

ГЛАВА 8. ПОРАЖЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА ПРИ СИСТЕМНЫХ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Л.П. Ананьева

CHAPTER 8. RESPIRATORY TRACT DAMAGE ASSOCIATED WITH SYSTEMIC IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Lidia P. Ananyeva

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) – гетерогенная с клинико-патогенетической точки зрения группа системных хронических болезней человека, общий механизм развития которых связан с нарушением иммунологической толерантности к собственным тканям (аутоантигенам), характеризующихся хроническим воспалением и прогрессирующим необратимым нарушением функции внутренних органов [1, 2]. К наиболее значимым представителям этой группы относят: ревматоидный артрит (РА); системную красную волчанку (СКВ); прогрессирующий системный склероз, или системную склеродермию (ССД); идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ), болезнь (синдром) Шегрена (БШ) и смешанное заболевание соединительной ткани (СмЗСТ).

Изначально биологическим основанием для объединения этих заболеваний в одну группу были морфологические признаки диффузного поражения соединительной ткани, а также определенное сходство спектра клинических проявлений. В настоящее время патогенез ИВРЗ рассматривается как сложное взаимодействие факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе врожденного и приобретенного иммунитета, которые возникают задолго до развития клинических симптомов болезни. Вследствие дисрегуляции иммунной системы развиваются аутоиммунные нарушения. Фундаментальный механизм аутоиммунитета при ИВРЗ связан с нарушением иммунологической толерантности к собственным антигенам и представляет собой комплексный, мультифакториальный хронический воспалительный процесс, в котором активное участие принимают Т-и В-клетки, другие клетки иммунной системы, цитокины, факторы роста, простагландины и лейкотриены, а также сигнальные молекулы, регулирующие синтез медиаторов воспаления и функцию клеток иммунной системы [3, 4]. Важная характеристика ИВРЗ – гиперпродукция широкого спектра органонеспецифических аутоантител (ауто-АТ). АутоАТ служат диагностическими и прогностическими маркерами (табл. 1).

Таблица 1. Аутоантитела, включенные в классификационные критерии аутоиммунных ревматических заболеваний

Заболевание	Аутоантитела
Ревматоидный артрит	Ревматоидный фактор. Антитела к цитруллинированным белкам
Системная красная волчанка	Антиядерные антитела. Антитела к 2-спиральной ДНК. Анти-Sm, анти-SSA/Ro, анти-SSB/La. Антифосфолипидные антитела: к кардиолипину, к β_2 -гликопротеину I, волчаночный антикоагулянт, ложноположительная реакция Вассермана. Прямая проба Кумбса (в отсутствие гемолитической анемии)
Системная склеродермия	АНА. Антитела к топоизомеразе I. Антицентромерные антитела к CENP-A, CENP-B, CENP-C. Антитела к РНК-полимеразе III
Идиопатические воспалительные миопатии	Антисинтетазные антитела: анти-Jo
Болезнь Шегрена	Анти-SSA/Ro, анти-SSB/La. Ревматоидный фактор. АНА
Смешанное заболевание соединительной ткани	Анти-U1RNP

Примечание: АНА – антиядерные антитела; Sm – антиген Смита; SSA/Ro – антиген синдрома Шегрена А; SSB/La – антиген синдрома Шегрена В; CENP – центромеры, U1RNP – рибонуклеопротеин U1.

Патология и патогенез

ИВРЗ отличаются многообразием механизмов иммунопатогенеза, что объясняет их клиническую гетерогенность и вовлечение многих органов и систем. Течение характеризуется широкой вариабельностью, преобладают прогрессирующие хронические формы. Заболевания сопровождаются снижением качества жизни, высокой частотой инвалидизации и плохим прогнозом, связанным как с основной патологией, так и с коморбидными состояниями или осложнениями терапии.

Поражения респираторного тракта при ИВРЗ встречаются часто, в 50–80% случаев, и нередко приводят к выраженным структурно-функциональным нарушениям со стороны органов дыхания, снижению толерантности к физической нагрузке и качества жизни. Поражение легких существенно ухудшает состояние здоровья, прогноз и увеличивает смертность при всех ИВРЗ, поэтому раннее выявление респираторных нарушений имеет решающее значение [5, 6]. В системный процесс могут быть вовлечены все анатомические отделы респираторного тракта: дыхательные пути, плевра, паренхима, участвующие в акте дыхания мышцы, скелет грудной клетки и легочные сосуды.

К основным синдромам поражения респираторного тракта при ИВРЗ относят поражение верхних и нижних дыхательных путей, паренхимы легких, поражение плевры, дисфункцию диафрагмы и дыхательных мышц, поражение сосудов, а также другие состояния – аспирационную пневмонию / пневмонит, различные легочные инфекции и злокачественные новообразования. Часть этих синдромов связана собственно с ИВРЗ (поражение паренхимы или легочных сосудов, дисфункция диафрагмы и др.), развитие других носит вторичный характер (легочные инфекции, опухоли). Для ИВРЗ характерно сочетание различных синдромов поражения респираторного тракта. Спектр клинических проявлений при ИВРЗ примерно одинаков, но для каждого заболевания характерен свой паттерн основной легочной патологии. В табл. 2 приведены наиболее значимые для основных ИВРЗ легочные симптомокомплексы.

Поражения легких, ассоциированные с ИВРЗ, возникают как в дебюте, так и через месяцы и годы у длительно болеющих. При всех ИВРЗ болезнь в 4–20% случаев дебютирует с поражения легких, предшествуя развернутой клинической картине системного заболевания. Пока не появились внелегочные клинические симптомы, установить правильный диагноз ревматического заболевания трудно, так как признаки поражения легких неспецифичны: одышка, режé – кашель и хрипы в легких. Выраженность проявлений варьирует от бессимптомных, субклинических или медленно прогрессирующих вариантов до жизнеугрожающих, острых легочных повреждений. Субклинические легочные проявления наблюдаются чаще, чем клинически очевидные, особенно при хроническом течении. Периферический акроцианоз, изменения ногтевых фаланг по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол» встречаются редко. В связи с неспецифичностью и обычно поздним появлением клинических признаков физикальное обследование имеет второстепенное значение для своевременной диагностики поражения легких.

К наиболее частым и значимым проявлениям поражения респираторного тракта при ИВРЗ относятся интерстициальные пневмонии (ИП) или интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ). В широком

Таблица 2. Особенности поражения легких при ревматических заболеваниях

Заболевание	Основные легочные проявления
Системная склеродермия	Интерстициальные пневмонии, ЛАГ и другие варианты легочной гипертензии, тромбоэмболическая болезнь
Ревматоидный артрит	Ларингит, узелки на голосовых связках, интерстициальные пневмонии, бронхоэктазы, бронхолит, ревматоидные узлы, плеврит
Воспалительные миопатии	Интерстициальные пневмонии, слабость дыхательных мышц, аспирационная пневмония
Системная красная волчанка	Плеврит, синдром «поджатого легкого», диффузные альвеолярные геморрагии, легочный васкулит, слабость диафрагмы, ЛАГ, тромбоэмболическая болезнь
Болезнь Шегрена	Бронхит, бронхолит, бронхоэктазы, интерстициальные пневмонии, лимфома

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

смысле под ИП при ревматических заболеваниях понимают острые, подострые и хронические фибровоспалительные повреждения легочной паренхимы, которые могут сочетаться в одной биопсии, отражая текущий патологический процесс [7]. Курация ИЗЛ, ассоциированных с ИВРЗ (ИЗЛ-ИВРЗ) представляет большую проблему. ИП негативно влияют на качество жизни и общий прогноз ИВРЗ и относятся к одной из ведущих причин смерти при ССД, ИВМ, а также у пациентов с РА и обычной ИП [8–10]. ИЗЛ-ИВРЗ – это потенциально жизнеугрожающие состояния, поэтому их своевременное выявление, правильная оценка тяжести и адекватная терапия могут улучшить прогноз. Кроме существенного негативного влияния на выживаемость, ИЗЛ-ИВРЗ накладывают тяжелое бремя на систему здравоохранения в связи со значительным увеличением расходов на лечение. Например, 5-летняя курация одного пациента с РА-ИЗЛ в США обходится в среднем в 170 тыс. долл. [11].

Патогенез ИЗЛ-ИВРЗ изучен недостаточно. По современным представлениям, у генетически предрасположенных лиц рецидивирующее альвеолярное повреждение и нарушения процессов заживления являются ключевыми причинными механизмами развития легочного фиброза. В результате происходит аккумуляция воспалительных клеток в зонах повреждения, выход их в интерстициальное и альвеолярное пространства. Это приводит к активации легочных фибробластов, которые начинают производить избыточное количество компонентов внеклеточного матрикса. Процесс сопровождается дисбалансом образования и деградации коллагена, приводящим к чрезмерному накоплению коллагена в легких. Эпителиальные, мезенхимальные клетки и компоненты врожденной и адаптивной иммунной системы активируются и формируют агрессивное

микроокружение, способствующее прогрессированию нарушений. Эти факторы в совокупности способствуют хроническому воспалению, постепенному разрушению функциональной паренхимы легких, замещению коллагеном, что в конечном итоге приводит к легочному фиброзу, дыхательной недостаточности (ДН) и ранней смерти [12].

При ИВРЗ встречаются все морфологические типы повреждения легких, включенные в клинкоморфологическую классификацию идиопатических ИЗЛ (И-ИЗЛ). При всех ИВРЗ доминирующим вариантом ИЗЛ является неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), за исключением РА, при котором превалирует обычная интерстициальная пневмония (ОИП). При всех ИВРЗ встречаются также пневмонии с неопределенной картиной (т. е. неклассифицируемая пневмония, отличная от ОИП, НСИП и организуемой пневмонии [ОП]) или изменения с признаками разных морфологических типов одновременно. Так, на долю РА приходится 6–52% таких вариантов [13]. Полагают, что гистологические варианты НСИП и ОП более чувствительны к терапии глюкокортикостероидами (ГКС), чем ОИП. При всех паттернах ИЗЛ у пациентов с ИВРЗ выживаемость лучше, чем при ИФЛ. Рентгенологические признаки легочного фиброза у больных ИВРЗ имеют прогностическое значение, так как выживаемость при наличии признаков сотового легкого была достоверно ниже, чем у пациентов без этого признака [14]. Применяемые в настоящее время мультимодальные подходы к выявлению ИЗЛ-ИВРЗ позволяют в большинстве случаев поставить диагноз без биопсии легких, поэтому этот инвазивный метод, связанный с риском осложнений, применяется только в случае большой диагностической неопределенности (исключение присоединения инфекций, опухолей и др.).

Ведение пациентов

Что касается течения, то наряду с относительно благоприятными вариантами ИЗЛ, отвечающими на стандартную терапию, встречаются прогрессирующие формы, которые характеризуются ухудшением функции легких, нарастанием респираторных симптомов и рентгенологических признаков фиброза, снижением качества жизни, а также ранней смертностью [15, 16]. Прогрессирующий фиброзирующий вариант ИЗЛ встречается в 20–30% случаев ИВРЗ и без лечения приводит к необратимой ДН. Имеется большое сходство в патогенезе легочного фиброза при различных нозологиях, в связи с чем в последние годы разработаны общие подходы к терапии, в частности применение антифиброзных препаратов.

Течение и исходы ИЗЛ-ИВРЗ определяются рядом общих параметров: клинической формой, стадией болезни, темпами прогрессирования, ассоциацией со специфическими аутоАТ, морфологическим типом и др. Увеличение объема поражения легочной ткани ухудшает прогноз, а признаки со-

тового легкого указывают на высокую вероятность прогрессирования. Быстрое снижение показателей функциональных легочных тестов (ФЛТ) имеет неблагоприятное прогностическое значение, поэтому важно регулярное выполнение ФЛТ и соответствующая коррекция терапии.

Раннее выявление поражений респираторного тракта имеет решающее значение для прогноза. Трудности ведения пациентов с поражением легких связаны с отсутствием общепринятых алгоритмов выявления и рекомендаций по их лечению. В определенной степени этот пробел был заполнен консенсусом экспертов для ИЗЛ, ассоциированных с ССД (ИЗЛ-ССД) [17]. В общих чертах этот алгоритм может трансформирован для других ИВРЗ. Ниже предлагается схема курации пациентов с ИВРЗ (табл. 3).

Согласно современным рекомендациям, в случаях диагностической неопределенности у пациентов ИЗЛ, в первую очередь необходимо исключать ИВРЗ [18]. Диагностика ИВРЗ осуществляется в рамках соответствующих критериев и алгоритмов, изложенных, в частности, в отечественных рекомендациях по ревматологии [19]. Трудности ведения пациентов ИВРЗ с поражением респираторного тракта привели к созданию мультидисциплинарных команд (МДК), включающих врачей нескольких специальностей (пульмонологов, рентгенологов, морфологов), обсуждающих трудных пациентов [20]. Мультидисциплинарный подход к ведению больных ИЗЛ повышает качество диагностики, адекватность терапии и улучшает качество жизни. Врачи-ревматологи пока недостаточно активно участвуют в работе МДК, однако консультация такого специалиста рассматривается как важный момент в процессе установления правильного диагноза ИП [21]. Примеры организации и работы МДК с включением врача-ревматолога показывают, что среди пациентов с ИЗЛ, обратившихся в клинику пульмонологического профиля, только 52% имели идиопатические ИЗЛ, у 15% впервые выявляли ревматическое заболевание и в 33% случаев устанавливали диагноз интерстициальной пневмонии с аутоиммунными чертами (АИП) [22]. При длительном совместном наблюдении у $\frac{1}{3}$ пациентов диагноз может быть изменен в пользу ИВРЗ [23]. Эти данные свидетельствуют об актуальности внедрения МДК с участием ревматологов в практику.

Изучение АИП – заболевания, находящегося между идиопатическими формами ИЗЛ и ИЗЛ, ассоциированными с ревматическими заболеваниями, стало примером успешного сотрудничества пульмонологов и ревматологов. С целью оптимизации изучения таких форм ИЗЛ для их обозначения был предложен термин «интерстициальная пневмония с аутоиммунными чертами». АИП включает пациентов с доминирующим ИЗЛ, которые одновременно имеют одно или несколько ревматических проявлений и/или позитивность по отдельным аутоантителам, но не удовлетворяют актуальным критериям

Таблица 3. Схема выявления респираторных нарушений и ведения пациентов иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

Методы	Содержание
Определение факторов риска развития поражения легких / ИЗЛ у всех пациентов после установления диагноза	Пожилой возраст, мужской пол, давность заболевания < 5 лет, высокая активность заболевания (повышение уровня С-реактивного белка, СОЭ), характерные аутоантитела, пищеводно-желудочный рефлюкс
Скрининг всех пациентов на наличие поражения легких	Врачебный осмотр: одышка, кашель, характер мокроты, «часовые стекла» и «барабанные палочки», крепитация при аускультации, шумы в сердце и др.
Комплексная оценка тяжести выявленного симптомокомплекса	Функциональные легочные тесты: спирография, определение диффузионной способности легких, и/или бодиплетизмография. КТВР органов грудной клетки, оценка семиотики (ретикулярные изменения, «матовое стекло», консолидация, тракционные бронхоэктазы, «сотое легкое») и распространенности поражения (объем > 20%). Эхо-КГ (с определением СДЛА), при показаниях – катетеризация правых отделов сердца для исключения ЛАГ
Определение показаний к фармакотерапии заболевания с поражением респираторного тракта	Осуществляется с учетом общей активности и тяжести болезни как легочных, так и внелегочных проявлений. Не все больные нуждаются в фармакотерапии легочного поражения. Если лечение не назначается, необходимо тщательное динамическое наблюдение. При выборе терапии учитываются факторы: характер симптомокомплекса (ИЗЛ или ЛАГ), его выраженность, качество жизни пациента, наличие клинических рекомендаций, доступность контроля за лечением и др.
Выбор оптимального препарата или комбинации препаратов	Зависит от клинико-патогенетических особенностей: соотношения воспалительных и фибропластических процессов, эффекта и переносимости ранее проводимой терапии, скорости прогрессирования, факторов неблагоприятного прогноза, рисков инфекционных осложнений и профиля коморбидности
Оценка прогрессирования	Оцениваются в динамике изменения клинических симптомов, показателей ФЛТ, проявления патологии по КТВР, Эхо-КГ
Усиление терапии при необходимости	Смена препаратов 1-го ряда на препараты 2-го ряда, подключение потенциально эффективных препаратов вне показаний, включение в клинические испытания

Примечание: ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ФЛТ – функциональные легочные тесты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ЭхоКГ – эхокардиография; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

РЗ. Для установления диагноза АИП пациент должен удовлетворять 3 обязательным требованиям:

- признаки ИЗЛ по данным КТВР и/или хирургической биопсии легкого;
- исключение известных причин ИЗЛ при тщательном клиническом осмотре;
- отсутствие у пациента ИВРЗ, согласно принятым для этих болезней критериям диагноза.

На основе консенсуса экспертов были предложены классификационные критерии диагноза АИП (табл. 4), включающие 3 домена – А, В и С [24]. Клинический домен содержит характерные для ИВРЗ внелегочные проявления, серологический – набор специфических циркулирующих аутоАТ, морфологический – специфичные легочные проявления, выявленные при КТВР, гистоморфологические или функциональные характеристики. Для классификации заболевания как АИП больной должен соответствовать всем 3 обязательным условиям и иметь как минимум по 1 проявлению из доменов В или С.

На основе использования этих критериев была составлена характеристика АИП, отражающая гетерогенность группы. У 75% больных в клинической картине встречаются симптомы неспецифического характера: сухость рта и глаз, снижение массы тела, отечность кистей, полиартралгии и/или ар-

трит. Из тестов чаще всего позитивны антинуклеарные антитела (АНА) и/или ревматоидный фактор, у $1/2$ больных позитивным был только один из этих показателей.

