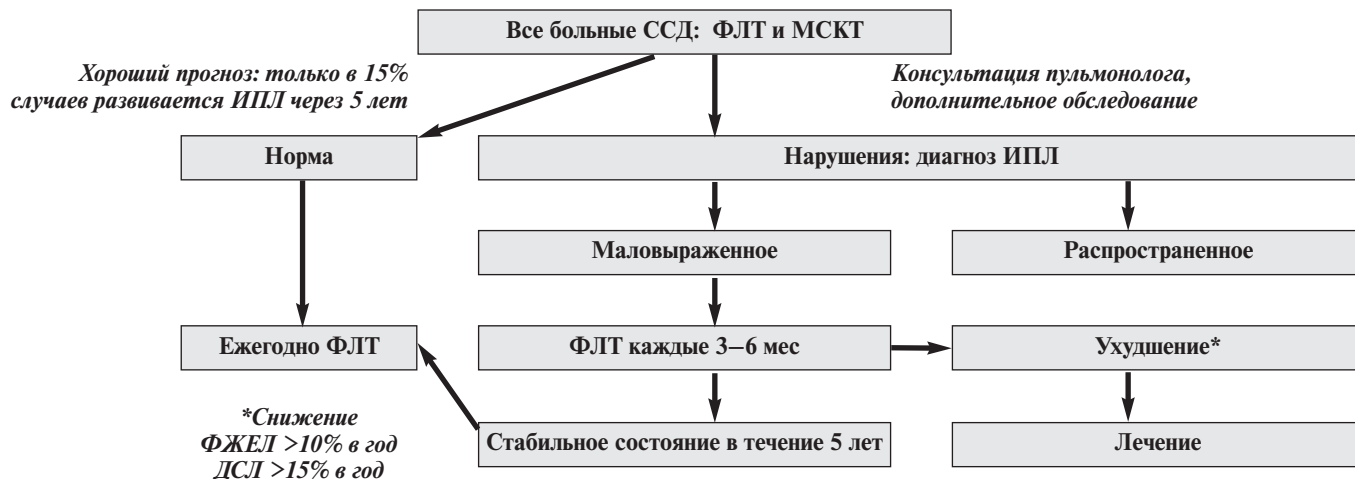


Рис. 2. Алгоритм ведения пациента с ИПЛ при ССД

Л Е К Ц И И

В случае неэффективности или непереносимости терапии ЦФ и/или МФМ возможно применение АЗА (по 100 мг/сут) или ЦсА (в дозах не более 2,5 мг/кг/сут) в течение 12–18 мес (уровень доказательности С).

ГК традиционно назначают при различных проявлениях ССД, включая ИПЛ, хотя контролируемых исследований такой терапии не проводилось. Большинство клинических испытаний ГК при ССД осуществляется без их отмены, если больные ранее принимали не более 10 мг/сут (в пересчете на преднизолон). ГК в виде монотерапии или в сочетании с иммуносупрессантами чаще всего используют при прогрессирующем диффузном поражении кожи. ГК показаны также при явных клинических признаках воспалительной активности (серозит, миозит, кардит, ИПЛ, рефрактерный синовит и/или теносиновит) в небольших дозах (до 15 мг/сут), так как их прием увеличивает риск развития склеродермического почечного криза. Известно, что терапия ГК у больных ССД ассоциируется с более высокой вероятностью острого повреждения почек, чем у пациентов, не использующих ГК. Поэтому при лечении ГК необходим тщательный контроль артериального давления и функции почек. Следует с большой осторожностью назначать ГК больным ССД с факторами риска развития склеродермического почечного криза. Опыт длительного применения ГК показал, что ИПЛ прогрессирующего течения редко стабилизируется при приеме малых доз преднизолона (<10 мг/сут), в отношении более высоких доз данные противоречивы. Не выявлено достоверной ассоциации между улучшением показателей легочной функции и приемом высоких доз ГК.

Об эффективности терапии ИПЛ судят по уровню ФЖЕЛ (уровень доказательности А), которую необходимо определять не реже 1 раза в 6 мес (уровень доказательности В). Об эффективности терапии свидетельствует стабилизация или повышение уровня ФЖЕЛ.

