

Интерстициальное поражение легких, ассоциированное с системной склеродермией (прогрессирующим системным склерозом)

Ананьева Л.П.

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

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

Контакты: Лидия Петровна Ананьева;
lpna@yandex.ru

Contact:
Lidia Ananyeva;
lpna@yandex.ru

Поступила 22.12.16



Ананьева Лидия Петровна –
заведующая лабораторией микроциркуляции и воспаления ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук, профессор

В основе патогенеза системной склеродермии (ССД) лежат иммунные нарушения, инициирующие воспаление, а также васкулопатия с выраженными нарушениями микроциркуляции и генерализованный фиброз. Поражение легких при ССД обусловлено поражением артерий и/или фиброзирующим процессом в легочной паренхиме и протекает в виде двух основных синдромов, редко сочетающихся у одного больного – легочной артериальной гипертензии и интерстициальных поражений легких (ИПЛ). При ССД поражение легких негативно влияет на прогноз и занимает первое место среди причин смерти. Обзор посвящен ИПЛ – самому частому поражению респираторного тракта при ССД, которое выявляется у 80% больных по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки. Гистологические появления сходны с таковыми идиопатических ИПЛ, но гистологический тип не определяет прогноз. Течение ИПЛ при ССД относительно доброкачественное, нередко субклиническое. Тяжелое прогрессирующее поражение развивается только в 10–15% случаев. Клинически значимые изменения в паренхиме легких развиваются рано, в первые 3–5 лет болезни. По данным функциональных легочных тестов у большинства больных длительно регистрируется относительно сохранная и стабильная форсированная жизненная емкость легких, но у 70–80% больных снижена диффузионная способность легких. Показатели легочных тестов при первом осмотре имеют прогностическое значение – чем они ниже нормы, тем хуже прогноз. Необходимо проведение МСКТ грудной клетки всем больным с впервые установленным диагнозом ССД, так как количественные (распространенность) и качественные (матовое стекло, сотовое легкое) параметры влияют на определение терапевтической тактики. Лечение ИПЛ проводят только больным с очевидными признаками прогрессирования, которые определяют по динамике снижения показателей функциональных легочных тестов. Для лечения ИПЛ применяют иммуносупрессанты, препаратом выбора является циклофосфан; в настоящее время испытываются генно-инженерные биологические препараты, в частности тоцилизумаб.

Ключевые слова: системная склеродермия; интерстициальное поражение легких; мультиспиральная компьютерная томография; форсированная жизненная емкость легких; диффузионная способность легких; прогноз.

Для ссылки: Ананьева Л.П. Интерстициальное поражение легких, ассоциированное с системной склеродермией (прогрессирующим системным склерозом). Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):87–95.

INTERSTITIAL LUNG DISEASE ASSOCIATED WITH SYSTEMIC SCLEROSIS Ananyeva L.P.

The basis for the pathogenesis of systemic sclerosis (SS) is immune disorders that initiate inflammation, as well as vasculopathy with obvious microcirculatory disturbances, and generalized fibrosis. In SS, lung injury is due to an arterial lesion and/or a fibrotic process in the lung parenchyma and occurs as two major syndromes that are rarely concurrent in one patient; these are pulmonary arterial hypertension and interstitial lung disease (ILD). In SS, lung injury negatively affects the prognosis and ranks first among the causes of death. The review focuses on ILD, the most common injury of the respiratory tract in SS, which is detectable in 80% of patients, as evidenced by multi-slice spiral computed tomography (MSCT) of the chest. The histological manifestations are similar to those of idiopathic ILDs, but the histological type does not determine the prognosis. The course of ILD in SS is relatively benign, often subclinical. A severe progressive lesion develops only in 10–15% of cases. Clinically significant changes in the lung parenchyma develop early, within the first 3–5 years of the disease. Pulmonary functional tests show that relatively preserved and stable forced vital capacity is long recorded in the majority of patients, but the diffusing capacity of the lung is reduced in 70–80% of the patients. The values of pulmonary tests during the first

examination are of prognostic value; the lower than normal they are, the worse the prognosis. Chest MSCT should be carried out in all patients with newly diagnosed SS, as the quantitative (prevalence) and qualitative (frosted glass, honeycomb lung) indicators affect the determination of therapy policy. ILD treatment is performed only in patients with obvious signs of progression, which are determined from the time course of changes in the decrease of values of pulmonary functional tests. Immunosuppressants, cyclophosphamide being the drug of choice, are used to treat ILD; biological agents, tocilizumab in particular, are currently being tested.

Key words: systemic sclerosis; interstitial lung disease; multislice spiral computed tomography; forced vital capacity; diffusing capacity of the lung; prognosis.

For reference: Ananyeva LP. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):87-95 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-87-95>

При всех системных аутоиммунных воспалительных заболеваниях поражение легких имеет негативное влияние на прогноз. Это положение особенно наглядно подтверждается при системной склеродермии (ССД)* (прогрессирующем системном склерозе, М.34.0 по МКБ-10) в связи с тем, что в настоящее время поражение легких занимает первое место среди причин смерти при этом заболевании [1].

ССД — аутоиммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки), в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз [2–4]. Первичная заболеваемость колеблется от 3,7 до 20,0 на 1 млн населения в год. ССД чаще встречается у женщин (соотношение 7:1) в возрасте 30–50 лет, но первые признаки болезни нередко появляются в молодом возрасте. Клиническая картина болезни отличается полиморфизмом и включает как легкие маломанifestные формы, не требующие лечения, так и тяжелый системный процесс фиброзирования, ведущий к необратимому повреждению жизненно важных органов [5]. При самом тяжелом варианте в первые 2 года от начала болезни остро развивается и быстро прогрессирует генерализованный фиброз легких (диффузная форма) и внутренних органов (сердца, легких, почек, желудочно-кишечного тракта). Подострое, умеренно прогрессирующее течение клинически и лабораторно характеризуется преобладанием признаков иммунного воспаления (плотный отек кожи, артрит, миозит).