Данные по естественному течению АИП противоречивы. Вероятно, выживаемость при АИП лучше, чем при ИЛФ, но хуже, чем при ИЗЛ-ИВРЗ. Факторы, связанные с ухудшением выживаемости при АИП включают пожилой возраст, курение в анамнезе, более низкую исходную функцию легких, легочную гипертензию (ЛГ), наличие антител RNP (*ribonucleoprotein* – белковый компонент малого ядерного нуклеотида) и минорного аллеля *MUC5B* [25]. В работе *G. Sambataro et al.* врачами – пульмонологами и ревматологами проспективно изучалась когорта пациентов с АИП (191 чел., средняя длительность наблюдения ~ 30 мес.) [26]. За время наблюдения у 24% пациентов были установлены диагнозы ревматических заболеваний, чаще всего – БШ и ИВМ. Эволюция в ИВРЗ происходила в сроки $22,0 \pm 15,8$ мес. Примечательно, что среди этих пациентов $1/4$ были серонегативными при включении. По данным других авторов, лишь небольшая часть пациентов с АИП эволюционируют в ИВРЗ – всего 10–14% [27, 28]. Ни один из пунктов, включенных в 3 домена АИП, не ассоциировался с общим прогрессированием

Таблица 4. Классификационные критерии для интерстициальной пневмонии с аутоиммунными чертами

Критерий	Признак
	1. Признаки ИП, выявленные при КТВР и/или хирургической биопсии легких. 2. Исключение альтернативной этиологии ИП. 3. Несоответствие критериям определенного СИРЗ и наличие как минимум 1 проявления из как минимум 2 (домены А–С).
А. Клинический домен	1. Сухость, шелушение и трещины кожи пальцев («рука механика»). 2. Дигитальные язвочки на кончиках пальцев. 3. Воспалительный артрит или полиартикулярная утренняя скованность ≥ 60 мин. 4. Ладонные телеангиэктазии. 5. Феномен Рейно. 6. Необъяснимый отек пальцев кистей. 7. Гиперемированно-цианотичная фиксированная сыпь на разгибательной поверхности пальцев (синдром Готтрона).
В. Серологический домен	1. Антиядерные (антинуклеарные) антитела в титре $> 1 : 320$. Типы свечения: диффузный, крапчатый, гомогенный, или а) антиядерные (антинуклеарные) антитела, нуклеолярный тип свечения в любом титре, или б) антиядерные (антинуклеарные) антитела, центромерный тип свечения в любом титре. 2. Ревматоидный фактор > 2 значений верхней границы нормы. 3. Антитела к циклическому цитрулированному пептиду. 4. Антитела к 2-спиральной ДНК. 5. Анти-SS-A (<i>Sjogren syndrome A</i>) антитела (Anti-Ro/SS-A). 6. Анти-SS-B (<i>Sjogren syndrome B</i>) антитела (Anti-La (SS-B)). 7. Антитела к рибонуклеопротеиду. 8. Антитела к Sm-антигену <i>Anti-Smith</i> . 9. Антитела к топоизомеразе 1 (Scl-70). 10. Антитела к t-PHK синтетазам (e.g. Jo-1, PL-7, PL-12, а также EJ, OJ, KS, Zo, tRS). 11. Антитела к PM-Scl. 12. Антитела к MDA-5.
С. Морфологический домен	1. Признаки радиологического паттерна при КТВР: а) НСИП; б) ОП; в) сочетание НСИП и ОП; г) ЛИП. 2. Гистологические черты в биоптате легкого, взятого хирургическим путем: а) НСИП; б) ОП; в) сочетание НСИП и ОП; г) ЛИП; д) интерстициальные лимфоидные агрегаты с герминальными центрами; е) диффузная лимфоплазмацитарная инфильтрация (с лимфоидными фолликулами или без них). 3. В дополнение к признакам ИП – многоуровневое вовлечение респираторной системы: а) необъяснимый плевральный выпот или утолщение плевры; б) необъяснимый перикардиальный выпот или утолщение перикарда; в) необъяснимое поражение дыхательных путей (по данным функциональных легочных тестов, КТВР или гистологии); г) необъяснимая легочная васкулопатия.

Примечание: ИП – интерстициальная пневмония; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; СИРЗ – системные иммуновоспалительные ревматические заболевания; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ОП – организующаяся пневмония; ЛИП – лимфоидная интерстициальная пневмония.

заболевания, включая паттерн ИЗЛ по КТВР. Признаки прогрессирующего ИФЛ сформировались у 35% пациентов за $14,3 \pm 8,0$ мес. Остальные пациенты оставались в относительно стабильном состоянии. Необходимость в постоянной кислородной поддержке появилась у 37,7% пациентов, 7,3% пациентов умерли от ДН, что в целом совпадает с данными других авторов. В этом интересном исследовании показаны 3 пути эволюции АИП: 1) медленная трансформация в ИВРЗ (в т. ч. серонегативных пациентов); 2) более быстрая – в прогрессирующий фиброзирую-

щий фенотип И-ИЗЛ; 3) стабильное доброкачественное состояние. В итоге за 2–3 года группа пациентов с АИП значительно уменьшилась за счет уточнения диагноза у 59% больных.

В отношении оптимальной терапии АИП данных мало. Исходя из принятой гипотезы патогенеза АИП, центральными механизмами считают воспаление и аутоиммунитет, поэтому лечение обычно начинают с иммуносупрессивных препаратов. Пока АИП остаются гетерогенной группой с неясным патогенезом, прогнозом и лечением, однако выделение

субтипа АИП и создание диагностических критериев стали важными шагами в понимании этого состояния. Показана возможность уточнения диагноза и более адекватной терапии [29].

Терапия респираторных проявлений

Ранняя и эффективная терапия ИВРЗ, уменьшающая активность или приводящая к ремиссии, снижает частоту и тяжесть обострений и уменьшает связанные с ними повреждения. Современная терапия респираторных проявлений ИВРЗ проводится на основе общих принципов лечения основного заболевания, является комплексной и включает ГКС и/или иммуносупрессанты. Несмотря на отсутствие полноценных доказательств эффективности ГКС, эти препараты они остаются частью начальной схемы лечения, основанной на многолетнем опыте. Часто терапия ИВРЗ начинается с *базисных противовоспалительных препаратов* (БПВП), преимущественно синтетических «стандартных» (с-БПВП) неспецифического иммуносупрессивного действия, которые потенциально улучшают течение заболевания, но не всегда эффективны или отменяются из-за побочных эффектов. В этих случаях применяют *генно-инженерные биологические препараты* (ГИБП) и синтетические таргетные БПВП (т-БПВП). Для большинства ИВРЗ, кроме РА, потенциально эффективные препараты применяются вне показаний, так как пока не одобрены официально.

Выбор терапии при ИЗЛ-ИВРЗ представляет большие трудности в связи с отсутствием достаточной доказательной базы и противоречивых данных по эффективности и переносимости современных лекарственных препаратов. Из всех применяемых препаратов для ИЗЛ при всех ИВРЗ подтверждена эффективность только нинтеданиба и в меньшей степени — микофенолата мофетила (ММФ). Наиболее широкий спектр с-БПВП, получивших доказательную базу, применяется при ИЗЛ-ССД; это с-БПВП циклофосфамид (ЦФ) и ММФ, ГИБП тоцилизумаб (ТЦ) и ритуксимаб (РТМ), антифиброзный препарат нинтеданиб, а также высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). На выбор терапии влияет прогрессирующий характер ИЗЛ, закономерно приводящий к фиброзу легких и развитию ДН. Если течение имеет прогрессирующий характер, важно оценить соотношение воспалительного и фиброзирующего компонентов. Учитывая, что в развитии ИЗЛ-СИРЗ участвуют процессы как воспаления, так и фиброобразования, у ряда пациентов потенциально эффективной стратегией может быть комбинированная терапия противовоспалительными и/или иммуномодулирующими и антифиброзными агентами. Преобладание фиброобразования и признаки прогрессирования — основание для назначения антифиброзной терапии.

После проведения исследований эффективности нинтеданиба у больных ИЗЛ-ССД [30] и рядом дру-

гих прогрессирующих ИЗЛ [31] *антифиброзная терапия* активно внедряется в ревматологии. В РФ нинтеданиб зарегистрирован для лечения ИЗЛ различной этиологии и применяется при фиброзирующем варианте ИЗЛ у пациентов с ССД, РА, ИВМ и др. Эффективность другого антифиброзного препарата пирфенидона изучалась при ИЗЛ-РА; было показано замедление снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на 55%, а в подгруппе пациентов с ОИП-паттерном фиброза — на 75% [32]. В настоящее время проводятся исследования влияния пирфенидона в сочетании с БПВП на ИЗЛ-РА.

В последние годы при лечении ревматических заболеваний применяется *концепция «лечение до достижения цели»*, согласно которой целью терапии является достижение ремиссии или минимальной активности заболевания. Концепция отмечает важность ранней диагностики, которая позволяет своевременно начать активную и строго контролируемую терапию, начиная с дебюта болезни или даже с «преклинической» стадии (как возможное предотвращение развития заболевания). Реализация стратегии «лечение до достижения цели» впервые была применена при РА, и в настоящее время показано, что она действительно приводит к снижению риска потери трудоспособности, инвалидности и увеличению продолжительности жизни пациентов [33]. Дальнейшие перспективы в лечении ИВРЗ связаны с применением новых лекарственных препаратов, направленных на основные мишени-участники патологических процессов повреждения [34].

При неэффективности всех методов терапии, неуклонном прогрессировании легочного фиброза и развитии ДН показана *трансплантация легких* при отсутствии выраженной патологии других внутренних органов. Этот пока малодоступный метод остается последним шансом для больных с терминальной стадией заболевания. Опыт применения трансплантации легких при ИЗЛ-ИВРЗ остается небольшим, но свидетельствует о том, что выживаемость у пациентов с ИЗЛ-ИВРЗ не отличается от таковой у пациентов с ИЛФ, кроме пациентов с ИВМ [35].

Лекарственно-индуцированные интерстициальные пневмониты составляют важную проблему при ИВЗ-СИРЗ. В основном это относится к иммуносупрессивным препаратам, в первую очередь к метотрексату (МТХ). Этот препарат назначается при многих заболеваниях, но наибольшее применение имеет при РА, так как относится к числу наиболее эффективных для лечения этого заболевания. Поэтому побочные эффекты МТХ, включая нежелательные события в отношении респираторной системы, лучше всего изучены на примере РА и ИЗЛ, ассоциированных с РА (РА-ИЗЛ). Длительное время существенные ограничения применения МТХ были связаны с возможностью развития лекарственного пневмонита, или «метотрексатного легкого». Новые данные, полученные в больших проспективных исследованиях, показали, что использование МТХ не ассоциируется

с увеличением риска развития ИЗЛ-РА и даже тор-мозит его начало на несколько лет [36, 37]. Совокупные результаты свидетельствуют, что лекарственный пневмонит встречается только у 0,3–0,4% пациентов с РА и что МТХ не является фактором риска развития ИЗЛ-РА [38, 39]. Поэтому применение МТХ при РА-ИЗЛ не противопоказано, и нецелесообразно отменять его у пациентов с поражением легких. В то же время при наличии факторов риска развития лекарственного пневмонита (низкий вес, хроническая почечная недостаточность, снижение легочной функции, признаки «сотового легкого» при КТВР) лечение МТХ следует назначать с осторожностью, а тяжелое течение РА-ИЗЛ является противопоказанием для назначения МТ [40, 41].

Известно, что все БПВП имеют потенциал вызывать лекарственные пневмонии, и оптимальный препарат для лечения ИЗЛ не определен. Как и прием МТХ, применение лефлюонида ассоциируется с риском развития пневмонита [42], а данные, касающиеся его влияния на течение РА-ИЗЛ, противоречивы. Если пациенты имеют вышеперечисленные факторы риска или выраженные признаки ИЗЛ-РА, предпочтительнее применение таких с-БПВП, как сульфосалазин, такролимус или ГИБП и т-БПВП [43].

Биологические и таргетные БПВП при ИЗЛ-ИВРЗ обладают потенциалом улучшать или стабилизировать легочные функции [44]. Но после применения многих ГИБП регистрировались случаи возникновения (или обострения) ИЗЛ, а сравнительные исследования носят противоречивый характер. В частности, имеются сведения о противоположных эффектах, оказываемых фактором некроза опухоли- α (TNF- α) на процессы фиброобразования легочной ткани. Показано, что дебют и обострение ИЗЛ-РА чаще возникали фоне ингибиторов TNF- α , а у лиц пожилого возраста наблюдалось прогрессирование ИЗЛ [45]. Поэтому у пациентов с РА-ИЗЛ применение ингибиторов TNF- α должно проводиться с осторожностью [46]. Применение абатацепта (АБА) показало улучшение или стабилизацию ИЗЛ, а увеличение риска развития ИЗЛ отсутствует [47]. При применении РТМ при РА было показано снижение риска обострений ИЗЛ, летальности и улучшение функции легких по сравнению с другими препаратами [48]. Эффективность и безопасность ингибиторов интерлейкина (IL)-6 и ингибиторов JAK требует дополнительных исследований. В целом группа инновационных препаратов привлекательна тем, что может быть эффективна как в отношении суставного синдрома, так и при поражении легких.

Легочная гипертензия, ассоциированная с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

При системных РЗ повышен риск развития ЛГ, эти заболевания отличает многообразие механизмов ее развития. Развитие ЛГ, ассоциированной с ИВРЗ (ЛГ-ИВРЗ), ассоциируется с ухудшением прогноза

[49]. ЛГ-ИЗЛ развивается как в связи с первичным вовлечением сосудов легких (группа 1 по классификации Всемирной организации здравоохранения), так и в связи с поражением левых отделов сердца (группа 2) и хроническими ИЗЛ (группа 3 ЛГ). У больных СИРЗ встречаются хроническая посттромбоэмболическая ЛГ (особенно у пациентов с факторами риска и тромбозами вен нижних конечностей, группа 5 ЛГ) и вено-окклюзионная болезнь легких. Все эти формы могут сочетаться [50]. Особенностью патогенеза легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) при ИВРЗ (ЛАГ-ИВРЗ) является развитие аутоиммунных реакций. Известно, что развитие ЛАГ-ИВРЗ ассоциируется с позитивностью к антиядерным аутоАТ – антицентромерным антителам (АЦА), анти-U1RNP (U1RNP – рибонуклеопротеин U1), нуклеолярным типом свечения при определении антинуклеарного фактора (АНФ), а также с антифосфолипидными антителами. Антитела к топоизомеразе-1 (анти-Топо-1), напротив, ассоциируются с развитием ЛГ при ИЗЛ. Предполагается также роль антител к рецептору ангиотензина II типа 1 и антител к рецептору эндотелина-1 типа А, которые могут функционировать как медиаторы воспаления, повышая цитотоксичность и способствуя ремоделированию сосудов [51]. АутоАТ к фибробластам, обнаруженные у 30% пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ССД (ЛАГ-ССД), участвуют в процессе ремоделирования сосудов, включая активацию рецепторов фактора роста тромбоцитов, что стимулирует высвобождение активных форм кислорода, пролиферацию фибробластов и синтез коллагена [52].

Обсуждается роль воспаления в патогенезе ЛГ-ИВРЗ. Так, воспалительные клеточные инфильтраты были обнаружены в плексиформных поражениях у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ИВРЗ [53]. Разнообразие патогенетических механизмов ЛГ при ИВРЗ предполагает дифференцированные терапевтические подходы, поэтому необходимо фенотипирование пациентов по группам ЛГ. Частота различных фенотипов ЛГ-ИВРЗ изучена недостаточно в связи с редкостью как самих заболеваний, так и частоты развития ЛГ. При ССД все виды ЛГ встречаются чаще, чем при других ИВРЗ, поэтому это заболевание чаще других включается в исследование, а результаты экстраполируются на другие ИВРЗ. Это не всегда правомочно и является отражением недостаточной разработанности проблемы.

Повышение давления в легочной артерии при СИРЗ нередко обусловлено поражением легочной паренхимы и дыхательных путей. Так, ЛГ, ассоциированную с клинически значимыми ИЗЛ-ИВРЗ, выявляют у 31% пациентов, и смертность у них выше, чем у пациентов без ЛГ [54]. Объем поражения паренхимы имеет значение для развития ЛГ, однако распространенность ИЗЛ по КТВР, как и ФЖЕЛ, не коррелируют со средним давлением в легочной артерии [54]. Примерно у 1/4 пациентов с ИЗЛ дав-

ление в легочной артерии составляет > 35 мм рт. ст., что свидетельствует о непропорциональности показателей, которые можно было бы ожидать от «изолированных» ИЗЛ. Эта непропорциональность предполагает вероятность одновременного вовлечения сосудов легких не только вследствие хронической гипоксии, но и по типу ЛАГ [50]. Интересными в этом плане представляются новые данные по эффективности ингаляционного трепростинила, по сравнению с плацебо, при ЛГ, ассоциированной с ИЗЛ разной этиологии (включая ССД). К 16-й нед. терапии у пациентов, получавших трепростинил, достоверно увеличилось расстояние в 6-минутном шаговом тесте (6-МШТ), улучшились маркеры дисфункции правого желудочка, снизился уровень NT-proBNP и частота клинических ухудшений. Кроме того, было отмечено меньше обострений ИЗЛ [55].

ЛГ, связанная с поражением левых отделов сердца (как клапанов, так и собственно миокарда), обусловлена основным заболеванием, коморбидными состояниями (например, сопутствующими ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и др.) или их сочетаниями. По-видимому, общие нарушения микроциркуляции, свойственные всем ИВРЗ, также имеют значение для функции миокарда. Об этом свидетельствует ухудшение показателей перфузионного резерва у пациентов с ЛАГ, выявленные при магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [56]. Эти нарушения потенциально могут усугублять тяжесть заболевания и ухудшение клинических исходов.