В основе нового метода лечения – АГСК, включенного в последние рекомендации ACR/EULAR, лежит концепция интенсивной иммуносупрессии с последующим восстановлением иммунной системы с помощью гемопоэтических стволовых клеток. Полагают, что такая «перезагрузка» им-

мунной системы приводит к восстановлению иммунологической толерантности и формированию новой «неаутореактивной» иммунной системы. Этот метод эффективен при тяжелой форме ССД с плохим прогнозом. Трансплантация АГСК целесообразна у пациентов с быстро прогрессирующим течением ИПЛ в первые 2–4 года болезни. Показано, что по эффективности метод превосходит лечение ЦФ, так как меняет (улучшает) естественное течение болезни (уровень доказательности А). Эффективность метода подтверждена в проспективном рандомизированном клиническом испытании ASTIS, которое проводилось более 10 лет в 29 центрах Европы [23]. Испытание носило открытый характер и включило две параллельные группы. Пациентам основной группы (n=79) выполнена АГСК (немиелоаблативный режим кондиционирования, лимфодеплеция антиtimoцитарным глобулином, селекция CD34+ из периферической крови). Пациенты второй группы (n=77) получали ЦФ 750 мг/м² 1 раз в месяц на протяжении года. Динамическое наблюдение длилось не менее 3 лет, в среднем – 5,8 года. Первичная конечная точка определена как «выживаемость 3 года без событий» (смерть или персистенция органной недостаточности). За этот период в группе АГСК произошло всего 22 (27,8%) события, из них 16,5% пришлось на первый год, общая летальность составила 24% (19/79 больных). У пациентов второй группы зарегистрировано 31 (40%) событие, из них в первый год – всего 10,4%, летальность составила 30% (23/7), однако затем ежегодно увеличивалась. Таким образом, трансплантация АГСК привела к увеличению продолжительности жизни. Важно, однако, отметить, что лечение стволовыми клетками при ССД не влияет на необратимые органические повреждения. Летальность, связанная с лечением, высока (10%), поэтому правильный и строгий подбор больных имеет первостепенное значение для выживаемости.

При неэффективности иммуносупрессивной терапии и прогрессировании легочного фиброза показана трансплантация легких или комплекса «сердце – легкие» при условии отсутствия выраженной патологии других внутренних органов и тяжелого гастроэзофагеального рефлюкса (уровень доказательности С).

Таблица 2. Некоторые мишени и новые препараты для лечения ССД

Мишень	Препарат
Т- и В-клетки (CTLA4) BAFF (В-клеточный активизирующий фактор) Поверхностные рецепторы В-лимфоцитов: CD20 CD19	АБЦ Белимумаб РТМ Inebilizumab (MEDI-551)
Цитокины: ИЛ6 ИЛ1 ИЛ2R α , CD25	ТЦЗ Рилонацепт Базиликсимаб
Хемокины: эотаксин 2 (CCL24)	Моноклональные антитела к эотаксину 2 (CM 101)
TGF β , Ингибиторы тирозинкиназы	Фрезолизумаб Пирфенидон, нинтеданиб
Интерфероны Интерфероны α I типа	Гуманизированные моноклональные антитела к рецептору (MEDI-546)

Новые направления терапии ССД

В настоящее время наблюдается новый этап в изучении патогенеза ССД: идентифицированы ключевые клетки и конкретизированы пути (сигналы) воздействия на активированные клетки. Эти углубленные представления о механизмах повреждающих реакций способствуют изучению известных таргетных препаратов и поиску новых, предположительно специфичных для ССД, лекарственных средств (табл. 2). В пилотных и клинических контролируемых испытаниях новых лекарственных препаратов у больных ССД получены обнадеживающие клинические результаты. Имеется позитивный опыт применения при ССД абатацепта (АБЦ), ритуксимаба (РТМ), интерферонов, релаксина, ингибиторов тирозинкиназы, антител к

ЛЕКЦИИ

трансформирующему фактору роста β_1 (TGF β_1) и др. [24]. Испытываются препараты, способствующие подавлению фиброобразования, регулируемого разными механизмами: внутривенный человеческий иммуноглобулин, рапамин, талидомид, бортезомид, ингибиторы тромбина и др.