Относительно доброкачественный хронический вариант ССД дебютирует синдромом Рейно, который развивается за несколько лет до возникновения 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 легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). Прогноз жизни при различных вариантах течения

различен и наиболее серьезен при остром быстропрогрессирующем течении болезни, а также при развитии ЛАГ [6]. В настоящее время, при более ранней диагностике и современной терапии, прогноз больных ССД заметно улучшился.

К сожалению, нередко ССД диагностируется на стадии выраженных клинических проявлений, когда изменения в органах приобрели необратимый характер и терапия неэффективна. Трудности диагностики ССД связаны в первую очередь с тем, что феномен Рейно — маркер ССД, который встречается у 90–95% больных, — длительно (годами) может протекать изолированно, предшествуя развитию других клинических проявлений болезни, особенно при лимитированной форме [7, 8]. Развитие характерных клинических симптомов у ряда больных происходит постепенно, а висцеральная патология может отсутствовать даже в период возникновения кожных проявлений.

При оценке респираторной системы у больных ССД широко используются достижения, полученные при изучении легочных заболеваний другой этиологии. Для оценки выраженности и тяжести поражения легких применяется компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) грудной клетки в сочетании с функциональными легочными тестами (ФЛТ), для анализа гистологических вариантов поражения легких используется современная классификация интерстициальных заболеваний легких и т. д.

Частота легочной патологии при ССД высока. Так, отклонения от нормы при проведении ФЛТ отмечаются у 25–43% больных, изменения на рентгенограммах грудной клетки — у 45–56%. С наибольшей частотой легочные нарушения выявляются при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки — в 70–85% случаев [9–11]. Самые частые проявления вовлечения в патологический процесс респираторного тракта — интерстициальное поражение легких (ИПЛ) и ЛАГ. Часть пациентов с тяжелым легочным фиброзом также могут иметь повышенное давление в легочной артерии, однако в этих случаях легочная гипертензия в основном носит вторичный характер и развивается вследствие хронической гипоксии. Вышеуказанные клинические проявления ССД имеют различные патофизиологические механизмы, различаются по своим клиническим проявлениям, прогнозу и подходам к терапии. Показано, что раннее назначение адекватной терапии ИПЛ и ЛАГ может улучшить прогноз заболевания, в связи с чем необходимо уточнить вариант легочного поражения, имеющийся у конкретного пациента до появления клинической симптоматики дыхательной недостаточности [12, 13]. Настоящий обзор посвящен ИПЛ, ассоциированным с ССД.

Кроме легочной гипертензии, ИПЛ при ССД может сочетаться с адгезивным плевритом (фиброз плевры,

*В России термин «системная склеродермия» является синонимом прогрессирующего системного склероза (М34.0 по МКБ последнего, 10-го, пересмотра). Широкое применение этого названия болезни в отечественной литературе и клинической практике исторически сложилось в связи с использованием его в рабочей номенклатуре и классификации ревматических болезней 1985 г. В тот период развития отечественной ревматологии название «системная склеродермия» было более удобным, поскольку позволяло не смешивать прогрессирующий системный склероз (т. е. системную склеродермию) и рассеянный склероз (неврологическое заболевание) и исключало путаницу между названиями этих разных болезней. Согласно исторически сложившемуся предпочтению и сегодня в отечественной ревматологии нередко используется название болезни «системная склеродермия». В данной статье оба названия болезни используются как синонимы.

спайки) или признаками обструктивного бронхолита. Изредка развиваются эмфизема, бронхоэктазы, более редко — разрыв субплевральных кист и пневмоторакс. Инфекционные осложнения — пневмонии, абсцедирование — возникают реже, чем при других системных ревматических заболеваниях (РЗ). Известно об учащении развития рака легких на фоне склеродермического пневмосклероза: риск развития злокачественных новообразований в легких у больных ССД выше, чем в популяции, в 3–5 раз.

При ИПЛ у больных ССД развивается воспалительный процесс в альвеолах, происходят утолщение мембраны и структурные изменения микроциркуляторного русла, что, по-видимому, является отличительной чертой склеродермического процесса в легких. Легочный фиброз развивается после воспаления альвеол, которое сопровождается пролиферацией фибробластов. Усиленное образование стимулированными фибробластами белков экстрацеллюлярного матрикса (соединительной ткани) происходит под влиянием ростовых факторов и хемокинов — трансформирующего фактора роста, фактора роста тромбоцитов, инсулинового фактора роста и др. Именно цитокинам отводится центральная роль в развитии фиброза при ССД. При прогрессировании болезни эти изменения приводят к развитию фиброза паренхимы и вторичной ЛАГ.

ИПЛ при ССД представлено практически всем известным спектром **гистологических вариантов ИПЛ**:

- неспецифической интерстициальной пневмонией (НСИП);
- обычной интерстициальной пневмонией (ОИП);
- облитерирующим бронхолитом и/или организующейся пневмонией;
- лимфоцитарной пневмонией;
- диффузными альвеолярными геморрагиями.