Собственно ЛАГ, которая является результатом пролиферативных изменений сосудистой стенки легочных артерий в отсутствие значимых изменений паренхимы легких или хронической гипоксии, при ИВРЗ встречается относительно редко. Самая высокая распространенность ЛАГ отмечена при ССД и СмЗСТ. Развитие ЛАГ при этих заболеваниях настолько характерно, что включено в критерии их диагностики. ЛАГ-ССД поражает 8–12% пациентов и имеет частоту 0,61 случая на 100 пациенто-лет. При СКВ выявление ЛАГ составляет $< 4\%$, а при других ИВРЗ – $< 1\%$ [57, 58]. Частота встречаемости ЛАГ-ИВРЗ различается в разных географических регионах. Так, в западных странах $\sim 70\%$ всех случаев приходится на ССД, а в Китае $\frac{2}{3}$ случаев приходится на СКВ, БШ и СмЗСТ [59, 60]. Показано, что ЛАГ-ИВРЗ – самая неблагоприятная в прогностическом отношении форма, которая является 2-м по распространенности типом после идиопатической ЛАГ (ИЛАГ). Существенно, что у пациентов ИВРЗ одновременно возникают поражения других жизненно важных органов (легких, почек и др.), что также влияет на продолжительность жизни.

Особенностями ЛАГ-ИВРЗ, в частности при ССД, считают торпидное к терапии течение и неблагоприятный прогноз даже на фоне активного лечения. По более ранним публикациям 3-летняя выживаемость при ЛАГ, ассоциированной с ССД, со-

ставляла всего 52%, несмотря на доступные целевые методы лечения. Выживаемость при СКВ-ЛАГ оказалась существенно лучше, с 3- и 5-летней общей выживаемостью в 89,4 и 83,9% случаев соответственно [58]. При изучении выживаемости в большой когорте пациентов ЛАГ за 10-летний период, 2010–2019 гг., не было достоверного ее улучшения, при этом показатели выживаемости в подгруппе с ЛАГ-ИВРЗ оказались самыми низкими по сравнению с другими субтипами, хотя исходное распределение по функциональным классам и стратификации рисков было аналогичным с ИЛАГ [59]. Это совпадает с данными других авторов, показавших, что 10-летняя выживаемость пациентов с ЛАГ-ИВРЗ остается низкой и составляет 59,9%, отражая плохой прогноз этого состояния [60]. Симптомы и клиническая картина ЛАГ при ревматических заболеваниях неспецифичны и аналогичны ИЛАГ. В ряде случаев у пациентов ИЛАГ при углубленном клиническом обследовании и после проведения иммунологических скрининговых тестов, устанавливается диагноз ИВРЗ, чаще всего ССД. Течение ЛАГ-ИВРЗ сходно с ее идиопатическим (первичным) вариантом.

При скрининге и ранней диагностике ЛАГ при ИВРЗ следует учитывать не потерявшие актуальности рекомендации [61].

- Всем пациентам с ССД следует проводить скрининг на предмет обнаружения ЛАГ.
- Поскольку встречаются перекрестные состояния, когда ССД сочетается с другими РЗ, пациенты СИРЗ с признаками ССД должны проходить скрининг так же, как больные ССД.
- Скрининг пациентов без клинических проявлений ЛАГ не рекомендуется для других ИВРЗ (СКВ, РА, дерматомиозита / полимиозита, БШ), если нет признаков ССД, в связи с редкостью ЛАГ при этих ИВРЗ.
- Проведение катетеризации правых камер сердца необходимо для диагностики ЛАГ.
- Проведения острого вазореактивного теста у пациентов с ССД и ИВРЗ не требуется.
- Скрининговая программа у пациентов с ССД или другими ИВРЗ с чертами ССД обязательно должна включать выполнение функциональных легочных тестов, включая исследование диффузионной способности легких (ДСЛ). При длительности заболевания > 3 лет и снижении ДСЛ $< 60\%$ целесообразны трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) и определение N-терминального пептида натрийуретического гормона (NT-proBNP).
- При ССД или СИРЗ с чертами ССД трансторакальная ЭхоКГ и оценка ДСЛ должны проводиться ежегодно, а при возникновении симптомов выполняются трансторакальная ЭхоКГ, оценка ДСЛ и определение уровня NT-proBNP.

Поскольку ЛГ, вызванная тромбозом, потенциально может потребовать хирургического лечения, часть авторов считают необходимым проведение

вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких всем больным ИВРЗ, у которых вывлена ЛГ.

Согласно последним рекомендациям, при ЛАГ-ИВРЗ рекомендуется использовать тот же алгоритм лечения, что и у пациентов с ИЛАГ, и при этом продолжать лечение основного заболевания на основании принятых стандартов [62]. Для лечения ЛАГ-ИВРЗ применяют весь спектр современной ЛАГ-специфической терапии. Нередко пациенты с ЛАГ-ИВРЗ получают ГКС, иммуносупрессанты или их комбинацию, что может улучшить общее состояние и клинический статус пациентов с СКВ, СмЗСТ и БШ; однако пациенты с ССД плохо отвечают на иммуносупрессивную терапию [57].

В процессе лечения пациентам ЛАГ-ИВРЗ рекомендуется применять стратегию оценки риска по 4 категориям с достижением низкого риска летальности в результате ЛАГ-специфической терапии [62]. У пациентов ЛАГ-ИВРЗ недавно была показана перспективность регулярного применения 4-уровневой модели оценки риска для эффективного прогнозирования 10-летней выживаемости [60].

Инфекционные осложнения

На течение и прогноз системных РЗ существенно влияют коморбидные инфекции (КИ), которые остаются одной из основных причин смерти у больных ИВРЗ. Осложнения, вызванные инфекциями, развиваются у 1–5–45% больных, а смертность, связанная с инфекционными осложнениями, достоверно выше, чем в популяции, сходной по полу и возрасту. Многие пациенты с ИВРЗ изначально имеют высокий риск инфекционных осложнений, обусловленный активным плохо контролируемым иммуновоспалительным процессом и дефектами иммунной системы. Применение ГКС, особенно в высоких дозах, и/или иммуносупрессантов повышает риск инфекционных осложнений у больных РЗ. На фоне приема иммуносупрессантов нередко развивается периферическая миелосупрессия с разной степенью лейко-нейтропении, что также повышает риск инфекций, который связан с кумулятивной дозой препарата. Пациенты с ИВРЗ, особенно принимающие иммунодепрессанты, подвергаются повышенному риску пневмококковой инфекции.

Пневмония — наиболее частая серьезной коморбидная инфекция, которая встречалась среди госпитализированных пациентов РА в 62,9% случаев, ССД — в 62,5%, СКВ — в 61,9%. Присоединение легочных инфекций у больных ИВРЗ, получающих иммуносупрессанты, существенно ухудшает прогноз РЗ [63]. Действие биологических препаратов направлено на специфические компоненты патогенеза РЗ, которые одновременно являются ключевыми факторами иммунной защиты человека, а именно TNF- α , IL-1 и -6, B- и T-лимфоциты и др.

Повышенный риск развития инфекций — это нежелательное явление, специфичное для всей группы БПВП и ГИБП, а повышение риска развития

тяжелых инфекций является неотъемлемым следствием их терапевтического воздействия. Наряду с положительным влиянием на основное заболевание, применение ГИБП ожидаемо ассоциируется с нарастающим риском развития инфекций разной этиологии и локализации, а также с повышенным риском реинфекции и реактивации латентной туберкулезной инфекции. Показано, что спектр нежелательных явлений и частота серьезных инфекций близки для всех препаратов этого ряда.

В отношении туберкулеза в большей степени риск повышается при лечении ингибиторами TNF- α , поскольку TNF- α относят к основным медиаторам гранулематозного воспаления, обеспечивающим контроль туберкулезной инфекции. В ревматологии разработана система мероприятий по снижению риска развития туберкулеза, и она применяется на практике как обязательная часть лечения ГИБП¹. Согласно актуальным рекомендациям, пациенты нуждаются не только в скрининге туберкулеза перед началом лечения, но и в регулярном обследовании после инициации терапии для предотвращения развития активного туберкулеза или активации латентной туберкулезной инфекции. При этом проведение скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции перед назначением и в ходе лечения необходимы при лечении всеми зарегистрированными в России ГИБП. Пока большинство рекомендаций имеют низкие уровни доказательности (C и D) [64].

Вакцинация представляет собой мощный метод предупреждения инфекционных заболеваний, которые являются важной проблемой для пациентов с ИВРЗ. До последнего времени ревматические аутоиммунные заболевания рассматривались как противопоказание для вакцинации. В настоящее время эта парадигма изменилась в отношении ряда основных вакцин, так как проведенные исследования не показали негативного влияния иммунизации на течение основного ИВРЗ. В подавляющем большинстве работ, в т. ч. отечественных, убедительно показано, что активность заболевания не влияет на иммуногенность инактивированных вакцин, а последние, в свою очередь, не оказывают какого-либо воздействия на течение ИВРЗ [65]. При назначении инактивированных вакцин (кроме гриппозных) БПВП и ГИБП оказывают разное влияние на постиммунизационный ответ, однако у большинства пациентов достигается удовлетворительный результат. Поэтому иммунизация указанными вакцинами может быть назначена в активной фазе болезни при условии проведения адекватной противоревматической терапии.

¹ Департамент здравоохранения города Москвы. Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом. Методические рекомендации № 133: скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных, получающих иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты. 2018. URL: <http://www.diaskintest.ru/upload/iblock/f65/f65733fe3571afa74daf48812aad4f7c.pdf> (дата обращения: 16.05.2023).

Таким образом, иммунизация хорошо изученной 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной признана целесообразной в курации больных ИВРЗ. Национальные программы по вакцинации больных СИРЗ в настоящее время находятся в стадии разработки.

Далее обсуждаются основные особенности поражения респираторного тракта и лечения отдельных нозологических форм ИВРЗ.

Ревматоидный артрит

Ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [66, 67]. Распространенность РА составляет 0,5–1,0% в общей популяции. Для болезни характерна выработка ревматоидных факторов – антител к собственным иммуноглобулинам (антитела IgM, IgA и IgG классов, реагирующих с Fc-фрагментом IgG) и антител к циклическому цитруллинированному протеину и к другим цитруллинированным белкам, которые встречаются у ~ 80% пациентов. Эти аутоАТ участвуют в патогенезе РА и имеют первостепенное значение для диагностики и прогноза. Эволюция болезни включает предклиническую стадию, затем появляются первые симптомы (ранний артрит) с последующим формированием развернутой картины РА [68]. Клинически РА проявляется воспалительным поражением суставов – синовитом, прогрессирование которого приводит к развитию структурных повреждений, прогрессирующим функциональным нарушениям и нередким развитием внесуставных проявлений. Частота внесуставных проявлений колеблется в пределах 18–40% [69]. Чаще других встречаются ревматоидные узлы и сухой кератоконъюнктивит. К серьезным внесуставным проявлениям, которые развиваются примерно в 15% случаев, относят поражение глаз (склерит, эписклерит, увеит, ретинальный васкулит), васкулиты других органов, включая кожный васкулит (язвенно-некротический, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит), поражение респираторного тракта и нервной системы (полинейропатия, мононеврит, перикардит и плеврит), гломерулонефрит, БШ. Редко встречаются синдром Рейно и синдром Фелти (увеличение селезенки, нейтропения $< 1,8 \times 10^9$). Последние годы спектр внесуставных признаков РА сузился, он представлен преимущественно подкожными ревматоидными узелками. Заболевание часто сопровождается стойкой потерей трудоспособности и повышением риска преждевременной смерти за счет осложнений, связанных с системным иммуновоспалительным процессом, и вследствие коморбидных заболеваний. К ведущим причинам смерти при РА относят патологию респираторного тракта, сердечно-сосудистые осложнения и онкопатологию [70, 71].

Респираторная система при РА – одна из самых характерных локализаций внесуставных проявлений РА. В 10–20% случаев РА дебютирует с респираторных проявлений, которые предшествуют суставному воспалению или возникают одновременно с артритом в начале болезни [72]. На рисунке приведен клинический пример, когда респираторные жалобы и полиартрит появились в течение 1 года, но рентгенологические изменения в легких отражают уже длительно текущий процесс. Пациент в возрасте 53 лет, со стажем курения 38 лет длительно страдал хроническим бронхитом. Длительность полиартрита составляла 1 год, жалобы на кашель и одышку продолжались 1 год. При обследовании установлен диагноз ревматоидного артрита, высокая активность системного воспаления и иммунологические нарушения (высокие титры ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду [АЦЦП]). КТВР была выполнена через 6 мес. от начала полиартрита.

Основные проявления поражения легких при РА – это поражение воздухоносных путей, паренхимы легких и плевры, включая ревматоидные узлы, а также поражение легочных сосудов, которое встречается редко [73] (табл. 5).

Поражение верхних дыхательных путей включает артрит перстнечерпаловидных суставов гортани, проявляющийся чувством инородного тела в горле, дисфонией, дисфагией, местным отеком и изменением положения голосовой складки, парамедиальное положение которой осложняется охриплостью голоса и даже удушьем, требующее экстренной трахеотомии. При ларингоскопии артрит перстнечерпаловидных суставов выявляется у 32–75% пациентов, по данным КТ – у 54–72%. При вовлечении нижних дыхательных путей развиваются бронхиолиты (облитерирующий и фолликулярный), они ассоциируются с высокими титрами ревматоидного фактора

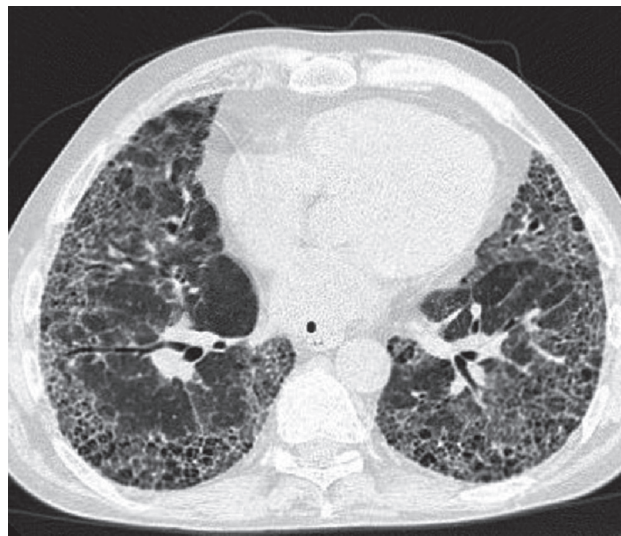


Рисунок. Выраженные фиброзные изменения в легких по типу обычной интерстициальной пневмонии у пациента с ревматоидным артритом

Таблица 5. Особенности поражения респираторного тракта легких при ревматоидном артрите

Локализация	Проявления
Перстнечерпаловидные суставы гортани	Артрит
Плевра	Плеврит. Пневмоторакс
Дыхательные пути	Бронхоэктазы. Бронхиолиты: констриктивный бронхиолит, фолликулярный, лимфоидный, диффузный панбронхиолит
Паренхима легких	Интерстициальные пневмонии: ОИП, НСИП, облитерирующий бронхиолит и ОП, лимфоидная. Диффузные альвеолярные геморрагии. Ревматоидные узлы. Синдром Каплана. Лекарственно-индуцированный пневмонит
Легочные сосуды	Легочный васкулит, легочная артериальная гипертензия
Лимфоидная ткань	Лимфоидная гиперплазия

Примечание: ОИП – обычная интерстициальная пневмония; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ОП – организующаяся пневмония.

и длительным течением заболевания, выявляются у 8–30% пациентов по изменениям ФЛТ или КТВР. Нередко у пациентов с РА обнаруживают бронхоэктазы (БЭ), частота которых при РА составляет ~ 20%, при этом на основе клинической диагностики их обнаруживают только в 2,7% случаев, а на основании КТВР – в 25% случаев [74]. БЭК при РА ассоциируются с хронической инфекцией. Сочетание БЭК и РА связано с более высокой смертностью, чем у пациентов с БЭК без РА.

Поражение плевры симптоматически проявляется всего в 3–5% случаев, хотя при аутопсии у 70% пациентов есть признаки вовлечения плевры. Экссудативный плеврит при РА чаще встречается у женщин среднего возраста с ревматоидными узелками и позитивностью по ревматоидному фактору.

Поражение паренхимы легких при РА включает развитие ревматоидных узелков (РУ), интерстициальных пневмоний (синоним – интерстициальные поражения легких) и сосудистой патологии (геморрагический альвеолит, васкулит, ЛАГ и ЛГ, ассоциированная с интерстициальным фиброзом или венозными тромбозами). Редкой формой является синдром Каплана – сочетание РА и пневмокониоза.

Особой формой внесуставных проявлений при РА, патогномичной для этого заболевания, являются ревматоидные узелки (РУ), которые обычно формируются периартикулярно в подкожной клетчатке, но могут встречаться и в паренхиматозных органах, включая паренхиму легких, плевру и даже голосовые связки. Частота выявления РУ в легких зависит от методического подхода и колеблется в пределах 20–40%. РУ в легких могут быть единичными или

множественными, располагаются обычно в субплевральных зонах, нередко в верхних отделах, размер варьируется от 0,5 мм до 7 см. Обычно РУ не проявляются клинически, однако в редких случаях, при образовании полостей вследствие их распада или разрыва, клинические симптомы могут возникать при развитии плеврального выпота, бронхоплевральной фистулы или инфекции. Как правило, РУ в легких ассоциируются с подкожными РУ и высокими титрами ревматоидного фактора и АЦЦП, но могут встречаться и у серонегативных по ревматоидному фактору больных. Наличие РУ не отражает активность болезни в оценке по проявлениям поражения суставов [75].