Известно, что после применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) наблюдались отчетливое улучшение симптомов артрита и функционального состояния больных ССД с выраженным суставным синдромом воспалительного характера, а также положительная динамика некоторых других проявлений болезни. ГИБП не используются в поздней (терминальной) стадии при развитии необратимой недостаточности жизненно важных органов.

Серьезное теоретическое обоснование положено в основу клинического применения при ССД ингибитора интерлейкина (ИЛ) 6 *тоцилизумаба* (ТЦЗ). Так, показано, что при ССД повышена выработка ИЛ6 фибробластами и ИЛ6 и ИЛ6R мононуклеарами периферической крови. Уровень ИЛ6 был повышен в сыворотке и биоптатах кожи больных ССД, особенно на ранней стадии заболевания, и коррелировал со степенью активности и общим счетом кожи, уровнем СОЭ, СРБ и иммуноглобулинов. Более того, уровень ИЛ6 имел обратную пропорциональную зависимость с функцией легких и скоростью заживления дигитальных язв. Оказалось также, что прогноз был хуже у больных ССД с высокими концентрациями ИЛ6 в крови. Первый опыт применения ТЦЗ при ССД позволяет рассматривать его как безопасный и эффективный препарат при рефрактерных формах артрита, перекрестных формах ССД с ревматоидным артритом и полимиозитом, с васкулитами [25].

В 2016 г. FDA (Food and Drug Administration, FDA, US FDA – Управление по контролю качества продуктов и лекарственных средств США) предоставило ТЦЗ статус «принципиально новое лекарство» для лечения ССД. Данный статус препаратов, предназначенных для лечения серьезных и опасных для жизни заболеваний, позволяет ускорить их включение в клиническую практику. Это способствовало активному изучению ТЦЗ. Показаны его безопасность и хорошая переносимость при ССД. Однако первые результаты двойного слепого клинического исследования (faSScinate), которое длилось 48 нед и включало 43 больных, еженедельно получавших ТЦЗ в дозе 162 мг подкожно, и 44 больных, использовавших плацебо, не показали различий в первичной конечной точке (кожный счет). У 28% больных основной группы и у 7% группы плацебо было отмечено улучшение $\geq 0,22$ по опроснику оценки состояния здоровья (индекс инвалидизации; $p=0,01$). У пациентов, получавших ТЦЗ, наблюдалось заметное (хотя и статистически незначимое) улучшение показателей по глобальной визуальной аналоговой шкале и опроснику функциональной оценки лечения хронического заболевания [26]. Серьезные инфекционные НЯ чаще регистрировались в группе, получавшей ТЦЗ, чем в группе плацебо. В итоге были зафиксированы положительная динамика кожного счета и стабилизация легочной функции, однако результаты этого исследования пока не дают оснований рекомендовать ТЦЗ для использования в широкой клинической практике у больных ССД.

Накоплен большой опыт анти-В-клеточной терапии РТМ (моноклональное антитело к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов – CD20). На фоне лечения РТМ отмечены уменьшение кожного фиброза и стабилизация или улуч-

шение функции легких (уровень доказательности С). У больных ССД РТМ применяют при неэффективности или невозможности проведения стандартной терапии иммуносупрессантами (назначенными по поводу поражения жизненно важных органов), при тяжелом течении заболевания с высокой активностью и неблагоприятными факторами прогноза (уровень доказательности С). РТМ назначают по 2 г внутривенно через 6–12 мес, уменьшая дозу до 1–0,5 г при достижении эффекта. Лечение проводят в течение 2–4 лет. Поскольку В-клетки играют важную роль в патогенезе ССД, их следует рассматривать как перспективную терапевтическую мишень. Хотя имеющийся мировой опыт анти-В-клеточной терапии при ССД пока недостаточен и необходимы качественные клинические исследования, некоторые авторы рассматривают РТМ как альтернативу иммуносупрессантам при лечении ИПЛ у таких пациентов [27].

Одним из перспективных направлений является изучение фиброза при ССД и возможностей воздействия на активированные фибробласты. В центре внимания исследователей находится TGF β – ключевая молекула при фиброзирующих заболеваниях. На различных моделях фиброза блокирование TGF β приводит к предупреждению развития или уменьшению выраженности фиброза. Так как у пациентов с ССД в коже и легочной ткани увеличена экспрессия генов, регулируемых TGF β , была высказана гипотеза о том, что блокада TGF β может дать терапевтический эффект. На разных стадиях находится изучение блокаторов TGF β : фрезолимумаба (fresolimumab, или GC-1008), пирфенидона – малой молекулы, частично действующей через сигнальные пути TGF β , и др.