При изучении биоптатов легких, полученных хирургическим путем у 80 больных ССД, установлено следующее распределение гистологических типов: в 62 случаях была обнаружена НСИП, в 6 — ОИП, в 6 — неклассифицируемый фиброз как конечная стадия процесса, в 4 — облитерирующий бронхолит и в одном случае — организующаяся пневмония [14]. **Таким образом, наиболее частым гистологическим вариантом ИПЛ, ассоциированного с ССД, является НСИП.** При ССД процесс характеризуется воспалением и фиброзом различной степени выраженности, в ряде случаев отчетливо выражен воспалительный компонент, однако в большинстве преобладает фиброзный вариант, мало отличимый от ОИП, для которой характерны выраженные и тяжелые фиброзные изменения легочной ткани. Интересно, что у больных ССД в биоптатах могут быть обнаружены два разных гистологических типа, даже при исследовании нескольких биопсий в пределах одной доли легкого, поэтому дифференциальная диагностика НСИП (особенно в стадии фиброза) от ОИП трудна и не всегда возможна.

Клиническая картина ИПЛ при ССД неспецифична, ведущие жалобы больных — одышка и сухой или малопродуктивный кашель. Эти симптомы встречаются и при ЛАГ. При осмотре выявляют крепитацию — важный физикальный признак, который ассоциируется с распространенными фиброзными изменениями в легких. Гипертрофическая остеоартропатия — «барабанные пальцы» и «часовые стекла» — встречается редко. **В связи**

со скудностью, неспецифичностью и зачастую поздним появлением клинических признаков ИПЛ информация, получаемая при физикальном обследовании, имеет второстепенное значение для своевременной диагностики поражения легких при ССД. Поражение легких при ССД может протекать бессимптомно, стерто (субклинически) или как «клинически значимое». Четкой дефиниции этого понятия нет, и оно означает наличие одышки и/или кашля и крепитации у больных с рентгенологическими проявлениями легочного фиброза [15, 16]. Тяжелое поражение легких, т. е. снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) <50%, развивается только у 10–15% больных, чаще при диффузной форме болезни [17]. По рентгенологическим данным, у больных ССД с лимитированной и диффузной формами исходно ИПЛ имеет практически идентичные характеристики и встречается примерно с одинаковой частотой [18]. При анализе когорты из 398 пациентов с ССД, наблюдавшихся в течение 15 лет, было отмечено более благоприятное течение ИПЛ при лимитированной форме ССД, при этом клинически значимое ИПЛ развилось у 42% пациентов с диффузной и у 22% пациентов с лимитированной формой ССД [19].

В редких случаях (4–5%) ССД, как и другие РЗ, дебютирует с ИПЛ, поэтому определенный период времени в клинической картине доминирует поражение легких, а симптомы системного РЗ отсутствуют или выражены незначительно и не привлекают внимание врача. Поэтому у больных ИПЛ, особенно женского пола и младше 50 лет, целесообразно обратить внимание на признаки, которые могут свидетельствовать о возможном ревматическом заболевании. При сборе анамнеза важно расспросить о признаках синдрома Рейно, кожных изменениях (эритематозные или геморрагические высыпания), артралгиях или артрите (припухлости суставов), утренней скованности, проксимальной мышечной слабости, дисфагии, сухости рта и глаз, признаках фотосенсибилизации или фотодерматоза, гематологических нарушениях — анемии, лейко- и/или тромбоцитопении. Больные могут жаловаться на дисфагию, связанную с гипотонией пищевода на фоне гастроэзофагеального рефлюкса. При осмотре можно обнаружить такие характерные для РЗ проявления, как посинение и/или побеление пальцев (феномен Рейно), отеки кисти, кожные язвочки на кончиках пальцев, мелкие отложения кальция в мягких тканях, «руку механика» (сухая с трещинами кожа кистей), склеродактилию (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 слизистой оболочки рта, припухлость суставов, проксимальную мышечную слабость, эритему и/или периорбитальный отек, «сухой синдром» (ксеростомия/ксерофтальмия) и др.

Общая рентгенологическая семиотика поражения интерстиция у больных ССД близка к таковой при идиопатическом ИПЛ [20, 21]. При ассоциированном со склеродермией поражении паренхимы наиболее часто обнаруживают признаки «матового стекла» в сочетании с элементами умеренно выраженного легочного фиброза, что характерно для гистологического варианта идиопатической НСИП. В то же время у больных ССД нередко (до

1/3 случаев) обнаруживают элементы сотового легкого, что не характерно для НСИП, но типично для ОИП. Эти рентгенологические особенности подтверждают данные о том, что при ИПЛ у больных ССД черты этих двух гистологических вариантов могут сочетаться. Частота выявления ретикулярных изменений достигает 80–90%, при этом «матовое стекло» определяют у 35–50% больных, а симптомы сотового легкого — в 30–37% случаев. По данным российских авторов, наиболее часто регистрировались КТ-признаки фиброза: линейные и ретикулярные изменения, «матовое стекло», бронхоэктазы (тракционные, мешотчатые), сотовое легкое [22]. Редки-

ми находками были очаговые инфильтративные изменения, зоны консолидации, буллы и основные типы эмфизематозной перестройки паренхимы. Изменения интерстиция в половине случаев сочетались с уплотнением плевры вследствие ее фиброзных изменений. Практически не наблюдался плевральный выпот (экссудативный плеврит). Увеличенные лимфатические узлы средостения встречались редко (см. таблицу).

В целом у больных ССД фиброз легких не столь грубый, а относительная доля «матового стекла» больше, чем у больных с идиопатическим легочным фиброзом.