Для РА характерны сочетанные многоуровневые поражения органов дыхания с одновременным вовлечением проксимальных и дистальных отделов бронхиального дерева, легких и плевры в разных сочетаниях. Такие сочетанные проявления встречаются у 41% пациентов с бронхолегочными поражениями [76]. При этом одновременное поражение нижних дыхательных путей, легких и плевры встречается относительно редко – у 9% больных, поражение бронхов и плевры – у 29% пациентов, поражение легких и бронхов – у 12% пациентов.

ИП – наиболее частое легочное проявление РА, которое существенно ухудшает прогноз болезни по сравнению с пациентами без ИП. Реальная встречаемость ИЗЛ при РА (ИЗЛ-РА) остается неизвестной, в зависимости от методов частота выявления колеблется и в среднем составляет около 40% [77]. У 5–10% пациентов с РА развивается клинически значимое (т. е. имеющее клинические симптомы) ИЗЛ и у 10–30% пациентов выявляют субклиническое вовлечение паренхимы легких [78]. При КТВР структурные изменения паренхимы легких выявляют в 30–70% случаев [79]. У пациентов с РА возникновение ИЗЛ приводит к значительному снижению трудоспособности, развитию инвалидности и повышению смертности. При РА ИЗЛ являются 2-й по частоте причиной смерти [80]. Средняя выживаемость пациентов с РА составляет ~ 7 лет после установления диагноза ИЗЛ [81].

К факторам, предрасполагающим к возникновению ИЗЛ, относят мужской пол, курение, пожилой возраст (> 65 лет), высокую активность РА (повышение СОЭ и СРБ), внесуставные проявления (ревматоидные узлы), а также некоторые серологические и генетические маркеры [78, 82]. Еще один фактор, который известен как фактор риска развития ИФЛ – полиморфизм промотора гена *MUC5B* (rs35705950) [83]. Среди серологических маркеров, ассоциирующихся с развитием ИЗЛ, отмечают высокую серопозитивность по ревматоидным факторам (ревматоидный фактор ≥ 100 IU/ml) и антителам к циклическим цитруллинированным протеинам (АЦЦП ≥ 90 IU/ml) [84, 85]. У 1/2 пациентов РА поражение паренхимы легких развивается в первые 5 лет болезни. У большинства больных ИЗЛ-РА определя-

ются изменения показателей ФВД, и они относятся не только к чувствительным параметрам раннего выявления ИЗЛ (особенно ДСЛ), но и к независимым предикторам смертности [86, 87]. Показатели ФЛТ в определенной степени могут прогнозировать эволюцию ИЗЛ-РА. При длительном наблюдении у пациентов с ИЗЛ-РА отмечалось прогрессирующее снижение показателей легочных функций, которое было более выраженным при превалировании фиброзирующих процессов по сравнению с воспалительными вариантами пневмонии. Показана корреляция смертности с исходной ФЖЕЛ < 62% или со снижением ФЖЕЛ на 10% от исходного за любой период наблюдения [87].

Данные по частоте встречаемости морфологических типов пневмоний при РА различаются, считается, что ОИП встречается чаще других вариантов и выявляется у 8–66% пациентов. При этом частота встречаемости НСИП колеблется в пределах 19–57%, ОП – в пределах 0–11%, другие типы (лимфоцитарная и десквамативная) встречаются редко [88]. Для РА доказано негативное значение морфологического типа ИП для прогноза. Гистологически подтвержденная ОИП отличалась большей скоростью прогрессирования и худшей выживаемостью, чем другие гистологические субтипы ИЗЛ-РА [89].

В зависимости от проявлений в дебюте выделяют острое / подострое и хроническое течение ИЗЛ. В основе острого / подострого ИЗЛ чаще всего лежит развитие острой пневмонии или диффузного альвеолярного повреждения, которые встречаются редко. При РА доминирует хроническое течение ИЗЛ, часто прогрессирующего характера. К факторам риска прогрессирования и смерти ИЗЛ-РА относят пожилой возраст, мужской пол, курение, ревматоидные узлы, признаки обычной интерстициальной пневмонии, низкие исходные значения ФЖЕЛ и ДСЛ, быстрое снижение ФЖЕЛ и ДСЛ в течение 6 мес. после установления диагноза, высокий уровень АЦЦП и большой интервал между появлением первых симптомов РА и первым обращением к врачу [90].

Кроме «классических» вариантов поражения паренхимы легких при РА редко встречается синдром Каплана (*Caplan's syndrome*) – своеобразное узловатое поражение легких у больных РА, страдающих пневмокониозом [91]. У таких больных синдром Каплана выявляется в 25% случаев и часто сочетается с появлением периферических ревматоидных узелков и высокими титрами ревматоидного фактора. Фактором риска является работа в угольных шахтах, реже – контакт с силиконовой или асбестовой пылью. Характеризуется образованием множественных округлых уплотнений по периферии легких диаметром 0,5–5,0 см, имеющих структуру ревматоидной гранулемы. Клиническое течение малосимптомное (кашель, одышка, боли в грудной клетке). Узелки в легких часто распадаются с образованием полостей и кальцифицируются. Функция легких значительно не нарушается.

Поражение легких при РА имеет значительно более широкий спектр, чем при других ИВРЗ. К вторичным, т. е. не относящимся к внесуставным проявлениям, поражениям респираторного тракта при РА относят имеющую особую значимость для РА легочную лекарственную токсичность, инфекции нижних дыхательных путей, рак легкого и более редкие состояния – амилоидоз, атипичная фибробуллезная болезнь [92]. Среди «респираторных» причин смерти при РА, наряду с прогрессированием ИЗЛ (20–25%), тяжелым обострением (30–40%), в 8–10% случаев летальный исход вызван раком легких и в 8–18% – инфекционными пневмониями.

Тактика ведения пациентов

Контроль над болезнью является критически важным фактором предупреждения и ограничения тяжести и эволюции болезни, приводящих к таким серьезным последствиям, как внесуставные проявления и коморбидные состояния. состояния [19, 67]. При выборе терапевтической тактики в лечении ИЗЛ-РА важно учитывать, что активность артрита при РА – один из факторов риска развития ИЗЛ. Более того, высокая активность артрита ассоциируется с риском развития обострения ИЗЛ, и это может стать фактором плохого прогноза для пациента с РА [93]. Первоочередными задачами лечения пациента с активным артритом (с или без ИЗЛ) должны быть подавление и стабилизация суставного воспаления. Эффект ММФ или ЦФ при ИЗЛ-РА изучен недостаточно. Принимая во внимание эффективность и безопасность ГИБП и т-БПВП, начинать терапию лучше с АБА или РТМ, при неэффективности применять ингибиторы янус-киназ, ТЦ и ингибиторы TNF- α . Если при КТВР преобладают субплевральные ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы, сотовое легкое, характерные фибротические изменения, следует рассмотреть нинтеданиб. Антифиброзная терапия при прогрессирующем варианте ИЗЛ-РА назначается как терапия второго плана и, по-видимому, преимущественно в комплексе с БПВП.

Пациенты РА, у которых развиваются респираторные проявления, имеют более высокую смертность. Их лечение является проблемой для клинициста и остается недостаточно разработанным. Критически важно достигнуть ремиссии или минимальной активности суставного воспаления. Начиная лечение ИЗЛ-РА, важно оценить активность заболевания в целом, превалирование суставного или легочного воспаления, факторы риска прогрессирования и необходимость модифицирования терапии, включая подключение более активных иммуномодулирующих и антифиброзных препаратов. При назначении терапии ИЗЛ-РА важно мониторировать состояние пациента каждые 3–6 мес. для поддержания контроля над легочным процессом. Остро протекающее обострение ИЗЛ, прогрессирование легочного фиброза, рак легких и инфекционные пневмонии относятся

к основным причинам смерти при ИЗЛ-РА, поэтому предупреждение и контроль этих причин смерти является особенно важным для улучшения прогноза пациентов.

Системная склеродермия

Прогрессирующий системный склероз, или ССД, — заболевание, при котором в результате повреждающих воздействий окружающей среды у лиц с генетической предрасположенностью возникает каскад микрососудистых и иммунологических ответных реакций, приводящих к развитию фиброза кожи и внутренних органов [94]. ССД относится к редким ИВРЗ, ее частота составляет ~ 1 : 10 000, соотношение женщин к мужчинам 7 : 1. Дебют приходится на 40–60 лет, однако в 10% случаев заболевание развивается в детском возрасте. Полагают, что в патогенезе заболевания первый этап — повреждение микрососудов, которое сопровождается притоком и активацией различных клеток иммунной системы. Второй этап — развитие воспалительных и аутоиммунных реакций, клетки-участники которых напрямую или через секретируемые факторы индуцируют активацию фибробластов и трансдифференциацию различных стромальных клеток-предшественников в активированные и устойчивые к апоптозу миофибробласты. Активированные миофибробласты, накапливаясь в тканях-мишенях (кожа, легкие и сердце) в избытке вырабатывают фибриллярный коллаген и другие внеклеточных матричные макромолекулы. Компоненты фибротической матрицы стимулируют резидентные стромальные клетки, устойчивые к апоптозу, к дальнейшему ремоделированию. Микрососудистые нарушения, активация иммунной системы и пролиферация фибробластов — эти три составляющие тесно взаимосвязаны, носят системный характер, но могут варьироваться от одного органа к другому и иметь различные временные траектории [95, 96].

Клиническая картина болезни отличается полиморфизмом и включает как легкие маломанифестные формы, не требующие лечения, так и тяжелый системный процесс фиброобразования, ведущий к необратимому повреждению жизненно важных органов. Чаще других встречаются две формы болезни. При диффузной форме, которая встречается у трети пациентов и начинается остро/подостро, в первые 2–3 года прогрессирует генерализованный фиброз кожи и внутренних органов (сердца, легких, почек, желудочно-кишечного тракта). Лимитированная форма (примерно $\frac{2}{3}$ пациентов) относительно доброкачественная, часто хроническая, медленно прогрессирующая. Она дебютирует с синдрома Рейно, возникающего за несколько лет до начала других проявлений болезни, и отличается доминированием сосудистой патологии [97]. Для ССД характерна циркулирующая большая спектр аутоАТ, в том числе высокоспецифичных для этого заболевания, к различным ядерным аутоантигенам. Частота их

обнаружения достигает 95% (при определении АНФ-Нер2). Диффузная форма болезни ассоциируется с анти-Топо-1 (которые выявляются у 20–40% пациентов), и высоким риском развития ИЗЛ. Лимитированная форма отличается носительством аутоАТ к АЦА, которые встречаются у 16–39% пациентов и ассоциируется с высоким риском развития ЛАГ. Антитела к RNA-полимеразе III выявляются редко (6–10%) и ассоциируются с развитием острого почечного криза и ИЗЛ. Клинико-иммунологические ассоциации имеют важное значение для определения клинической формы ССД на раннем этапе (диффузная или лимитированная), для прогнозирования развития органной патологии (ИЗЛ или ЛАГ) и определения темпов прогрессирования и прогноза [98]. Для подтверждения диагноза ССД используют классификационные критерии, в которые входят ЛАГ и ИЗЛ [99].

При ССД общая выживаемость с момента установления диагноза значительно ниже, чем в общей популяции, сопоставимой по полу и возрасту. Риск смерти при этом заболевании на 25% выше, по сравнению с таковым у здоровых лиц, и в целом не изменился за последние 40 лет [100]. В конце XX в. 5-летняя выживаемость составляла 77,9%, 10-летняя выживаемость — 55,1% [101].

Поражение респираторной системы имеет негативное влияние на прогноз жизни при ССД и в настоящее время занимает первое место среди причин смерти [102]. Выживаемость пациентов без вовлечения легких значительно лучше, чем пациентов с поражением легких [98]. В последние годы ДН, связанная с легочным фиброзом, была причиной смерти у 43% пациентов [103]. Все отделы респираторного тракта могут быть вовлечены в патологический процесс, но, в отличие от других ИВРЗ, в наибольшей степени поражается паренхима легких. Самые частые проявления со стороны респираторного тракта — ИЗЛ, реже встречаются сосудистые изменения, в первую очередь ЛАГ [104]. Значительно более редки адгезивный плеврит (фиброз плевры, спайки) и поражения дыхательных путей. Инфекционные осложнения — пневмонии, абсцедирование — возникают реже, чем при других системных РЗ. Известно учащение развития рака легких на фоне склеродермического пневмосклероза: риск развития злокачественных новообразований в легких у больных ССД в 3–5 раз выше, чем в популяции.

Поражение дыхательных путей. Обструкцию или дисфункцию мелких дыхательных путей выявляют разными методами у 20–60% пациентов, при этом частота этих нарушений у пациентов с ИЗЛ почти в 2 раза выше. Обструкция мелких дыхательных путей при ССД может рассматриваться как клинический признак недиагностированной обструктивной болезни легких, если она изолирована или связана с обструкцией больших дыхательных путей (которую выявили у четверти пациентов), особенно у курильщиков табака. В то же время обструкция мелких

дыхательных путей, связанная со снижением ДСЛ, может указывать на возможное поражение бронхиол при системном поражении интерстиция. Дисфункция мелких дыхательных путей была в значительной степени связана с продолжительностью заболевания (> 3 лет), что, вероятно, обусловлено прогрессирующим ремоделированием дыхательных путей. При этом наличие дисфункции ухудшает качество жизни, связанного с дыханием. Развитие бронхоэктазов выявлено в 16% случаев, и что может быть связано с аспирацией, вызванной нарушением моторики пищевода, с иммуносупрессивной терапией или с «первичным» фиброзирующим процессом в стенках бронхов. Таким образом, малые дыхательные пути могут быть еще одной важной мишенью поражения легких при ССД [105, 106].

ИП или ИЗЛ. ИЗЛ встречаются при ССД очень часто, у ~ 80% больных (по данным аутопсии — у 100%), и начинаются рано, в первые 3 года болезни [107]. Доказано, что распространенность легочного фиброза при ССД влияет на выживаемость. Так, объем ИЗЛ > 20% почти в 3 раза повышал риск ухудшения течения заболевания и смерти [108]. Для оценки объема поражения легких при ССД предложен простой алгоритм с выделением 2 вариантов — выраженное поражение (> 20% объема) и ограниченное (< 20%) ИЗЛ [109]. Если разделение по объему поражения на уровне 20% вызывает затруднения, дополнительно учитывается показатель ФЖЕЛ: если он < 70%, больного относят к группе с выраженным поражением, при котором однозначно показана активная терапия. Течение ИЗЛ варьируемое, с периодами ухудшения и/или стабилизации [110]. Примерно у 1/2 пациентов ИЗЛ имеют ограниченный характер, субклинические проявления, а функция легких длительно не снижается и/или остается стабильной. Однако в ~ 1/3 случаев отмечается постепенное прогрессирование легочного фиброза, т. е. при ССД, как и при других ИЗЛ, может быть выделена подгруппа больных с прогрессирующим фенотипом. На прогрессирование ИЗЛ влияет ряд факторов, суммированных в табл. 6 [94, 109, 111–113].

Тактика ведения пациентов

Для максимального улучшения возможных клинических исходов ИЗЛ при ССД необходимы ранняя диагностика, оценка тяжести, прогнозирование прогрессирования и адекватное лечение. Согласно последним рекомендациям экспертов, ведение пациентов ИЗЛ-ССД должно включать несколько обязательных этапов [114]. При первом обращении пациента необходимо проведение скрининга на ИЗЛ и на ЛАГ. Скрининг включает оценку факторов риска и клинический осмотр. Основным методом выявления ИЗЛ при ССД является КТВР, на этапе скрининга настоятельно рекомендуется выполнение ФЛТ, включая определение ДСЛ. На 2-м этапе определяется необходимость лечения ИЗЛ. Не все пациенты нуждаются в терапии ИЗЛ. В дебюте за-

Таблица 6. Факторы риска развития и прогрессирования интерстициальных заболеваний легких при системной склеродермии

Параметры	Проявления
Форма болезни	Диффузная
Стадия	Ранняя – первые 3–4 года болезни
Ассоциация с аутоантителами	Scl-70, PM/Scl
Показатели ФЛТ	Снижение ФЖЕЛ и/или DL _{CO} на ≥ 10% в течение года
Данные КТВР ОГК	Объем поражения > 20%. Признаки сотового легкого
Поражение ЖКТ	Выраженный пищеводно-желудочный рефлюкс

Примечание: ФЛТ – функциональные легочные тесты; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КТВР ОГК – компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

болевания пациенты с мягким течением, незначительным объемом поражения, сохранными легочными объемами и при отсутствии прогрессирования не нуждаются в фармакотерапии ИЗЛ. Таким пациентам необходимо тщательное динамическое наблюдение, поскольку ухудшение может развиваться на любом этапе заболевания. Рекомендуется проходить осмотры и/или обследование 1 раз в 3–6 мес. При определении показаний к терапии целесообразно ориентироваться на ряд параметров:

- снижение ФЖЕЛ < 80% и клинические респираторные симптомы;
- объем поражения легких > 20% по данным КТВР;
- объем поражения легких > 10% и сниженные показатели ФЛТ.

При динамическом наблюдении важны отрицательная динамика рентгенологической картины или ухудшение показателей ФЛТ, может учитываться десатурация кислородом при физической нагрузке. На 3-м этапе курации выбирают фармакотерапию ИЗЛ. Эксперты рекомендуют начинать терапию с ММФ 2–3 г в сутки, а также рассмотреть добавление нинтеданиба к проводимой иммуносупрессивной терапии ММФ/ЦФ. Можно использовать нинтеданиб в развернутой стадии, при агрессивном или прогрессирующем ИЗЛ, при неэффективности терапии иммуносупрессантами. Следует рассматривать монотерапию нинтеданибом при длительно текущем ИПЛ, когда терапия иммуносупрессантами не показана. Рассматривается также ТЦ для пациентов с ранней стадией ССД, ассоциированной с ИЗЛ при повышении реактантов острой фазы воспаления, или при невозможности терапии иммуносупрессантами или нинтеданибом. На 4-м этапе курации проводят динамическое наблюдение с целью достижения успеха. Рекомендуется регулярно оценивать изменения клинических симптомов, ФЖЕЛ и ДСЛ, изменения рентгенологической картины (по данным КТВР) и уровень оксигенации (в т. ч. после нагрузки). Под

успехом терапии авторы понимают достижение стабилизации или улучшение клинических симптомов, показателей ФЛТ (в первую очередь ФЖЕЛ, ДСЛ), картины по КТВР, по тесту 6-МШТ, и/или сатурации при нагрузке. После достижения стабильности в течение 2 лет возможны редуцирование и отмена терапии.