Наиболее интересные результаты получены при изучении *фрезолимумаба*, который является высокоаффинным нейтрализующим антителом, воздействующим на все три изоформы TGF β . Было проведено пилотное открытое проспективное исследование у 15 больных диффузной ранней ССД (в течение 12 нед), в котором применяли следующие оценки эффективности: кожный счет; биопсию кожи до и во время лечения; окраску на миофибробласты и экспрессию генов-маркеров регуляции TGF β (thrombospondin 1, cartilage oligomeric matrix protein). На фоне лечения отмечено быстрое и достоверное уменьшение кожного счета, который четко коррелировал со скоростью и степенью снижения уровня кожных биомаркеров фиброза [28]. Экспрессия генов, которые регулируются TGF β , снижалась в кожных биоптатах на 3–4-й неделе после лечения. При сравнении с другими клиническими исследованиями скорость снижения кожного счета была беспрецедентной. По данным семи плацебоконтролируемых клинических испытаний ($n=429$), при естественном течении ранней диффузной ССД среднее улучшение кожного счета составило от 2,9 до 3,4 балла за 6 и 12 мес. На фоне лечения фрезолимумабом зафиксировано снижение этого показателя на 5,1; 6,3 и 8 баллов на 4-й, 7-й и 11-й неделях лечения. Авторы делают вывод о том, что быстрое снижение экспрессии генов, регулируемых TGF β , происходит параллельно клиническому улучшению в ответ на терапию и четко указывает на участие этого фактора в патогенезе ССД.

Пирфенидон – антифиброзный агент с противовоспалительными свойствами, включающими торможение синтеза провоспалительных цитокинов и ингибирование клеточной воспалительной пролиферации. Пирфенидон снижает уро-

Л Е К Ц И И

вень TGF β 1, ингибирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, уменьшает воспаление путем снижения синтеза, освобождения и транслокации рецептора фактора некроза опухоли α , ИЛ1 β и других факторов воспаления. Среди плейотропных эффектов пирфенидона — также способность подавлять образование гидроксильных свободных радикалов и оказывать прямое или косвенное действие на коллаген I, PDGF, ИЛ6, ИЛ13, ИЛ12, фибронектин, HSP47 и ICAM1. Пирфенидон замедляет прогрессирование идиопатического легочного фиброза, что доказано в трех высококачественных клинических испытаниях. При длительной терапии пирфенидоном подтверждено снижение риска прогрессирования и смерти от идиопатического легочного фиброза на 30%. В настоящее время пирфенидон рекомендован при легком и умеренно выраженном идиопатическом легочном фиброзе.

Проводится клиническое испытание пирфенидона при ССД (LOTUSS), в которое включено 65 больных. При оценке результатов через 16 нед терапии было установлено, что частота и профиль побочных явлений оказались сходными с таковыми у больных идиопатическим легочным фиброзом (тошнота, головная боль, слабость). Частота НЯ составила 97%, из них связанных с лечением — 68%, отмена из-за НЯ — 9,5%. Средние значения ФЖЕЛ и ДСЛ (% от должного) значимо не изменились, однако у больных, исходно принимавших МФМ, получены достоверные различия [29]. Исследования продолжают.

Большой интерес вызывает группа антифиброзных препаратов, относящихся к ингибиторам тирозинкиназы (има-

тиниб, нилотиниб, десатиниб и нинтеданиб). Препараты этой группы блокируют с-абелсонкиназу (abelson tyrosine kinase) — основную сигнальную молекулу TGF β , а также тирозинкиназу активность рецептора профиброзного фактора роста — PDGF, значительно снижая синтез коллагена и других белков межклеточного матрикса. Блокаторы тирозинкиназы оказывают отчетливое антифиброзное действие и при ССД: наблюдались уменьшение кожного синдрома и улучшение легочной функции при ИПЛ.

Иматиниб имел плохое соотношение польза/риск — отмечено большое количество НЯ и отказов от лечения.