Для ИПЛ, ассоциированного с ССД, характерно симметричное поражение, которое у подавляющего числа больных начинается с базальных отделов. Для ССД характерно субплевральное расположение начальных признаков фиброзирующего процесса в «плащевой зоне», особенно в VI сегменте. В последующем процесс может распространяться на вышележащие отделы легких, но это происходит не у всех больных. По данным КТВР изолированное поражение базальных отделов встречалось у 23% больных, распространение процесса на VI сегмент — еще у 22%, вовлечение нижней и средней долей — в 28% случаев, а признаки поражения всех отделов легких — в 27% случаев [11]. *Примечательно, что средние и, особенно, верхние отделы легких практически никогда не вовлекаются изолированно, без поражения нижележащих отделов. Такое «восходящее» распространение процесса очень характерно для ССД*, хотя встречаются и исключения из правила. Так, описано поражение всех отделов одного легкого при ССД [23]. Распространенность ИПЛ имеет большое значение при ССД, поскольку влияет на выживаемость. Например, при объеме поражения легких >20% выживаемость оказалась достоверно хуже, чем у больных с меньшим объемом поражения [10].

Поражение базальных отделов легких характерно и для идиопатической ОИП, и для НСИП, однако строгая последовательность вовлечения зон не имеет такой отчетливой «хронологической» закономерности, как при ССД. При идиопатических пневмониях одновременное с нижними вовлечение средних и верхних отделов встречается значительно чаще (до 70%), возможно (хотя и редко) изолированное или преимущественное поражение верхних отделов, а в целом отдельные гистоморфологические варианты идиопатических ИПЛ

существенно различаются локализацией поражения. Так, для ОИП характерно диффузное поражение легких, для десквамативной пневмонии — многоочаговое, а для лимфоцитарной пневмонии никакой доминантности в распространении не отмечено вовсе.

При изменениях во всех отделах легких симптоматика фиброзного процесса была более выраженной и разнообразной, чем при изолированном поражении нижних долей [11]. Закономерным представляется тот факт, что по мере вовлечения средних и верхних отделов легких клинические проявления ИПЛ становились более очевидными (рис. 1).

Частота выявления основных радиологических признаков у больных ССД с ИПЛ (n=113) [22]

Радиологический признак	Число больных, n (%)
Линейные и ретикулярные изменения:	
утолщение центрального интерстиция	51 (45)
утолщение стенок бронхов	90 (80)
перибронховаскулярные муфты	48 (43)
утолщение междольковых перегородок равномерное	87 (77)
утолщение внутридольковых перегородок	111 (98)
Очаговые изменения:	
перилимфатические очаги	2 (2)
центрилобулярные очаги	1 (1)
Локальное увеличение плотности легочной ткани:	
инфильтраты	2 (2)
«матовое стекло»	72 (64)
зоны консолидации	13 (12)
Локальное понижение плотности легочной ткани:	
центрилобулярная эмфизема	1 (1)
панлобулярная эмфизема	4 (4)
мешотчатые и цилиндрические бронхоэктазы	43 (38)
тракционные бронхоэктазы	23 (20)
сотовое легкое:	37 (33)
— мелкие кисты при сотовом легком	37 (33)
— крупные кисты при сотовом легком	8 (7)
Внепаренхиматозные изменения:	
утолщение плевры	57 (50)
плевральный выпот организованный	2 (2)
увеличенные лимфатические узлы средостения	6 (5)

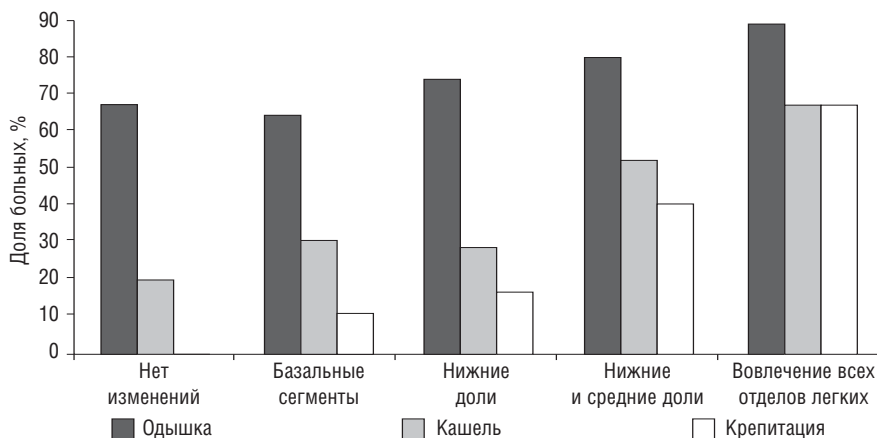


Рис. 1. Частота встречаемости основных клинических симптомов у пациентов без рентгенологических признаков ИПЛ с различной распространенностью КТВР-изменений (n=138; по [11])

Проведение МСКТ у больных ССД позволяет не только выявить характерные симптомы ИПЛ, но и оценить объем поражения и стадию развития патологического процесса в легких у данного больного, поэтому оценка исходных рентгенологических проявлений представляется исключительно важной с точки зрения выбора терапевтической стратегии и тактики. **Это диктует необходимость углубленного обследования с использованием МСКТ всех больных ССД, независимо от клинической формы, в возможно более ранние сроки для своевременного выявления и лечения ИПЛ. Представляется очевидной необходимость проведения МСКТ грудной клетки всем больным с впервые установленным диагнозом ССД.** На рис. 2 представлен распространенный фиброзирующий процесс в легочной паренхиме, выявленный при первом обращении больной ССД.