Лечение ССД остается трудной задачей, так как применяемые в настоящее время рекомендованные фармакологические препараты не оказывают существенного влияния на течение болезни. Следует отметить, что в настоящее время нет ни одного разрешенного к применению препарата, модифицирующего течение ССД. Традиционно основу терапии составляют БПВП и антифиброзные средства [94]. Несмотря на отсутствие доказательной базы, традиционно используются ГКС в малых дозах (до 15 мг). Более высокие дозы в современной терапии ССД не применяются в связи с высоким риском развития остро повреждения почек. Согласно последним международным рекомендациям, основные препараты для лечения ИЗЛ-ССД – это ММФ, ЦФ, азатиоприн и др. [115]. Эти препараты могут стабилизировать легочные функции или на время незначительно замедлить прогрессирование ИЗЛ-ССД.

Потенциально наиболее эффективной стратегией при ССД является высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК. Применение этой стратегии при диффузной форме ССД улучшило выраженность фиброза кожи и легких, предупредило ухудшение органных поражений и улучшило долгосрочный прогноз [116–118]. Однако этот метод имеет серьезные ограничения из-за высокой летальности (до 10%). Наиболее перспективными являются больные с диффузной формой ССД быстро прогрессирующего течения с факторами неблагоприятного прогноза в первые 4–5 лет болезни. Учитывая высокий риск осложнений и смерти у пациентов, критически важен правильный отбор кандидатов для такого лечения и определение интенсивности режимов кондиционирования, токсичность которых зависит от исходной тяжести поражения внутренних органов, стадии и активности заболевания.

В настоящее время активно изучаются новые подходы, которые потенциально могут влиять на фундаментальные процессы воспаления и фиброобразования. На разных этапах клинических испытаний находится множество ГИБП сБПВП с разными механизмами действия [119]. Некоторые из них уже применяют в клинической практике. Примером может быть анти-В-клеточная терапия, которая пока еще не включена в международные рекомендации по лечению ССД, но уже получила весомые аргументы в пользу применения при ИЗЛ-ССД. Имеющиеся данные позволили рекомендовать анти-В-клеточный препарат РТМ при неэффективности терапии иммуносупрессантами, тяжелом течении и неблагоприятных факторах прогноза ССД [19]. РТМ рассматривается как вариант эскалации терапии ИЗЛ-ССД

в случаях, когда ММФ, ЦФ или нинтеданиб недостаточно эффективны или противопоказаны [17]. В сентябре 2021 РТМ был зарегистрирован и включен в рекомендации по лечению ССД в Японии [120]. Важно, что РТМ может применяться не только при ИЗЛ-ССД, но и для купирования других проявлений ССД. Недавно в США для лечения ИЗЛ-ССД был зарегистрирован ТЦ, который рекомендуется применять в ранней стадии для диффузной формы болезни при высокой лабораторной активности процесса.

В 2019 г. для лечения фиброзирующих форм ИЗЛ-ССД в РФ был зарегистрирован антифиброзный препарат нинтеданиб. Он показан, если доминирующим клиническим проявлением ССД является интерстициальное поражение легких, особенно хронического течения, с превалированием процессов фиброобразования. Лечение проводят длительно, в течение ≥ 1 года, с обязательным контролем показателей ФЛТ. При необходимости возможно сочетание нинтеданиба с иммуносупрессантами, в частности с ММФ [121]. В настоящее время показания для комбинированной терапии не разработаны. Дальнейшие исследования необходимы для выработки обоснованной оптимальной стратегии терапии ИЗЛ-ССД, включая оптимальное время для начала лечения, выбор пациентов для определенных фармпрепаратов или их комбинации.

Особенности легочной гипертензии при системной склеродермии

Наряду с ИЗЛ, важной причиной нарушения здоровья, госпитализаций и смертности остается ЛГ, особенно ЛАГ. Развитие ЛГ, независимо от ее механизма, ухудшает прогноз ССД [98]. Уровень 3-летней выживаемости при ЛГ-ССД всех типов составил всего 52% [122]. Большая часть пациентов относится к 1 группе ЛАГ (ЛАГ-ССД) и составляет 60% всех случаев, другие типы ЛГ выявляются у 40% пациентов [123]. Пациенты с ССД-ЛАГ имеют более высокий риск смерти, чем пациенты с ИЛАГ, несмотря на сходные гемодинамические индексы, и хуже отвечают на специфическую ЛАГ-терапию. Пациенты ССД составляют группу высокого риска развития ЛАГ, поэтому у них необходимо применять скрининговые программы выявления этого осложнения. Доказано, что у пациентов ССД, которым ЛАГ была диагностирована в результате скрининга, начинают лечиться раньше и имеют лучшую выживаемость по сравнению с пациентами, у которых ЛАГ была диагностирована в процессе обычной практики на основании клинического предположения [124, 125].

При установлении диагноза ССД рекомендуется обследование, согласно последним рекомендациям по стандартному диагностическому алгоритму пациентов с ЛГ с исключением наиболее частых причин ЛГ – патологии легких и/или гипоксемии и заболевания левых отделов сердца. Рекомендуется проводить ежегодный скрининг для раннего

выявления ЛАГ у бессимптомных пациентов ССД, так как показана долгосрочная польза систематического скрининга у пациентов с ССД с различной продолжительностью заболевания. Следует подчеркнуть, что при ССД развитие ЛАГ ассоциируется с определенным клиническим фенотипом. К проявлениям этого фенотипа относят признаки синдрома Рейно, появление телеангиэктазий, позитивность по антицентромерным антителам и негативность по антителам к Топо-1, повышение уровня мочевой кислоты > 340 мкмоль/л, а также длительное течение болезни (> 12 лет) [126]. При наличии ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД рекомендуется ежегодный ЭхоКГ-скрининг. К важной особенности пациентов ССД относится возможность переключения одного фенотипа ЛГ на другой, что требует тщательного динамического наблюдения и обследования [127]. Поэтому актуально не только выявление повышенного давления в легочной артерии, но и фенотипирование ЛГ, так как от этого зависит терапевтическая тактика [128].

Согласно современным рекомендациям, пациенты ССД получают терапию, направленную на достижение минимальной активности заболевания. После выявления ЛГ определяется ее ведущий патофизиологический механизм, от которого зависит коррекция проводимой терапии основного заболевания. Подходы к терапии ЛАГ-ССД не отличаются от лечения ИЛАГ и изложены в современных рекомендациях. Эффективность ЛАГ-специфической терапии доказана у пациентов с ССД-ЛАГ для всех групп применяемых в настоящее время препаратов. При ССД долгосрочное соотношение риска и пользы пероральной антикоагулянтной терапии неблагоприятно из-за повышенного риска кровотечения. При выборе препаратов следует учитывать другие сосудистые повреждения, такие как ишемические дигитальные язвы. Так, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 оказывают позитивный эффект на заживление дигитальных язв и предупреждают их рецидивирование при ССД. У пациентов ЛАГ-ССД рекомендуется применять стратегию оценки риска с достижением низкого риска летальности в результате ЛАГ-специфической терапии. Всем пациентам с ЛАГ-ССД показана разработка индивидуальной тактики лечения, которая адаптирована к статусу риска и, учитывая сложность и многообразие патогенетических путей развития ЛАГ, должна включать комбинированные схемы терапии.

ССД относится к заболеваниям с недостаточно изученным патогенезом, ограниченными возможностями терапии и плохим прогнозом. Стандартизованный коэффициент смертности при этом заболевании не изменился на последние 40 лет. Поражение респираторного тракта ухудшает выживаемость пациентов, что связано с поздней диагностикой легочных проявлений и ограниченными возможностями терапии. Современный этап в изучении ССД отличается постоянно увеличивающимся числом

рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучаются новые препараты, а также появлением новых перспективных подходов к терапии. В то же время сохраняется потребность в расширении арсенала методов, реальной улучшающих течение болезни за счет коррекции патологических иммунорегуляторных нарушений.

Системная красная волчанка

СКВ — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [129]. По последним данным, распространенность заболевания оценивается в 50–100 : 100 000 населения [130]. Как и при других ИВРЗ, преобладают женщины (9 : 1), но молодого и среднего возраста [131]. Заболевание проявляется частым вовлечением кожных покровов, слизистых оболочек, опорно-двигательного аппарата, почек, сердечно-сосудистой, респираторной и нервной систем. Течение СКВ отличается чередованием ремиссий и обострений, при которых возможно поражение новых органов и систем. Диагноз СКВ является клиническим, но требуется лабораторное подтверждение — определение АНФ и болезнь-специфических маркеров (аутоАТ к 2-спиральной-ДНК, анти-Sm, антикардиолипиновых антител и гипокомплементемии). Диагноз подтверждается на основании новых критериев 2019 г. [132].

Поражение дыхательной системы встречается часто, в 50–70% случаев, однако клинические проявления наблюдаются всего у 4–5% пациентов и редко выступают на первый план в общей картине болезни [133]. Основные легочные синдромы при СКВ условно могут быть разделены на острые и хронические (табл. 7). При остром течении или обострениях болезни поражение легких, как правило, развивается

Таблица 7. Основные поражения респираторной системы при системной красной волчанке

Острые поражения	Хронические поражения
Острый волчаночный пневмонит	Интерстициальные пневмонии: неспецифическая, обычная интерстициальная, организирующаяся, лимфоидная интерстициальная
Организирующаяся пневмония	
Диффузные альвеолярные геморрагии	
Плеврит (адгезивный или экссудативный)	Поражение верхних дыхательных путей
Диффузный васкулит	Поражение нижних дыхательных путей: облитерирующий бронхиолит
Легочная тромбоземболия	Легочная артериальная гипертензия
Легочные инфекции	Дисфункция диафрагмы (<i>shrinking lung syndrome</i>)

одновременно с вовлечением других органов и систем на фоне высокой активности процесса.

Частота клинических симптомов со стороны верхних дыхательных путей оценивается в диапазоне 0,3–30,0%. Спектр проявлений отличается своеобразием: это язвы твердого неба, подглоточные изъязвления, эритема и отек гортани, субглоточный стеноз, узелки на голосовых связках, рецидивирующая глоточная невропатия и паралич голосовых связок. Поражение нижних дыхательных путей включает бронхолит с обструктивными проявлениями (13–21%), бронхоэктазы встречаются редко. К самым частым и характерным признакам СКВ относят полисерозит, который входит в диагностические критерии этого заболевания. В рамках синдрома воспаления серозных оболочек поражение плевры в качестве первого симптома выявляют у 5–10% пациентов, общая частота плеврита составляет 40–60%. Воспалительный процесс в плевре нередко сочетается с перикардитом. Плеврит при СКВ может быть связан с острой инфекцией (в т. ч. туберкулезной), легочным эмболизмом, сердечной недостаточностью или уремией при люпус-нефрите. Среди характерных для СКВ вариантов поражения паренхимы легких при СКВ выделяют редкие, но очень тяжелые острые повреждения легких, приводящие к дистресс-синдрому, и имеющие плохой прогноз и высокую летальность. К ним относят острый пневмонит и диффузные альвеолярные геморрагии. Острый волчаночный пневмонит встречается у 1–8% пациентов, преимущественно у молодых и при небольшой давности СКВ. У 1/2 пациентов одновременно выявляется плеврит. Клинически отмечают внезапное развитие лихорадки, кашля, одышки, болей в грудной клетке, иногда кровохарканье. Морфологические проявления неспецифичны и описываются как острое альвеолярное повреждение. Важно, что острый пневмонит может быть первым симптомом заболевания. Поэтому в острых случаях развития дистресс-синдрома, особенно у молодых женщин, обосновано подозрение на СКВ (катастрофический АФС, легочный васкулит) и тестирование сыворотки крови на АНФ, антитела к 2-спиральной ДНК, антикардиолипидные антитела, а также антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) и антитела к базальной мембране клубочков (для исключения ANCA-ассоциированного васкулита и синдрома Гудпасчера).

Из-за сходных изменений при инфекционных пневмониях диагностика острого люпус-пневмонита представляет большие трудности. В этом плане важно учитывать тот факт, что острый пневмонит практически всегда является частью общей картины обострения системного заболевания, включающей поражение серозных оболочек, почек и др. и сопровождается высокой иммунологической активностью. В то же время известно, что лидирующая причина новых легочных инфильтратов в паренхиме легких у больных СКВ — это бактериальная пневмония.

Дифференциальный диагноз между инфекцией и поражением легких, связанных с СКВ, труден и может потребовать алгоритма, включающего БАЛ и открытую биопсию легких. Состояние сопровождается высокой летальностью — до 40–50%, а у выживших эволюционирует в хроническую интерстициальную пневмонию. Диффузные альвеолярные геморрагии (ДАГ), встречающиеся с частотой 0,5–5,4%, возникают на фоне уже развившейся типичной картины болезни, особенно при наличии волчаночного нефрита, у пациентов с высокой активностью заболевания и высокими уровнями антител к 2-спиральной ДНК. Основу этого синдрома часто составляет острый капиллярит. К факторам риска развития ДАГ относят тяжелый люпус-нефрит, внутригоспитальную инфекцию и применение ЦФ. На фоне нарастающей тяжелой гипоксемии более половины больных нуждаются в искусственной вентиляции легких. ДАГ сопровождаются высокой летальностью (50–90%), у выживших имеется склонность к рецидивированию (40% больных).

ИЗЛ, особенно клинически значимые, при СКВ встречаются значительно реже, по сравнению с другими ревматическими заболеваниями, однако частота оценивается как 6–70%. ИЗЛ развиваются чаще у более пожилых пациентов, у мужчин, при длительном течении болезни. Выраженность и тяжесть ИЗЛ при СКВ не коррелирует с серологическими маркерами заболевания. В большинстве случаев ИЗЛ в первые годы после возникновения протекает бессимптомно, течение медленное, проявляется неяркими обострениями имеет тенденцию к стабилизации. Морфологические типы интерстициального поражения легких при СКВ мало изучены, чаще всего изменения напоминают НСИП с низкой степенью фиброза. Описаны также обычная и десквамативная интерстициальные пневмонии. При СКВ в сочетании с БШ встречается лимфоцитарная пневмония. При СКВ описаны варианты интерстициального фиброза, которые по своей рентгенологической картине мало отличались от изменений, выявляемых при синдроме Хаммана–Рича, фиброзирующем альвеолите и массивном легочном фиброзе. Прогноз ИЗЛ при СКВ относительно благоприятный. Пятилетняя выживаемость, рассчитанная с момента постановки диагноза ИЗЛ, составляет 92,9%, при этом выживаемость существенно не различалась между пациентами с и без ИЗЛ [134].

Из сосудистых легочных заболеваний при СКВ встречаются легочные эмболии и ЛГ, частота которых точно не известна. Полагают, что исходное поражение сосудов иммуновоспалительного характера играет существенную роль в развитии легочной сосудистой патологии. К особенностям СКВ можно отнести частое (до 30–40% случаев) сочетание с антифосфолипидным синдромом (АФС) и соответственно более частое, чем при других СИРЗ, возникновение легочных эмболий. Пациенты с СКВ имеют повышенный риск развития тромбоза глубо-

ких вен, встречающегося у 10% больных, а риск развития тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА) — в 3 раза выше, чем в общей популяции. При СКВ тромбоемболия вен представляет собой 3-е по частоте сердечно-сосудистое событие после инфаркта миокарда и инсульта. Развитие синдрома ЛГ при СКВ связано с разными причинами. У $\sim 1/2$ больных ЛГ имеет посткапиллярный характер и связана с поражением сердца (кардиомиопатией, поражением клапанов вследствие эндокардита Либмана—Сакса или системной артериальной гипертензией на фоне гломерулонефрита). Реже повышение давления в ЛГ имеет посттромботическую природу (хроническая ТЭЛА, веноокклюзионная болезнь) или связано с гипоксией на фоне ИЗЛ. В $1/3$ случаев имеет место сочетание всех 3 причин. На долю ЛАГ приходится около 4% случаев, большинство больных — женщины в возрасте ~ 45 лет, частота и тяжесть ЛАГ у них нарастают с увеличением продолжительности болезни. Среди ЛАГ, ассоциированных с СИРЗ, пациенты с СКВ, по-видимому, имеют лучший прогноз: 1-летняя выживаемость оценивается в 94 vs 82% при ССД. Сердечная недостаточность и аритмии являются наиболее частыми причинами смерти у пациентов с ЛАГ при СКВ.