Нинтеданиб недавно зарегистрирован в России для лечения идиопатического легочного фиброза. Теоретические предпосылки и общие патогенетические черты идиопатических ИПЛ и ИПЛ при ССД (активация фибробластов, аккумуляция миофибробластов, отложение компонентов экстрацеллюлярного матрикса) послужили основанием для начала РПКИ III фазы SENSICIS. Это испытание длительностью 52 нед будет направлено на оценку эффективности и переносимости нинтеданиба при ИПЛ у больных ССД [30]. Планируется включить в исследование 520 пациентов.

Заключение. Курацию пациентов с ИПЛ при ССД необходимо осуществлять с учетом степени распространенности процесса, выраженности рентгенологических симптомов и функциональных нарушений. К препаратам первой линии относят иммуносупрессанты — ЦФ и МФМ. Клинические испытания новых лекарственных средств позволяют надеяться, что уже в ближайшем будущем возможности лечения пациентов с ИПЛ расширятся.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гусева НГ. Системная склеродермия. В кн. Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 2004. С. 341-57. [Guseva NG. Sistemnaya Sklerodermiya. V kn. Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani* [Diffuse connective tissue diseases]. Moscow: Meditsina; 2004. P. 341-57.]
2. 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.
3. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):940-4. Epub 2007 Feb 28.
4. Afeltra A, Zennaro D, Garzia P, et al. Prevalence of interstitial lung involvement in patients with connective tissue diseases assessed with high-resolution computed tomography. *Scand J Rheumatol.* 2006 Sep-Oct;35(5):388-94.
5. Nichtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, et al. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *QJM.* 2010 Feb;103(2):109-15. doi: 10.1093/qjmed/hcp174. Epub 2009 Dec 4.
6. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86-99. [Anan'eva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic sclerosis: spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016; 54(1):86-99. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
7. Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun Rev.* 2016 May;15(5):417-26. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.007. Epub 2016 Jan 20.
8. 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.
9. 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.
10. Теплова ЛВ, Ананьева ЛП, Лесняк ВН и др. Системная склеродермия с интерстициальным поражением легких: сравнительная клиническая характеристика с большой базой поражения легких. Научно-практическая ревматология. 2010;48(3): 41-7. [Teplova LV, Anan'eva LP, Lesnyak VN, et al. Scleroderma systematica with interstitial lung lesion: comparative clinical characteristics with patients without lung lesion. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(3):41-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-442
11. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994 Sep;37(9):1283-9.
12. Steen VD, Medsger AT. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000 Nov; 43(11):2437-44.
13. Steele R, Hudson M, Lo E, et al. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Apr; 64(4):519-24. doi: 10.1002/acr.21583.
14. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jun 1; 177(11):1248-1254. doi: 10.1164/rccm.200706-877OC
15. 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):155-160. doi: 10.1093/rheumatology/kes289.
16. Plastiras SC, Karadimitrakis SP,

Л Е К Ц И И

- Ziakas PD, et al. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug 15;55(4):598-602.
17. 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.
18. Denton CP, Hughes M, Gak N, et al. BSR and BHRP guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Oct;55(10):1906-10. doi: 10.1093/rheumatology/kew224. Epub 2016 Jun 9.
19. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. *Rheumatology*]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
20. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006 Jun 22;354(25):2655-66.
21. 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.
22. 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.
23. Van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous Hematopoietic 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.
24. Phumethum V, Jamal S, Johnson SR. Biologic therapy for systemic sclerosis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2011 Feb;38(2): 289-96. doi: 10.3899/jrheum.100361. Epub 2010 Nov 1.
25. 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.
26. 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): 2630-2640. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4. Epub 2016 May 5.
27. Lee JJ, Pope JT. Diagnosis and management of systemic sclerosis: a practical approach. *Drugs.* 2016 Feb;76(2):203-13. doi: 10.1007/s40265-015-0491-x.
28. 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/JCI177958. Epub 2015 Jun 22.
29. Khanna D, Albera C, Fischer A, et al. 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.
30. Distler O, Brown KK, Distler JHW, et al. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS™). *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Sep-Oct;35 Suppl 106(4):75-81. Epub 2017 Jun 29.

Поступила 22.04.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.