Данные литературы свидетельствуют о том, что первые годы ССД являются определяющими в плане возникновения и развития висцеритов вообще и ИПЛ в частности. Известно, что начало фиброзирующего процесса в легких у большинства больных приходится на первые 4–6 лет болезни [24]. Наибольшая потеря легочных объемов (основной функциональный признак фиброзирующего процесса) происходила в первые 2 года, даже если у больных не было клинических проявлений поражения легких. В последующем темпы снижения легочных объемов существенно замедляются, при этом давность болезни становится тем фактором, по которому можно предположительно оценить степень утраты дыхательной функции легких.

У многих больных ССД фиброзирующий процесс в легких имеет ограниченный характер, прогрессирует медленно и в течение длительного времени не имеет клинических проявлений. Примерно у 10–20% больных с самого начала и на протяжении всей болезни ИПЛ имеет прогрессирующее течение, а по мере распространения фиброзного процесса происходит существенное снижение легочных объемов и развитие дыхательной недостаточности [17].

Учитывая медленно прогрессирующее течение ИПЛ у большинства пациентов ССД и частое развитие ЛАГ через годы от начала ССД, большое значение приобретают **данные инструментальных и лабораторных методов обследования**, позволяющих достаточно рано прогнозировать развитие того или иного варианта легочного поражения.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) является обязательным методом обследования больного ССД, так как дает важную информацию для решения вопроса о назначении терапии, а показатели легочных тестов, в том числе при первом осмотре, имеют прогностическое значение. При исследовании ФВД у больных ССД определяются рестриктивные нарушения в виде уменьшения ФЖЕЛ и диффузионной способности легких для монооксида углерода (ДСЛ_{CO}). *При отсутствии бронхиальной обструкции и эмфиземы снижение ФЖЕЛ считается маркером рестриктивного типа вентиляционных нарушений, ассоциирующегося с легочным фиброзом.* До 40% пациентов с ССД демонстрируют легкий и средний уровень рестрикции (при ФЖЕЛ 50–70% от должных значений), а 15% — имеют тяжелые рестриктивные нарушения (при ФЖЕЛ <50% от должных значений) [24]. Снижение ДСЛ_{CO} обнаруживается у 80% больных ССД, в ряде слу-

чаев изолированное, без соответствующих изменений показателя ФЖЕЛ. Значительные рестриктивные нарушения коррелируют с выраженностью легочного фиброза, одышкой, наличием антител к топоизомеразе-1 (анти-Scl-70) и низкой частотой обнаружения антицентромерных антител. Доказано, что чем больше распространенность и выраженность легочного фиброза по данным КТВР, тем хуже показатели легочной функции [25]. При ИПЛ за счет интерстициального отека и фиброза увеличивается диффузионное расстояние, происходит деструкция капилляров, уменьшается объем капиллярной крови, нарушается баланс между альвеолярной вентилиацией и капиллярной перфузией, что закономерно приводит к снижению диффузии. Редукция ДСЛ происходит уже на самых ранних этапах развития ИПЛ. По данным A.U. Wells и соавт. [26], снижение ДСЛ_{CO} выявляется у 70% пациентов с диффузной формой ССД, не предъявляющих «пульмонологических» жалоб и не имеющих отчетливых признаков ИПЛ по данным рентгенографии органов грудной клетки. Основные причины снижения данного показателя при ССД — патология легочных сосудов и рестриктивные нарушения легких. При ССД эти факторы могут встречаться как вместе, так и по отдельности, в связи с чем определение ДСЛ является важной диагностической процедурой. При проведении многофакторного анализа пожилой возраст и низкие значения ДСЛ_{CO} были единственными независимыми предикторами смерти при ССД.

У больных ССД достаточно длительно регистрируется относительно сохранная функция ФЖЕЛ. В ранних работах, посвященных динамическим исследованиям легочных тестов, было продемонстрировано значительное уменьшение легочных объемов в первые годы болезни, а со временем степень их снижения замедлялась [27]. В более поздних исследованиях, однако, не было подтверждено, что длительность болезни относится к значимым предикторам снижения ФЖЕЛ. Так, у больных ССД



Рис. 2. Типичная картина ИПЛ при КТВР грудной клетки у больной ССД с давностью заболевания 2 года (собственное наблюдение)

с ИПЛ ежегодное снижение ФЖЕЛ составило примерно 4% независимо от давности болезни — от 0 до 4 лет и свыше 4 лет [28]. В большом проспективном наблюдении за когортой больных с ранней — до 5 лет — стадией болезни (и получавших стандартную современную терапию) снижение ФЖЕЛ происходило относительно равномерно у больных с разной длительностью болезни [29]. В этом наблюдении доля больных, у которых регистрировалось клинически значимое снижение ФЖЕЛ (на 10% и более от исходного), составила 16,7% в первый год динамического наблюдения, постепенно нарастая в последующие годы и достигнув 46% на 8-м году наблюдения. Таким образом, у больных ССД четко прослеживается прогрессирующее ухудшение легочной функции, темпы прогрессирования которой индивидуальны.

Предикторы ухудшения легочной функции при ИПЛ у больных ССД [30]:

- диффузная форма болезни;
- мужской пол;
- пожилой возраст;
- позитивность по антителам к Scl-70;
- высокий кожный счет;
- выраженный фиброз легких по рентгенологическим данным;
- исходная ФЖЕЛ <70%.

Значение ФЖЕЛ при первом осмотре имеет особое значение. Динамическое наблюдение за группой больных (n=60), включенных в исследование на ранней стадии — в первые 3 года болезни, — показало, что при исходно нормальных значениях ФЖЕЛ вероятность ее сохранения на стабильном уровне была значительно выше, чем у больных со сниженной ФЖЕЛ (рис. 3) [31].