Редким, но хорошо известным для ИВРЗ и СКВ считают синдром «поджатого легкого» (*shrinking lung syndrome*) — относительно редко встречающийся симптомокомплекс, связанный с уменьшением легочных объемов в отсутствие альвеолярной, интерстициальной или сосудистой патологии легких [135]. При СКВ синдром встречается у 0,5–1,5% пациентов, примерно на 4–5-м году болезни, патофизиологическим механизмом синдрома мало изучен. Полагают, что он обусловлен, в первую очередь, дисфункцией дыхательных мышц вследствие миопатии, а также невротии нервов, регулирующих дыхательную мускулатуру. Синдром проявляется одышкой, рестриктивными нарушениями функции внешнего дыхания, ассоциируется с длительным течением болезни, плевритом, нарушением экскурсии диафрагмы, иногда — позитивностью по антителам к РНП. Синдром развивается на фоне обострения как часть полиорганной картины болезни и отвечает на активную терапию основного заболевания. При этом он не сочетается с генерализованной мышечной слабостью, хотя и может быть проявлением миозита. Больные предъявляют жалобы на одышку, усиливающуюся в положении сидя (когда роль диафрагмы увеличивается). При том, что функция легких нарушена по рестриктивному типу, ДСЛ может быть сниженной или нормальной. Рентгенологически выявляют высокое стояние одного или обоих куполов диафрагмы, дисковидные ателектазы, уменьшение легочных объемов, при этом интерстициальные поражения или сосудистая патология отсутствуют. Линейные ателектатические инфильтраты чаще локализируются в базальных отделах легких и связаны с плевритом и высоким стоянием купола диафрагмы.

При длительном течении СКВ на поздних стадиях болезни встречается вариант синдрома с плохим прогнозом, связанный с мышечной слабостью дыхательных мышц и диафрагмы. На аутопсии в таких случаях обнаруживают утолщение и фиброзирование диафрагмы.

Легочные инфекции. Одной из наиболее частых причин поражения легких у пациентов с СКВ считают инфекции, которые относят к наиболее важным причинам смерти среди госпитализированных пациентов. Риск развития инфекционных поражений дыхательной системы при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции. Развитию инфекционных осложнений способствуют высокие дозы ГКС и иммуносупрессантов, слабость дыхательной мускулатуры, поражения плевры и паренхимы легких, наличие ателектазов, застойные явления в нижних отделах легких. При СКВ известен ряд генетических факторов, предрасполагающих к развитию инфекций, например, дефицит компонентов системы комплемента. Легочные инфекции всегда следует исключать у пациентов с респираторными симптомами, такими как кашель, лихорадка и одышка, особенно у тех, кто принимает иммуносупрессивную терапию.

Тактика ведения пациентов

В 2019 г. обновлены рекомендации EULAR по лечению и мониторингу пациентов с СКВ, а также определены основные цели терапии — достижение длительной выживаемости, предупреждение необратимых органных повреждений и улучшение качества жизни больных [136]. Лечение острых состояний мало разработано. Обычно используют высокие дозы ГКС, оценки эффекта ЦФ противоречивы. Также применяли РТМ, плазмаферез, человеческий иммуноглобулин внутривенно, внутрилегочное введение рекомбинантного фактора VIIa и трансплантацию пуповинных мезенхимальных клеток. При развитии острого пневмонита назначают болюсное введение больших доз ГКС в течение 3 дней с переходом на пероральный прием по 1 мг/кг. Примерно по такой же схеме проводят лечение ДАГ: после пульс-терапии метилпреднизолоном назначают большие дозы преднизолона внутрь (1–2 мг/кг). При торпидности присоединяют иммуносупрессанты, которые являются важным компонентом лечения тяжелых поражений легких при СКВ. Лечение хронических форм ИЗЛ зависит от типа пневмонии, тяжести и степени прогрессирования. Обычно применяют БПВП, при выраженных признаках фиброза назначают антифиброзную терапию. Модифицирующие болезнь традиционные и биологические препараты, применяемые в качестве монотерапии, комбинации или используемые последовательно, позволили гораздо чаще достигать целей лечения, включая минимизацию дозы ГКС и снижение частоты необратимых органных повреждений. Прогноз СКВ существенно улучшился в XXI в.: 15-летняя выживаемость увеличилась до 85%, однако нерешенными проблемами

остаются недостаточный контроль активности болезни, необходимость практически постоянного приема ГКС и иммуносупрессивных препаратов, что сопровождается накоплением необратимых повреждений внутренних органов и, как следствие, снижением качества жизни, инвалидности, социальной дезадаптации, преждевременной летальности [137].

К особенностям поражения легких при СКВ относят более частое развитие острых повреждений легких и более редкое развитие ИЗЛ. В целом повреждение респираторного тракта в меньшей степени влияет на жизненный прогноз СКВ по сравнению с другими ИВРЗ. В последние годы на фоне успехов в диагностике и лечении частота и выраженность отдельных синдромов поражения легких при СКВ существенно уменьшилась. При адекватной терапии возможно наступление ремиссии, чаще медикаментозной. Эти данные находятся в соответствии общим значительным прогрессом в лечении СКВ и улучшением долгосрочной выживаемости пациентов [138].

Идиопатические воспалительные миопатии

ИВМ — гетерогенная группа редких аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, основным проявлением которых является симметричная мышечная слабость, связанная с воспалением поперечнополосатой мускулатуры. Под общим термином ИВМ объединены многочисленные расстройства, которые значительно различаются по своей патофизиологии и клинической картине, особенно в отношении наличия или отсутствия внемышечных проявлений, таких как поражение кожи и легких. ИВМ сопровождаются высокой инвалидизацией и имеют плохой прогноз. Распространенность ИВМ оценивается как 2,4–33,8 на 100 тыс. населения, ежегодная заболеваемость — от 1,16 до 19 на 1 млн [139]. Наиболее значимые представители ИВМ — дерматомиозит (ДМ), иммуноопосредованная (аутоиммунная) некротизирующая миопатия (АНМ), полимиозит (нозологическая самостоятельность варианта обсуждается), спорадический миозит с включениями (СМВ), а также миозит в сочетании с другими системными ревматическими заболеваниями (М-ИВРЗ) [140, 141]. Клиническую гетерогенность проявлений ИВМ связывают с миозит-специфическими антителами (МСА), которые выявляются у 50–85% пациентов и имеют диагностическое и прогностическое значение [142]. Циркуляция разных МСА ассоциируется с определенными фенотипами заболевания, и их обнаружение помогает при трактовке клинических проявлений, в прогнозировании клинического течения, исходов и оценки ответа на терапию [140, 141]. Прогресс в изучении клинико-иммунологических субтипов ИВМ существенно уменьшил потребность в диагностической биопсии мышц.

Клинические аспекты

Для ДМ, АНМ и М-ИВРЗ характерна проксимальная мышечная слабость, при этом больше всего

страдают мышцы плечевого и тазобедренного пояса. Отмечается также повышение креатинфосфокиназы (КФК). Оценка слабости сгибания шеи также важна, так как это может указывать на слабость бульбарных мышц. Выраженность миопатии имеет широкие вариации, от полной обездвиженности до гипомиопатического варианта и «миозита без миозита». Последний — клинически амиопатический дерматомиозит (КАДМ) — определяется как отсутствие клинически значимых мышечных симптомов (отсутствие мышечной слабости) при нормальных уровнях мышечных ферментов в период > 6 мес. Характерная особенность СМВ — поражение преимущественно длинного сгибателя пальцев и четырехглавых мышц, при этом уровень КФК не повышается или повышается незначительно. Все ИВМ нередко сопровождаются слабостью ротоглоточной поперечно-полосатой мускулатуры и/или пищевода, которые проявляются затруднением глотания, кашлем после глотания, необходимостью запивать пищу водой или глотать несколько раз. Также важно узнать об одышке и симптомах нарушения дыхания во сне (ранняя утренняя головная боль и сухость во рту, дневная сонливость, неосвежающий сон), так как ночная гиповентиляция часто является самым ранним проявлением слабости дыхательной мускулатуры.

Для больных ИВМ, особенно для ДМ, характерен набор своеобразных кожных изменений, имеющих диагностическое значение. К ним относят эритематозные высыпания и уплотнения кожи на разгибательной поверхности пальцев рук над мелкими суставами (эритема и папулы Готтрона), в области декольте и над лопатками (по типу шали или V-симптом), «рука механика» (огрубение кожи рук по типу гиперкератоза с шелушением), периорбитальный отек и гиперемия (гелиотропная сыпь). Специфичные для ДМ поражения кожи часто бывают первыми признаками болезни, при этом не всегда имеется отчетливая ассоциация с мышечными проявлениями. Дифференциальная диагностика ИВМ очень трудна и включает токсические и метаболические миопатии, наследственные мышечные дистрофии, проксимальные двигательные нейропатии (спинальная мышечная атрофия) и др. Диагностика осуществляется по совокупности данных, учитываются классификационные критерии [143]. При ИВМ встречаются такие системные проявления, как лихорадка, феномен Рейно, артралгии или артрит, поражение сердца, легких и др. Пациента с ИВМ необходимо детально обследовать для выявления внемышечных проявлений, включая интерстициальные пневмонии (ИЗЛ) и поражение сердца, а также для обнаружения возможной злокачественной опухоли. Ассоциация с онкопатологией характерна для некоторых видов миопатий (ДМ, АНМ) и встречается в 9–40% случаев (онкоассоциированный миозит). Самые частые локализации поражения внутренних органов при ИВМ — сердечно-сосудистая и дыхательная система. Поражение

сердца развивается в 13–70% случаев, чаще протекают субклинически и только 3–10% пациентов имеют явные клинические проявления.

Каждый из известных вариантов ИВМ ассоциируется с разной частотой, субтипом легочного поражения и его прогнозом. Среди поражений легких наиболее часто встречаются ИЗЛ, реже описаны поражения дыхательной мускулатуры, плевриты, плевромедиастинум и ЛАГ.

Интерстициальные заболевания легких при ИВМ (ИЗЛ-ИВМ) — относятся к характерным проявлениям легочной патологии при ИВМ. Распространенность ИЗЛ составляет, в среднем, 40% [144]. Клинические проявления ИЗЛ нередко (10–30%) могут предшествовать развитию мышечной слабости. В среднем интервал между дебютом заболевания и развитием ИЗЛ составляет 17–18 мес. Средний общий уровень смертности, связанный с ИЗЛ, составляет 14%, с большими расхождениями между хронической и быстро прогрессирующей формами. Так, у пациентов с быстро прогрессирующей ИЗЛ смертность через 3 мес. составила 68% [145]. Степень риска возникновения и клинические проявления во многом определяются профилем МСА [146].

Самая высокая распространенность ИЗЛ отмечается при АСС и при клинически амиопатическом ДМ, при которых ИЗЛ ассоциируется с значительной заболеваемостью и смертностью [147]. При ДМ поражение паренхимы выявляется в 78% по данным КТ и у 20% проявляется клинически. В рамках ДМ носители антител к аутоантигену Mi2 (*anticomplex nucleosome remodeling histone deacetylase*) имеют относительно низкую частоту поражения паренхимы, процесс поддается терапии ГКС и имеет благоприятный прогноз. Напротив, носители антител к аутоантигену MDA-5 (*melanin differentiation-associated protein-5*) практически не имеют мышечной слабости (амиопатичны), но у них развивается тяжелое быстро прогрессирующее ИЗЛ, часто приводящее к смерти, кожные болезненные изъязвления, ладонные папулы, алопеция, артрит, иногда развивается плевромедиастинум, а прогноз крайне неблагоприятный. У таких больных нередко повышается уровень ферритина в крови, коррелирующий с выраженностью процесса в легких. Относительно мягкая форма ИЗЛ встречается у носителей антител к SAE (*small ubiquitin-like modifier activating enzyme*), при этом типично сочетание с дисфагией и высокий риск онкопатологии.

Группа перекрестных миозитов (М-ИВРЗ) включает сочетание с ССД, СКВ, БШ и полиартритами, но самый яркий представитель этой группы — антисинтезный синдром (АСС). При этом фенотипе ИВМ антитела к аминоксил-тРНК-синтезамам (*aminoacyl tRNA synthetase*), чаще всего к аутоантигену Jo-1, реже — PL-7, PL-12 и др. (определяемым методом иммуноблота миозит-специфических антител), ассоциируются с острым началом, лихорадкой, развитием ИЗЛ (до 80% случаев), миозитом, артритом,

феноменом Рейно и «рукой механика». Анти-Jo-антитела встречаются у 20–30% всех больных с ИВМ. При этом субтипе часто отмечается хороший ответ на ГКС. Однако имеется склонность к рецидивам миозита или ИПЛ, поэтому больным АСС приходится назначать длительную комплексную терапию ГКС и иммуносупрессантами. Течение АСС очень вариабельно, часто наблюдаются «неполные формы». В дебюте только ~ 20% больных имеют развернутую картину болезни с характерной триадой «артрит-миозит-ИПЛ». Между первым проявлением АСС и формированием полной картины болезни могут проходить месяцы и годы. С ИЗЛ-ИВМ также ассоциируется носительство антител к РМ/Scl, Ku, Ro, La, у пациентов с миозитом и этими антителами чаще всего встречается клинический перекрест с ССД. При АНМ частота встречаемости ИЗЛ низка, около 4%, а СМВ совсем не ассоциируется с поражением легких,

По сравнению с другими ИВРЗ для ИПЛ при ИВМ характерны более частые и более выраженные участки консолидации на КТВР. Нередко определяют консолидацию в зонах уплотнения легочной ткани со снижением визуализации бронхов и сосудов, что соответствует организуемой пневмонии. Для ИПЛ при миозитах характерно чередование очагов консолидации и ретикулярных уплотнений, особенно при остром начале. У одного больного иногда наблюдаются сочетания разных паттернов, чаще НСИП и ОП. Сотовое легкое и тракционные бронхоэктазы наблюдаются не так часто, как при других ИВРЗ. Клиническое течение ИВМ-ИЗЛ варьирует от хронического, медленно прогрессирующего, до острого / подострого, протекающего по типу острой интерстициальной пневмонии.

Среди других проявлений легочной патологии поражение дыхательных мышц является редким, но потенциально опасным для жизни осложнением, которое может развиваться независимо от слабости скелетных мышц. К особенностям ИВМ относится поражение межреберных вспомогательных мышц и высокое стояние диафрагмы, которые приводят к резкому уменьшению экскурсии грудной клетки, нередко к развитию вентиляционных нарушений по рестриктивному типу. Пациенты, у которых развивается одышка в положении лежа на спине («немедленное ортопноэ»), скорее всего, имеют слабость мышц диафрагмы. Распространенная мышечная слабость, затрагивающая и диафрагму, может привести к неправильной трактовке показателей ФЛТ. Уменьшение мышечной слабости на фоне лечения и улучшение показателей может ошибочно трактоваться как улучшение или стабильное состояние ИЗЛ. Поэтому важна адекватная оценка функции дыхательных мышц. У больных ИВМ слабость дыхательных мышц приводит к развитию гиповентиляции (5–7%), ателектазам и осложняется пневмонией. Как уже упоминалось выше, для ИВМ характерна дисфагия, которая от-

носится к значимым факторам риска потенциально фатального осложнения – аспирационной пневмонии. Последняя нередко имеет атипичное и тяжелое течение на фоне терапии высокими дозами ГКС и цитостатиков. При ИВМ чаще, чем при других ИВРЗ приходится проводить БАЛ для верификации инфекции. При ИВМ значение имеет также поражение плевры, которое при ИВМ проявляется плевритом, редко выпотным (~ 5%), обычно в сочетании с поражением перикарда, которое встречается у 15% больных. Пневмомедиастинум бывает случайной находкой, однако может приводить к острой ДН, при этом смертность достигает 65%. Причиной состояний обычно бывает разрыв субплевральных или паракардиальных кист на фоне разрушения архитектоники легочной ткани. В 45% случаев триггером служит повышение внутриальвеолярного давления во время авиаперелетов. «Вторичный» характер поражения легких связан не только с инфекциями, часто оппортунистическими, но и лекарственной токсичностью, опухолями, сердечной недостаточностью и др.

Тактика ведения пациентов

Из-за редкости и гетерогенности ИВМ схемы лечения основаны на публикациях серий случаев, опыте экспертов и нескольких рандомизированных исследованиях невысокого качества. По-прежнему, ведущее значение в лечении ИВМ отводится ГКС. В зависимости от тяжести заболевания начальная доза колеблется от 0,5 до 2 мг/кг в сутки. [148]. Ориентировочный алгоритм лечения ИЗЛ-ИВМ основан на разделении пациентов по степени тяжести и скорости прогрессирования легочного процесса. Так, при относительно мягких проявлениях и в качестве первой линии используют внутрь ГКС в сочетании с с-БПВП (азатиоприн, ЦФ, ММФ, МТХ, циклоsporин). В тяжелых случаях и при плохом ответе на препараты первой линии к лечению добавляют метилпреднизолон в/в (пульс-терапия по 1 000 мг в сутки внутривенно 3 дня подряд) и/или иммуноглобулин человека внутривенно (2 г/кг, вводится за 2–5 дней), продолжая прием ГКС и иммуносупрессантов внутрь. В рефрактерных случаях применяют комбинацию иммуносупрессантов, РГМ, иммуноглобулин человека внутривенно ежемесячно или подкожно длительным курсом [149].

Поражение респираторной системы при ИВМ занимает важное место в курации пациентов. К наиболее значимым проявлениям относятся ИЗЛ, риск развития которых и темпы прогрессирования значительно варьируют при различных фенотипах ИВМ. ИВМ-ИЗЛ составляют менее 5% случаев ИЗЛ, наблюдаемых пульмонологами [150]. Вероятно, эта цифра занижена, поэтому важное значение имеет внедрение скрининга ИВМ у пациентов с ИЗЛ, в частности с помощью определения спектра митозит-специфических аутоантител, которые имеют диагностическое и прогностическое значение.

Болезнь Шегрена

БШ, или первичный синдром Шегрена, – это медленно прогрессирующее системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся лимфоцитарной инфильтрацией эпителия протоков секретирующих экзокринных желез, приводящей к их необратимой деструкции и развитию сухого синдрома [151]. БШ проявляется сухим конъюнктивитом и/или дистрофией эпителия, конъюнктивы, а также ксеростомией. В проявлениях БШ может преобладать аутоиммунный эпителиит с поражением не только слезных и слюнных желез, но и с вовлечением слизистых ЛОР-органов и желудочно-кишечного тракта. Но примерно у трети пациентов развиваются внежелезистые (системные) проявления: синдром Рейно, синовит, тубулоинтерстициальный нефрит, гипергаммаглобулинемическая пурпура, а также поражение респираторного тракта, нервной системы, лимфаденопатия и В-клеточные лимфомы [152, 153]. Характерная черта БШ-повышение активности В-клеток, что сопровождается повышением уровня антиядерных антител (АНФ), в частности характерных для этого заболевания маркеров-анти-Ro/SSA, анти-La/SSB, а также криоглобулинов типа II. Течение БШ отражает процессы прогрессирующей лимфопрлиферации. На ранних этапах лимфоциты формируют лимфоидные инфильтраты в железистых тканях и продуцируют поликлональные Ig. При длительном течении в 15–20% случаев инициируется синтез олиго- и моноклональных Ig, а в ряде случаев (редко) возникают лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ), чаще неходжкинские лимфомы (НХЛ). В отличие от БШ вторичный синдром Шегрена развивается у больных с системными ИВРЗ.

Поражение легких при БШ относится к потенциально серьезным системным проявлениям, оказывающим негативное влияние на здоровье и качество жизни [154]. Для БШ характерно поражение дыхательных путей, ИЗЛ и лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) легких [155], иногда в сочетаниях. Показано, что гистологические изменения в слюнных железах и легочной ткани при БШ сходны. Это свидетельствует о том, что в разных тканях развивается единый патофизиологический процесс, в возникновении и поддержании которого ключевую роль играют эпителиальные клетки [156]. Полагают, что интенсивность лимфоидной инфильтрации желез косвенно отражает лимфопролиферативный потенциал БШ, риск висцерального повреждения (в т. ч. легких) и возможность трансформации в лимфому [157]. Поражение легких часто протекает бессимптомно, обычно не доминирует в клинической картине. Вовлечение дыхательных путей (любого калибра) проявляется в виде ксеотрахеи, ксеро-бронхита и бронхиолита. ИЗЛ при БШ возникают у 10–20% пациентов и нередко могут быть первым проявлением заболевания или предшествовать установлению диагноза БШ. По данным КТ, отклонения выявляют у 40–80% пациентов. Факторы риска раз-

вития ИЗЛ включают пожилой возраст, мужской пол и повышение СРБ [158]. У $\sim 1/2$ пациентов отмечается острое и подострое начало ИЗЛ, бессимптомное течение — у 24%, у такого же количества пациентов отмечалось прогрессирующее течение [159]. ИЗЛ при БШ ассоциируется с нарушением легочной функции и приводит к повышению смертности пациентов [155]. Морфологический тип ЛИП считают наиболее типичным для БШ, его выявляют у 9,5–15,0% пациентов с БШ-ИЗЛ. Однако НСИП встречается значительно чаще (в 45–61% случаев) [160]. При КТВР нередко обнаруживают узелковые и кистозные изменения. Воздушные кисты, выявляемые при ЛИП, также могут встречаться при легочном амилоидозе и лимфоме, особенно при сочетании с узелковым поражением, лимфаденопатией, лихорадкой, потливостью и потерей веса [161].

При подозрении на ЛПЗ рекомендуется биопсия легких с последующими гистологическим (с окраской Конго-красным) и иммуногистохимическим исследованиями и исследованием ткани легкого на В-клеточную клональность [161, 162]. Множественные узелково-кистозные образования в легких при БШ подозрительны также на метастазирование раковых опухолей, присоединение микобактериальной или грибковой инфекции [163]. ЛИП считается обратимым процессом, отвечающим на иммуносупрессивную терапию, однако также может иметь прогрессирующее течение с трансформацией в лимфому [164].

Тактика ведения пациентов

Эффективное лечение не разработано. При развитии внежелезистых проявлений и, в частности, при поражении легких умеренной выраженности начинают с ГКС в дозе 0,5–1,0 мг/кг в сутки. Нередко, особенно при более серьезных проявлениях ИЗЛ, эмпирические схемы включают сочетание с БПВП [165]. Оптимальные дозы, продолжительность лечения и темпы снижения дозировок не стандартизованы. Первые результаты анти-В-клеточной терапии РТМ подтвердили снижение В-клеточной активности, улучшение морфологической картины в слюнных железах и улучшение морфологической картины в слюнных железах и улучшение со стороны некоторых внежелезистых проявлений. Опыт применения РТМ при поражении легких у больных БШ небольшой. В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях эффективность РТМ при БШ не была подтверждена [166, 167]. Исследования ГИБП препаратов продолжаются.

Смешанное заболевание соединительной ткани

Среди полиорганных и гетерогенных по проявлениям ревматических болезней выделяют относительно однородные клинико-иммунологические фенотипы, представляющие собой устойчивые ассоциации некоторых видов аутоАТ с определенным набором

клинических симптомов. Кроме сходной клинической картины, такие фенотипы имеют сходные течение болезни, ее исходы и прогноз. Примером могут послужить воспалительные миопатии, которые имеют различные легочные проявления и прогноз в зависимости от носительства различных миозит-специфических аутоАТ. При ряде ИВРЗ у 10–15% пациентов встречаются аутоАТ к малой ядерной частице рибонуклеопротеина U1 (U1 snRNP), при этом другие антиядерные аутоАТ у них встречаются редко или вообще отсутствуют. Носительство аутоАТ к U1 snRNP (анти РНП- U1) в высоких титрах ассоциируется со своеобразной клинической картиной, отличающейся сочетанием признаков ССД, ИВМ, СКВ и/или РА. В 1972 г. *Sharp et al.* предположили, что пациенты с высокими титрами антител к анти РНП- U1 представляют самостоятельное системное аутоиммунное заболевание [168]. Учитывая представленность в клинической картине проявлений, характерных для разных ИВРЗ, авторы предложили название для новой болезни — смешанное заболевание соединительной ткани (СмЗСТ). Изучая эволюцию болезни у носителей анти РНП- U1 авторы отметили ее благоприятное течение. При длительном наблюдении было показано, что СмЗСТ со временем может эволюционировать в типичную ССД (преимущественно лимитированную форму), реже — в другие заболевания (СКВ, РА, системные васкулиты). Но все же у $\sim 1/3$ пациентов клиническая картина мало меняется и длительно не соответствует критериям диагноза других ИВРЗ

Нозологическая самостоятельность СмЗСТ обсуждается уже > 50 лет, и многие сомневаются в его существовании, полагая, что это либо ранняя («транзиторная») стадия одного из ИВРЗ, либо один своеобразных вариантов так называемого перекрестного синдрома, когда у одного пациента развиваются одновременно два-три ревматических заболевания. В последние годы растет скепсис в отношении концепции заболевания [169]. По клинической картине большинство пациентов с СмЗСТ наиболее близки к ССД, поэтому рядом авторов СмЗСТ рассматривается как вариант этого заболевания. Унифицированных критериев диагностики СмЗСТ не создано, на практике используются несколько вариантов, что затрудняет сравнение результатов. Отсутствуют также рекомендации по ведению пациентов со СмЗСТ, поэтому основные подходы к выявлению поражения внутренних органов и подходы к терапии заимствуются из других областей ревматологии.

Поражение легких встречается в 30–50% случаев СмЗСТ. Спектр проявлений широк и включает экссудативный плеврит, ЛАГ, ИЗЛ, легочный васкулит, тромбоемболическую болезнь легких, альвеолярные геморрагии, обструктивную болезнь легких и инфекции [170]. Чаще встречаются ИЗЛ и ЛАГ. Учитывая отсутствие общепринятых критериев диагностики, частота отдельных проявлений заболевания, по данным литературы, колеблется в широких пределах.

Полагают, что ЛАГ – одно из самых характерных проявлений СмЗСТ [171]. Признание этого факта отражено в последних диагностических критериях СмЗСТ, которые включают ЛАГ как характерное органное проявление заболевания [172]. Частота встречаемости ЛАГ достаточно низкая – 3,4–8,1% случаев, однако относится к важным прогностическим факторам. При длительном наблюдении (в среднем 17 лет) обширной группы пациентов общая летальность составила 12%, что совпадает с данными других авторов [173], а основной причиной смерти была ЛАГ, за которой следовали сердечно-сосудистые события и гемолитико-уремический синдром [174]. По другим данным, частота ЛАГ оценивается выше – 7,0–17,8%, а частота ИЗЛ составляет 27,8–47,0% [169]. Частота ИЗЛ по данным КТВР составляет 40% [173]. Выраженность ИЗЛ обычно умеренная, с медленным прогрессированием и/или с периодами стабилизации. У 20–25% пациентов отмечен прогрессирующий фиброзирующий фенотип со снижением легочных функций [175]. К факторам риска развития ИЗЛ относят мужской пол, длительное течение болезни, высокие титры анти-РНП-U1, наличие анти-Ro-52 и анти-Sm-антител, синдрома Рейно, дигитальных язв, дисфагии, а также признаки лабораторной активности [176]. Признаки ИЗЛ ассоциируются с ухудшением прогноза, но общая 5-летняя выживаемость составляет > 95% [173, 177].

Для ИЗЛ и ЛАГ, ассоциированных с СмЗСТ, рекомендации по скринингу и лечению не разработаны, на практике используют подходы, применяемые при других РЗ.

Литература

1. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015; 70(2): 169–82. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1310.

2. Wang L., Wang F.S., Gershwin M.E. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. J. Intern. Med. 2015; 278(4): 369–395. doi: 10.1111/joim.12395.

3. Theofilopoulos A.N., Kono D.H., Vaccala R. The multiple pathways to autoimmunity. Nat. Immunol. 2017; 18(7): 716–724. doi: 10.1038/ni.3731.

4. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019; 55(4): 452–461. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461.

5. Wells A.U., Denton C.P. Interstitial lung disease in connective tissue disease – mechanisms and management. Nature Reviews Rheumatology. 2014; 10(12): 728–739. doi: 10.1038/nrrheum.2014.149.

6. Mira-Avendano I., Abril A., Burger C.D. et al. Interstitial Lung Disease and Other Pulmonary Manifestations in Connective Tissue Diseases. Mayo Clin. Proc. 2019; 94(2): 309–325. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.002.

7. Vivero M., Padera R.F. Histopathology of lung disease in the connective tissue diseases. Rheum. Dis. Clin. North Am. 2015; 41(2): 197–211. doi: 10.1016/j.rdc.2014.12.002.

8. Poudel D.R., Derk C.T. Mortality and survival in systemic sclerosis: a review of recent literature. Curr. Opin. Rheumatol. 2018; 30(6): 588–593. doi: 10.1097/BOR.0000000000000551.

9. Lilleker J.B., Vencovsky J., Wang G. et al. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. Ann. Rheum. Dis. 2018; 77(1): 30–39. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211868.

10. Solomon J.J., Chung J.H., Cosgrove G.P. et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Eur. Respir. J. 2016; 47(2): 588–596. doi: 10.1183/13993003.00357-2015.

11. Hyldgaard C., Ellingsen T., Hilberg O., Bendstrup E. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Clinical Characteristics and Predictors of Mortality. Respiration. 2019; 98(5): 455–460. doi: 10.1159/000502551.

12. Shao T., Shi X., Yang S. et al. Interstitial Lung Disease in Connective Tissue Disease: A Common Lesion With Heterogeneous Mechanisms and Treatment Considerations. Front. Immunol. 2021; 12: 684699. doi: 10.3389/fimmu.2021.684699.

13. Kelly C.A., Saravanan V., Nisar M. et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – a large multicentre UK study. Rheumatology (Oxford). 2014; 53(9): 1676–1682. doi: 10.1093/rheumatology/keu165.

14. Yamakawa H., Sato S., Tsumiyama E. et al. Predictive factors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease analysed by modified HRCT classification of idiopathic pulmonary fibrosis according to the 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT criteria. J. Thorac. Dis. 2019; 11(12): 5247–5257. doi: 10.21037/jtd.2019.11.73.

15. George P.M., Spagnolo P., Kreuter M. et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. Lancet Respir. Med. 2020; 8(9): 925–934. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30355-6.

16. Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L. et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur. Respir. Rev. 2018; 27(150): 180076. doi: 10.1183/16000617.0076-2018.

17. Hoffmann-Vold A.-M., Maher T.M., Philpot E.E. et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: Evidence-based European consensus statements. The Lancet Rheumatology. 2020; 2(2). doi: 10.1016/s2665-9913(19)30144-4.

18. Raghu G., Rochwert B., Zhang Y. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015; 192(2): e3–e19. doi: 10.1164/rccm.201506-1063ST.

19. Насонов Е.Л. (ред.) Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: Гэотар-Медиа; 2017: 17-58.
20. Furini F., Carnevale A., Casoni G.L. et al. The Role of the Multidisciplinary Evaluation of Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review of the Current Evidence and Future Perspectives. *Front. Med. (Lausanne)*. 2019; 6: 246. doi: 10.3389/fmed.2019.00246.
21. Levi Y., Israeli-Shani L., Kuchuk M. et al. Rheumatological Assessment Is Important for Interstitial Lung Disease Diagnosis. *J. Rheumatol.* 2018; 45(11): 1509-1514. doi: 10.3899/jrheum.171314.
22. Tirelli C., Morandi V., Valentini A. et al. Multidisciplinary Approach in the Early Detection of Undiagnosed Connective Tissue Diseases in Patients With Interstitial Lung Disease: A Retrospective Cohort Study. *Front. Med. (Lausanne)*. 2020; 7: 11. doi: 10.3389/fmed.2020.00011.
23. Fischer A., Antoniou K.M., Brown K.K. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur. Respir. J.* 2015; 46(4): 976-987. doi: 10.1183/13993003.00150-2015.
24. Ferri C., Manfredi A., Sebastiani M. et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features and undifferentiated connective tissue disease: Our interdisciplinary rheumatology-pneumology experience, and review of the literature. *Autoimmun. Rev.* 2016; 15(1): 61-70. doi: 10.1016/j.autrev.2015.09.003.
25. Sambataro G., Sambataro D., Spicuzza L. et al. Progression and prognosis of interstitial pneumonia with autoimmune features: a longitudinal, prospective, multicentre study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2023; 41(5): 1140-1148. doi: 10.55563/clinexprheumatol/lycdca.
26. Alevizos M.K., Giles J.T., Patel N.M., Bernstein E.J. Risk of progression of interstitial pneumonia with autoimmune features to a systemic autoimmune rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(6): 1233-1240. doi: 10.1093/rheumatology/kez404.
27. Bozzao F., Tomietto P., Baratella E. et al. Clinical Characterization and Predictive Factors for Progression in a Cohort of Patients with Interstitial Lung Disease and Features of Autoimmunity: The Need for a Revision of IPAF Classification Criteria. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59(4): 794. doi: 10.3390/medicina59040794.
28. Sambataro G., Vancheri C., Sambataro D. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF): time to redefine the classification criteria. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2023; 19(2): 131-133. doi: 10.1080/1744666X.2023.2134119.
29. Distler O., Highland K.B., Gahlemann M. et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(26): 2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076.
30. Matteson E.L., Kelly C., Distler J.H.W. et al. Nintedanib in Patients With Autoimmune Disease-Related Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Subgroup Analysis of the INBUILD Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74(6): 1039-1047. doi: 10.1002/art.42075.
31. Solomon J.J., Danoff S., Woodhead F. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 2 study of safety, tolerability and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis interstitial lung disease. *medRxiv*. January 1, 2022. Accessed June 7, 2023. URL: //www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.04.01.22273270v1.
32. Ajeganova S., Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2017; 9(10): 249-262. doi: 10.1177/1759720X17720366.
33. Насонов Е.Л. Новые направления фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Терапевтический архив*. 2019; 91(8): 98-107. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000406.
34. Yang X., Wei D., Liu M. et al. Survival and outcomes after lung transplantation for connective tissue disease-associated interstitial lung diseases. *Clin. Rheumatol.* 2021; 40(9): 3789-3795. doi: 10.1007/s10067-021-05704-9.
35. Juge P.A., Lee J.S., Lau J. et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2021; 57(2): 2000337. doi: 10.1183/13993003.00337-2020.
36. Kiely P., Busby A.D., Nikiphorou E. et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019; 9(5): e028466. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028466.
37. Conway R., Low C., Coughlan R.J et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(4): 803-812. doi: 10.1002/art.38322.
38. Salliot C., van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68(7): 1100-1104. doi: 10.1136/ard.2008.093690.
39. Fragoulis G.E., Nikiphorou E., Larsen J. et al. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: current concepts for the diagnosis and treatment. *Front. Med. (Lausanne)*. 2019; 6: 238. doi: 10.3389/fmed.2019.00238.
40. Conway R., Nikiphorou E. Treating interstitial lung disease in rheumatoid arthritis – the embers of hope. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(12): 3589-3590. doi: 10.1093/rheumatology/keaa516.
41. Conway R., Low C., Coughlan R.J. et al. Leflunomide use and risk of lung disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Rheumatol.* 2016; 43(5): 855-860. doi: 10.3899/jrheum.150674.
42. Holroyd C.R., Seth R., Bukhari M. et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58(2): 372. doi: 10.1093/rheumatology/key298.
43. Cassone G., Manfredi A., Vacchi C. et al. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung

disease: lights and shadows. *J. Clin. Med.* 2020; 9(4): 1082. doi: 10.3390/jcm9041082.

44. Huang Y., Lin W., Chen Z. et al. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: angel or demon? *Drug Des. Dev. Ther.* 2019; 13: 2111-2125. doi: 10.2147/DDDT.S204730.

45. Vadillo C., Nieto M.A., Romero-Bueno F. et al. Efficacy of rituximab in slowing down progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: data from the NEREA Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(8): 2099-2108. doi: 10.1093/rheumatology/kez673.

46. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53(1): 1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.

47. Riemekasten G., Philippe A., Näther M. et al. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70(3): 530-536. doi: 10.1136/ard.2010.135772.