Другие методы исследования легких при системной склеродермии. У больных ССД с поражением легких бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) выявил увеличенное содержание различных типов клеток, включая альвеолярные макрофаги, CD8 T-клетки, тучные клетки, базофилы, эозинофилы и нейтрофилы, а также иммунных комплексов. В проспективных исследованиях БАЛ оказался полезным предиктором течения ИПЛ при ССД. Подтверждение активного альвеолита с помощью БАЛ в дальнейшем ассоциировалось с усугублением одышки, отрицательной рентгенологической динамикой, сниже-

нием ФЖЕЛ и ДСЛ_{СО}. БАЛ также проводится для исключения инфекции.

Радионуклидное сканирование легких с технецием ^{99m}T-диэтилен-триамин-пентацетатом (^{99m}T-DTPA). Клиренс вдыхаемого ^{99m}T-DTPA служит индексом проницаемости легочного эпителия. Увеличение клиренса ^{99m}T-DTPA может быть чувствительным маркером воспаления, а нормальный клиренс, в свою очередь, позволяет исключить воспаление. У больных с изолированным снижением ДСЛ_{СО} обнаружение ускоренного клиренса ^{99m}T-DTPA позволяет отличить начальные стадии фиброзирующих процессов интерстиция от изолированного поражения сосудов легких. Исследование с ^{99m}T-DTPA может быть рекомендовано для больных с изолированным снижением ДСЛ и нормальными показателями ФЖЕЛ, а также как дополнение к КТ с целью дифференциальной диагностики сосудистого поражения и ранних стадий ИБЛ.

Определение концентрации выдыхаемого NO — чувствительный неинвазивный метод выявления ранних стадий поражения легких и оценки воспалительного компонента при ИПЛ. В ряде исследований показано увеличение концентрации выдыхаемого NO у больных ССД с ИПЛ, но не с легочной гипертензией.

Лабораторные маркеры поражения легких. Возможности ранней диагностики легочного фиброза могут быть расширены при использовании белков, синтезируемых в клетках респираторного тракта. К ним относят гликопротеин KL-6, экспрессирующийся преимущественно на альвеолоцитах II типа и дыхательном бронхиальном эпителии, и сурфактантные протеины (СП), которые продуцируются в альвеолах альвеолярными пневмоцитами II типа. СП относятся к подгруппе коллектина суперсемейства лектина СС-типа. Показано, что СП являются более чувствительным маркером легочного фиброза при ССД, чем KL-6, при этом KL-6 обладает более высокой специфичностью. Сывороточные уровни ряда хемокинов также коррелируют с легочным фиброзом и обладают большей чувствительностью в определении активности фиброзного процесса по сравнению с KL-6 или СП при ССД.

Как уже было отмечено выше, у многих больных ССД поражение легких протекает относительно доброка-

чественно, без явного прогрессирования, поэтому не всех больных с ИПЛ нужно лечить глюкокортикоидами (ГК) и иммуносуппрессантами [32]. Выбор — кого и как лечить — осуществляется с учетом исходной тяжести ИПЛ и при очевидном риске прогрессирования.

Назначение лечения показано больным с одышкой в первые 5–7 лет от начала болезни, если:

- по данным КТВР грудной клетки объем поражения легких превышает 20%, и/или
- ФЖЕЛ ≤70%, и/или
- отмечено снижение ФЖЕЛ на 10% и более за предшествующие 3–12 мес.

Лечение. Основное место в лечении ИПЛ при ССД занимает цик-

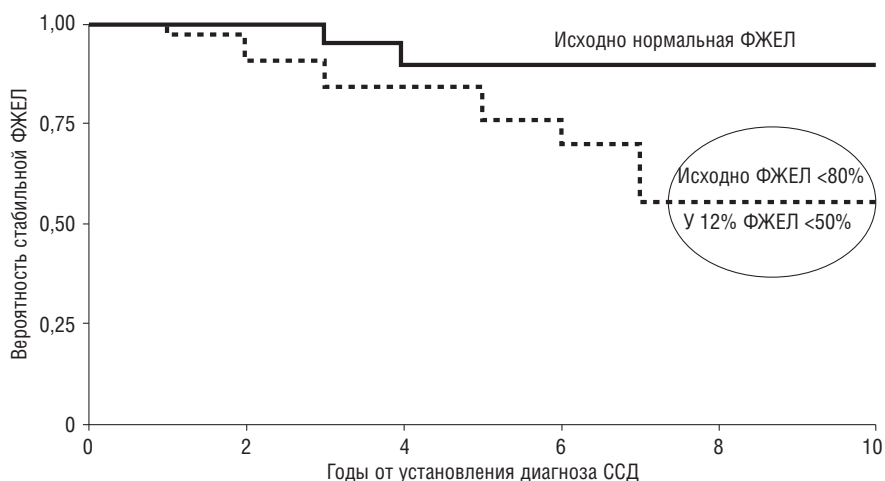


Рис. 3. Влияние исходной ФЖЕЛ (определенной в первые 3 года болезни) на вероятность снижения ФЖЕЛ при поражении легких у больных ССД [31]

лофосфан (ЦФ) в сочетании с ГК [33]. ЦФ является единственным иммуносупрессивным препаратом, рекомендованным Европейской антиревматической лигой (EULAR) для лечения ИПЛ при ССД, поскольку имеет уровень доказательности А. ЦФ назначают внутривенно в дозах 500–750 мг/м² в месяц или перорально в дозах 1–2 мг/кг в день в зависимости от эффективности и переносимости препарата. Способ введения ЦФ (пероральный или внутривенный) значимо не влияет на уровень изменений показателей ФЛТ. Длительность курса ЦФ должна составлять 6–12 мес. Имеются данные о большей эффективности более длительных (12–24 мес) курсов ЦФ с большей его кумулятивной дозой. Применение ЦФ в больших дозах (600–750 мг/м²) в болюсном режиме может оказывать кардиотоксическое действие, особенно у больных пожилого возраста, при этом кардиотоксическое действие наиболее выражено в течение 4–6 дней после введения ЦФ. Частота развития угрожающих жизни или необратимых нежелательных реакций (НР) у пациентов с ССД незначительна. Контроль эффективности терапии осуществляют по уровню ФЖЕЛ, которую нужно определять не реже 1 раза в 6 мес, оптимально — 1 раз в 3–4 мес. **Об эффективности терапии свидетельствует стабилизация или повышение уровня ФЖЕЛ.** После окончания курса ЦФ, а также в случае его неэффективности или непереносимости, возможно применение других иммуносупрессивных препаратов: микофенолата мофетила (ММФ), азатиоприна, циклоспорина. На фоне приема ММФ достигается стабилизация процесса в легких, в связи с чем он может применяться в качестве средства поддерживающей терапии. Длительность курса ММФ должна быть не менее 6 мес. Ретроспективно показано улучшение 5-летней выживаемости на фоне приема ММФ. Препарат назначают с дозы 1 г/сут (в два приема), увеличивая ее до 2–3 г/сут (в два приема) в случае хорошей переносимости.

При применении азатиоприна в дозе 100 мг/сут в сочетании с ГК в течение 12–18 мес отмечалась стабилизация ФЖЕЛ с некоторой тенденцией к ее нарастанию. Прием циклоспорина А при ССД, особенно в дозах, равных или превышающих 3 мг/кг в сутки, вызывало развитие НР более чем у половины пациентов. В то же время при длительной (от 3 до 5 лет) терапии циклоспорином А в дозах, не превышающих 2,5 мг/кг в сутки, отмечен положительный эффект в отношении легочной патологии при отсутствии серьезных НР. Для лечения ИПЛ при ССД в сочетании с иммуносупрессантами применяются ГК: преднизолон перорально в дозе 10–15 мг/сут. Не подтверждено преимущество высоких доз ГК.

При неэффективности иммуносупрессивной терапии и прогрессировании легочного фиброза показана трансплантация легких при условии отсутствия выраженной патологии других внутренних органов и тяжелого гастроэзофагеального рефлюкса.

В настоящее время активно разрабатываются новые терапевтические подходы: трансплантация гемопоэ-

тических стволовых клеток, применение генно-инженерных биологических препаратов — антител к цитокинам (например, к трансформирующему фактору роста $\beta 1$, интерлейкину 6), анти-В-клеточная терапия и др. Так, недавно опубликованы данные о многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании II фазы, в котором 43 больных ССД в течение 24 нед еженедельно получали тоцилизумаб (ТЦЗ) подкожно 162 мг и 44 больных — плацебо [34]. Оценка эффективности по выраженности кожного счета проводилась через 24 и 48 нед. Несмотря на то что не было достоверных различий в среднем изменении кожного счета между группами ($p=0,0579$), уменьшение плотности кожи было более выраженным у больных, получивших ТЦЗ. Кроме того, у меньшего числа пациентов, получавших ТЦЗ, отмечено снижение ФЖЕЛ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Серьезные инфекционные осложнения чаще были отмечены у больных, получавших ТЦЗ. Дальнейшие исследования эффективности и переносимости ТЦЗ при ССД продолжаются. В России накоплен ценный опыт лечения тяжелых форм системных заболеваний соединительной ткани (в том числе ССД) анти-В-клеточным препаратом ритуксимабом [35]. У больных ССД показан хороший эффект ритуксимаба на легочную функцию, в частности достоверное повышение ФЖЕЛ. Пока ни один из генно-инженерных биологических препаратов не зарегистрирован для лечения ССД с ИПЛ.

Заключение. ИПЛ при ССД встречается часто (>80%), но тяжелое прогрессирующее поражение развивается только в 10–15% случаев. Клинически значимые изменения в паренхиме легких развиваются рано, в первые 3–5 лет болезни. Гистологические проявления сходны с идиопатическими ИПЛ, но гистологический тип не определяет прогноз. По данным ФЛТ у большинства больных регистрируется относительно сохранная и стабильная ФЖЕЛ, но снижена ДСЛ. Показатели легочных тестов при первом осмотре имеют прогностическое значение. Необходимо проведение МСКТ грудной клетки всем больным с впервые установленным диагнозом ССД. Количественные (распространенность) и качественные («матовое стекло», сотовое легкое) параметры КТВР грудной клетки влияют на определение терапевтической тактики. Лечение ИПЛ проводят больным с очевидными признаками прогрессирования. Для лечения ИПЛ применяют иммуносупрессанты, препаратом выбора является циклофосфан.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за представление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:940–4. doi: 10.1136/ard.2006.066068
2. Гусева НГ. Системная склеродермия. В кн.: Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни

соединительной ткани. Москва: Медицина; 2004. С. 341–57 [Guseva NG. Systemic sclerosis. In: Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani* [Diffuse connective tissue disease]. Moscow: Meditsina; 2004. P. 341–57].

3. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007;117:557-67. doi: 10.1172/JCI31139
4. Gabrielli E, Avvedimento V, Krieg T. Mechanisms of disease: Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1989-2003. doi: 10.1056/NEJMra0806188
5. Гусева НГ. Системная склеродермия. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Москва; 2008. С. 447-66 [Guseva NG. Systemic sclerosis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow; 2008. P. 447-66].
6. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1809-15. doi: 10.1136/ard.2009.114264
7. Bakst R, Merola JE, Franks AG Jr, Sanchez M. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:633-53. doi: 10.1016/j.jaad.2008.06.004
8. Алекперов РТ. Синдром Рейно как мультидисциплинарная проблема. Альманах клинической медицины. 2014;35:94-100 [Aleperov RT. Raynaud's syndrome is a multidisciplinary problem. *Al'manakh Klinicheskoi Meditsiny*. 2014;35:94-100 (In Russ.)].
9. 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;35(5):388-94. doi: 10.1080/03009740600844381
10. 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):1248-54. doi: 10.1164/rccm.200706-877OC. Epub 2008 Mar 27.
11. 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):41-7 [Teplova LV, Ananyeva 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
12. Nychtjanova 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;103:109-15. doi: 10.1093/qjmed/hcp174
13. Van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. High dose immunoablation and autologous hematopoietic stem cell transplantation versus monthly intravenous pulse therapy cyclophosphamide in severe systemic sclerosis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2012;64:4167.
14. Bouros 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;165:1581-6. doi: 10.1164/rccm.2106012
15. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655-66. doi: 10.1056/NEJMoa055120
16. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest*. 2008;134:601-5. doi: 10.1378/chest.08-0053
17. Steen VD, Medsger AT. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2437-44. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U
18. Clements PJ, Roth MD, Elashoff R, et al. Scleroderma lung study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1641-7. doi: 10.1136/ard.2007.069518
19. Nyhtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of pulmonary complication and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(6):1625-35. doi: 10.1002/art.38390
20. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2006;33:1789-801.
21. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest*. 2008;134(2):358-67. doi: 10.1378/chest.07-2444
22. Ананьева ЛП, Теплова ЛВ, Лесняк ВН и др. Клиническая оценка проявлений интерстициальных поражений легких при системной склеродермии по данным компьютерной томографии высокого разрешения. Научно-практическая ревматология. 2011;49(2):30-9 [Anan'eva LP, Teplova LV, Lesnyak VN, et al. Clinical evaluation of the manifestations of interstitial lung injury in systemic scleroderma from high-resolution computer tomography data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(2):30-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-600
23. Алекперов РТ, Черемухина ЕО, Ананьева ЛП и др. Одностороннее поражение легких при системной склеродермии (описание случая). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):458-63 [Aleperov RT, Cheremukhina EO, Ananyeva LP, et al. Unilateral lung injury in scleroderma systematica: A case report. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):458-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-458-463
24. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1994;37:1283-9. doi: 10.1002/art.1780370903
25. 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;136(5):1333-40. doi: 10.1378/chest.09-0108
26. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum*. 1997;40(7):1229-36.
27. Greenwald GI, Tashkin DP, Gong H, et al. Longitudinal changes in lung function and respiratory symptoms in progressive systemic sclerosis. Prospective study. *Am J Med*. 1987;83:83-92. doi: 10.1016/0002-9343(87)90501-8
28. Khanna D, Chi-Hong Tseng, 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;63(10):3078-85. doi: 10.1002/art.30467
29. Assassi S, Sharif R, Lasky RE, et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R166. doi: 10.1186/ar3125
30. 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
31. Plastiras SC, Karadimitrakakis SP, Ziakas PD, et al. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum*. 2006;55(4):598-602. doi: 10.1002/art.22099
32. Au K, Khanna D, Clements PJ, et al. Current concepts in disease-modifying therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: lessons from clinical trials. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(2):111-9. doi: 10.1007/s11926-009-0016-2

33. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009;8(5):620-8. doi: 10.1136/ard.2008.096677
34. Khanna D, Denton CP, Jähreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016 May 5. pii: S0140-6736(16)00232-4. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4 [Epub ahead of print].
35. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-B-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):495-506 [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495-506(In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506

Вопросы для самоконтроля

1. С какой частотой при ССД встречаются тяжелые прогрессирующие формы ИПЛ?
А. 4–5%
Б. 10–15%
В. 50%
Г. 80%
2. Какой гистологический тип интерстициальной пневмонии встречается при ССД чаще всего?
А. Неспецифическая интерстициальная пневмония
Б. Обычная интерстициальная пневмония
В. Облитерирующий бронхиолит и/или организующаяся пневмония
Г. Лимфоцитарная пневмония
Д. Десквамативная пневмония
Е. Диффузные альвеолярные геморрагии
3. Следствием чего являются рестриктивные изменения при ССД, выявляемые при функциональном тестировании легких?
А. Эмфиземы легких
Б. Бронхиальной астмы
В. ИПЛ
Г. Легочной гипертензии
Д. Анемии
4. ИПЛ при ССД начинается с:
А. Верхушечных сегментов
Б. Прикорневых отделов
В. Базальных отделов
Г. Одновременно во всех отделах легких
Д. Все перечисленное
5. Каковы предикторы ухудшения легочной функции при ИПЛ у больных ССД?
А. Диффузная форма болезни
Б. Мужской пол
В. Пожилой возраст
Г. Позитивность по антителам к Scl-70
Д. Высокий кожный счет
Е. Исходная ФЖЕЛ <70%
Ж. Все вышеперечисленное
6. Какой иммуносупрессивный препарат рекомендован EULAR для лечения ИПЛ при ССД в связи с доказанной клинической эффективностью?
А. Циклофосфан
Б. Гидроксихлорохин
В. Азатиоприн
Г. Метотрексат
Д. Лефлуномид
Е. Циклоспорин А

Ответы — на с. 114