48. Kherbeck N., Tamby M.C., Bussone G. et al. The role of inflammation and autoimmunity in the pathophysiology of pulmonary arterial hypertension. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013; 44(1): 31-38. doi: 10.1007/s12016-011-8265-z.

49. Chung L., Liu J., Parsons L. et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010; 138(6): 1383-1394. doi: 10.1378/chest.10-0260.

50. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53(1): 1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.

51. Riemekasten G., Philippe A., Näther M. et al. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70(3): 530-536. doi: 10.1136/ard.2010.135772.

52. Kherbeck N., Tamby M.C., Bussone G. et al. The role of inflammation and autoimmunity in the pathophysiology of pulmonary arterial hypertension. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013; 44(1): 31-38. doi: 10.1007/s12016-011-8265-z.

53. Dorfmueller P., Humbert M., Perros F. et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum. Pathol.* 2007; 38(6): 893-902. doi: 10.1016/j.humphath.2006.11.022.

54. Hinchcliff M., Fischer A., Schiopu E. et al. Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS): baseline characteristics and description of study population. *J. Rheumatol.* 2011; 38(10): 2172-2179. doi: 10.3899/jrheum.101243.

55. Waxman A., Restrepo-Jaramillo R., Thenappan T. et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384(4): 325-334. doi: 10.1056/NEJMoa2008470.

56. Vogel-Claussen J., Skrok J., Shehata M.L. et al. Right and left ventricular myocardial perfusion reserves

correlate with right ventricular function and pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Radiology*. 2011; 258(1): 119-127. doi: 10.1148/radiol.10100725.

57. Kato M., Atsumi T. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: A review focusing on distinctive clinical aspects. *Eur. J. Clin. Invest.* 2018; 48(2): 10.1111/eci.12876. doi: 10.1111/eci.12876.

58. Vonk M.C., Vandecasteele E., van Dijk A.P. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases, new evidence and challenges. *Eur. J. Clin. Invest.* 2021; 51(4): e13453. doi: 10.1111/eci.13453.

59. Hoepfer M.M., Pausch C., Grünig E. et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur. Respir. J.* 2022; 59(6): 2102024. doi: 10.1183/13993003.02024-2021.

60. Chen X., Quan R., Qian Y. et al. 10-year survival of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: insights from a multicenter PAH registry [published online ahead of print, 2023 Mar 13]. *Rheumatology (Oxford)*. 2023; kead103. doi: 10.1093/rheumatology/kead103.

61. Khanna D., Gladue H., Channick R. et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(12): 3194-3201. doi: 10.1002/art.38172.

62. Humbert M., Kovacs G., Hoepfer M.M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* 2022; 43(38): 3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.

63. Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М. и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). *Медицинский Совет*. 2019; (9): 86-91. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-86-91.

64. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa Í., Carreira P.E., Brito García N. et al. Recommendations for prevention of infection in systemic autoimmune rheumatic diseases. *Recomendaciones SER sobre prevención de infección en enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas*. *Reumatol. Clin. (Engl. Ed.)*. 2021; S1699-258X(21)00124-8. doi: 10.1016/j.reuma.2021.04.006.

65. Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М., и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции при ревматических заболеваниях: 10-летний опыт применения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. *Научно-практическая ревматология*. 2022; 60(3): 261-266. doi: 10.47360/1995-4484-2022-261-266.

66. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов Е.Л. (ред.) *Российские клинические рекомендации*. Ревматология. М.: Гэотар-Медиа; 2017: 17-58.

67. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016; 388(10055): 2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.

68. Greenblatt H.K., Kim H.A., Bettner L.F., Deane K.D. Preclinical rheumatoid arthritis and rheu-

- matoid arthritis prevention. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2020; 32(3): 289–296. doi: 10.1097/BOR.0000000000000708.
69. Conforti A., Di Cola I., Pavlych V. et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2021; 20(2): 102735. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102735.
70. England B.R., Sayles H., Michaud K. et al. Cause-Specific Mortality in Male US Veterans With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2016; 68(1): 36–45. doi: 10.1002/acr.22642.
71. Sparks J.A., Chang S.C., Liao K.P. et al. Rheumatoid Arthritis and Mortality Among Women During 36 Years of Prospective Follow-Up: Results From the Nurses' Health Study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2016; 68(6): 753–762. doi: 10.1002/acr.22752.
72. Alunno A., Gerli R., Giacomelli R., Carubbi F. Clinical, Epidemiological, and Histopathological Features of Respiratory Involvement in Rheumatoid Arthritis. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 7915340. doi: 10.1155/2017/7915340.
73. Esposito A.J., Chu S.G., Madan R. et al. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin. Chest Med.* 2019; 40(3): 545–560. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.003.
74. Wiater R., Håkansson K.E.J., Ulrik C.S. A causal relationship between rheumatoid arthritis and bronchiectasis? A systematic review and meta-analysis. *Chron. Respir. Dis.* 2021; 18: 1–14. doi: 10.1177/1479973121994565.
75. Capobianco J., Grimberg A., Thompson B.M. et al. Thoracic manifestations of collagen vascular diseases. *Radiographics*. 2012; 32(1): 33–50. doi: 10.1148/rg.321105058.
76. Шеянов М.В., Терновой С.К., Фоминых Е.В. и др. Бронхолегочные поражения при ревматоидном артрите. *Лечащий врач*. 2010; 11: 57–61.
77. Jeganathan N., Sathananthan M. Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease: Prevalence, Patterns, Predictors, Prognosis, and Treatment. *Lung*. 2020; 198(5): 735–759. doi: 10.1007/s00408-020-00383-w
78. Sparks J.A., He X., Huang J. et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Predicting Incident Clinically Apparent Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(9): 1472–1482. doi: 10.1002/art.40904.
79. Бестаев Д.В., Божьева Л.А., Никонорова Н.О., и др. Сравнительная клиничко-лабораторная и инструментальная характеристика интерстициальных изменений легких при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(3): 277–282. doi: 10.14412/1995-4484-2014-277-282.
80. Chan C., Ryerson C.J., Dunne J.V., Wilcox P.G. Demographic and clinical predictors of progression and mortality in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *BMC Pulm. Med.* 2019; 19(1): 192. doi: 10.1186/s12890-019-0943-2.
81. Raimundo K., Solomon J.J., Olson A.L. et al. Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease in the United States: Prevalence, Incidence, and Healthcare Costs and Mortality. *J. Rheumatol.* 2019; 46(4): 360–369. doi: 10.3899/jrheum.171315.
82. Kiely P., Busby A.D., Nikiphorou E. et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019; 9(5): e028466. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028466.
83. Juge P.A., Lee J.S., Ebstein E. et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379(23): 2209–2219. doi: 10.1056/NEJMoa1801562.
84. Mori S., Koga Y., Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir. Med.* 2012; 106(11): 1591–1599. doi: 10.1016/j.rmed.2012.07.006.
85. Zhu J., Zhou Y., Chen X., Li J. A metaanalysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity. *J. Rheumatol.* 2014; 41(7): 1282–1289. doi: 10.3899/jrheum.131341.
86. Tsuchiya Y., Takayanagi N., Sugiura H. et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur. Respir. J.* 2011; 37(6): 1411–1417. doi: 10.1183/09031936.00019210.
87. Solomon J.J., Chung J.H., Cosgrove G.P. et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2016; 47(2): 588–596. doi: 10.1183/13993003.00357-2015.
88. Kelly C.A., Saravanan V., Nisar M. et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53(9): 1676–1682. doi: 10.1093/rheumatology/keu165.
89. Kim E.J., Elicker B.M., Maldonado F. et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2010; 35(6): 1322–1328. doi: 10.1183/09031936.00092309.
90. Zamora-Legoff J.A., Krause M.L., Crowson C.S. et al. Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(3): 542–549. doi: 10.1002/art.39971.
91. Schreiber J., Koschel D., Kekow J. et al. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Eur. J. Intern. Med.* 2010; 21(3): 168–172. doi: 10.1016/j.ejim.2010.02.004.
92. Prete M., Racanelli V., Digiglio L. et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun. Rev.* 2011; 11(2): 123–131. doi: 10.1016/j.autrev.2011.09.001.
93. Cassone G., Manfredi A., Vacchi C. et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Lights and Shadows. *J. Clin. Med.* 2020; 9(4): 1082. doi: 10.3390/jcm9041082.
94. Denton C.P., Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017; 390(10103): 1685–1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9.

95. Asano Y., Varga J. Rationally-based therapeutic disease modification in systemic sclerosis: Novel strategies. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2020; 101: 146-160. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.12.007.
96. Ross L., Baron M., Nikpour M. The challenges and controversies of measuring disease activity in systemic sclerosis. *J. Scleroderma Relat. Disord.* 2018; 3(2): 115-121. doi: 10.1177/2397198318765061.
97. LeRoy E.C., Black C., Fleischmajer R. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J. Rheumatol.* 1988; 15(2): 202-205. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3361530>.
98. Nihtyanova S.I., Schreiber B.E., Ong V.H. et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(6): 1625-1635. doi: 10.1002/art.38390.
99. van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(11): 2737-2747. doi: 10.1002/art.38098.
100. Elhai M., Meune C., Avouac J. et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51(6): 1017-1026. doi: 10.1093/rheumatology/ker269.
101. Mayes M.D., Lacey J.V. Jr., Beebe-Dimmer J. et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(8): 2246-2255. doi: 10.1002/art.11073.
102. Elhai M., Meune C., Boubaya M et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(11): 1897-1905. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211448.
103. Volkmann E.R., Tashkin D.P., Sim M et al. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(1): 122-130. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213708.
104. Silver K.C., Silver R.M. Management of Systemic-Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2015; 41(3): 439-457. doi: 10.1016/j.rdc.2015.04.006.
105. Ostojic P., Vujovic M. Prevalence and clinical correlates of small airway obstruction in patients with systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.* 2021; 40(4): 1417-1422. doi: 10.1007/s10067-020-05353-4.
106. Varma S., Yun J.H., Kim J.S. et al. Clinical characteristics associated with small airways disease in systemic sclerosis. *J. Scleroderma Relat. Disord.* 2022; 7(2): 128-134. doi: 10.1177/23971983221083882.
107. Steen V.D., Owens G.R., Fino G.J. et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1985; 28(7): 759-767. doi: 10.1002/art.1780280706.
108. Moore O.A., 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; 52(1): 155-160. doi: 10.1093/rheumatology/kes289.
109. Goh N.S., Desai S.R., Veeraghavan S. et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177(11): 1248-1254. doi: 10.1164/rccm.200706-877OC.
110. Hoffmann-Vold A.M., Allanore Y., Alves M. et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80(2): 219-227. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217455.
111. Distler O., Assassi S., Cottin V. et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2020; 55(5): 1902026. doi: 10.1183/13993003.02026-2019.
112. Adegunsoye A., Oldham J.M., Bellam S.K. et al. Computed Tomography Honeycombing Identifies a Progressive Fibrotic Phenotype with Increased Mortality across Diverse Interstitial Lung Diseases. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019; 16(5): 580-588. doi: 10.1513/AnnalsATS.201807-443OC.
113. Richardson C., Agrawal R., Lee J. et al. Esophageal dilatation and interstitial lung disease in systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Semin. Arthritis Rheum.* 2016; 46(1): 109-114. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.02.004.
114. Rahaghi F.F., Hsu V.M., Kaner R.J. et al. Expert consensus on the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respir. Res.* 2023; 24(1): 6. doi: 10.1186/s12931-022-02292-3.
115. Kowal-Bielecka O., Fransen J., Avouac J. et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(8): 1327-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
116. Burt R.K., Shah S.J., Dill K. et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2011; 378(9790): 498-506. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3.
117. van Laar J.M., Farge D., Sont J.K. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 311(24): 2490-2498. doi: 10.1001/jama.2014.6368.
118. Sullivan K.M., Goldmuntz E.A., Keyes-Elstein L. et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(1): 35-47. doi: 10.1056/nejmoa1703327.
119. Lescoat A., Varga J., Matucci-Cerinic M. et al. New promising drugs for the treatment of systemic sclerosis: pathogenic considerations, enhanced classifications, and personalized medicine. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2021; 30(6): 635-652. doi: 10.1080/13543784.2021.1923693.
120. Ebata S., Yoshizaki A., Oba K. et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2021; 3(7): 489-497.

121. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00107-7.
122. Khanna D., Lescoat A., Roofeh D et al. Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: How to Incorporate Two Food and Drug Administration-Approved Therapies in Clinical Practice. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74(1): 13-27. doi: 10.1002/art.41933.
123. Lefèvre G., Dauchet L., Hachulla E. et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(9): 2412-2423. doi: 10.1002/art.38029.
124. Coghlan J.G., Denton C.P., Grünig E. et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73(7): 1340-1349. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203301.
125. Humbert M., Gerry Coghlan J., Khanna D. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21(126): 306-312. doi: 10.1183/09059180.00005112.
126. Morrisroe K., Stevens W., Sahhar J. et al. Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: results from a real-life screening programme. *Arthritis Res. Ther.* 2017; 19(1): 42. doi: 10.1186/s13075-017-1250-z.
127. Юдкина Н.Н., Николаева Е.В., Мартынюк Т.В., и др. Клинический субтип системной склеродермии, ассоциированный с легочной артериальной гипертензией. *Кардиологический вестник.* 2017; 12(4): 66-75. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30585791>.
128. Lammi M.R., Saketkoo L.A., Gordon J.K., Steen V.D. Changes in hemodynamic classification over time are common in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: insights from the PHAROS cohort. *Pulm. Circ.* 2018; 8(2): 2045893218757404. doi: 10.1177/2045893218757404.
129. Haque A., Kiely D.G., Kovacs G. et al. Pulmonary hypertension phenotypes in patients with systemic sclerosis. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30(161): 210053. doi: 10.1183/16000617.0053-2021.
130. Aringer M., Costenbader K., Daikh D. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(9): 1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.
131. Fanouriakis A., Tziolos N., Bertsias G., Boumpas D.T. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80(1): 14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272.
132. Stojan G., Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2018; 30(2): 144-150. doi: 10.1097/BOR.0000000000000480.
133. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В. и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58(1): 5-14. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14.
134. Di Bartolomeo S., Alunno A., Carubbi F. Respiratory manifestations in systemic lupus erythematosus. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021; 14(3): 276. doi: 10.3390/ph14030276.
135. Toyoda Y., Koyama K., Kawano H. et al. Clinical features of interstitial pneumonia associated with systemic lupus erythematosus. *Respir. Investig.* 2019; 57(5): 435-443. doi: 10.1016/j.resinv.2019.04.005.
136. Smyth H., Flood R., Kane D. et al. Shrinking lung syndrome and systemic lupus erythematosus: a case series and literature review. *QJM.* 2018; 111(12): 839-843. doi: 10.1093/qjmed/hcx204.
137. Попкова Т.В., Панафидина Т.А., Соловьев С.К. По материалам обновленных рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению системной красной волчанки – 2019: дискуссионные вопросы и комментарии. *Научно-практическая ревматология.* 2019; 57(5): 496-510. doi: 10.14412/1995-4484-2019-496-510.
138. Tektonidou M.G., Lewandowski L.B., Hu J. et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(12): 2009-2016. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211663.
139. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Зоткин Е.Г. и др. Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология.* 2019; 57(2): 218-221. doi: 10.14412/1995-4484-2019-218-221.
140. Meyer A., Meyer N., Schaeffer M. et al. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54(1): 50-63. doi: 10.1093/rheumatology/keu289.
141. Selva-O'Callaghan A., Pinal-Fernandez I., Tralero-Araguás E. et al. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol.* 2018; 17(9): 816-828. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30254-0.
142. Mariampillai K., Granger B., Amelin D. et al. Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. *JAMA Neurol.* 2018; 75(12): 1528-1537. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.2598.
143. Ashton C., Paramalingam S., Stevenson B. et al. Idiopathic inflammatory myopathies: a review. *Intern. Med. J.* 2021; 51(6): 845-852. doi: 10.1111/imj.15358.
144. Lundberg I.E., Tjärnlund A., Bottai M. et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups [published correction appears in *Ann Rheum Dis.* 2018 Sep; 77(9): e64]. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(12): 1955-1964. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211468.
145. Sun K.Y., Fan Y., Wang Y.X. et al. Prevalence of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: A meta-analysis from 2000 to 2020. *Semin Arthritis Rheum.* 2021; 51(1): 175-191. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.009.

146. Barba T., Fort R., Cottin V. et al. Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun. Rev.* 2019; 18(2): 113-122. doi: 10.1016/j.autrev.2018.07.013.
147. Ceribelli A., Tonutti A., Isailovic N. et al. Interstitial lung disease associated with inflammatory myositis: Autoantibodies, clinical phenotypes, and progressive fibrosis. *Front. Med (Lausanne)*. 2023; 10: 1068402. doi: 10.3389/fmed.2023.1068402.
148. Johnson C., Pinal-Fernandez I., Parikh R. et al. Assessment of Mortality in Autoimmune Myositis With and Without Associated Interstitial Lung Disease. *Lung*. 2016; 194(5): 733-737. doi: 10.1007/s00408-016-9896-x.
149. de Souza F.H.C., de Araújo D.B., Vilela V.S. et al. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the treatment of systemic autoimmune myopathies. *Adv. Rheumatol.* 2019; 59(1): 6. doi: 10.1186/s42358-019-0048-x.
150. Smith L.N., Paik J.J. Promising and Upcoming Treatments in Myositis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2020; 22(10): 65. doi: 10.1007/s11926-020-00943-2.
151. Kaul B., Cottin V., Collard H.R. et al. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 751181. doi: 10.3389/fmed.2021.751181.
152. Vivino F.B. Sjogren's syndrome: Clinical aspects. *Clin. Immunol.* 2017; 182: 48-54. doi: 10.1016/j.clim.2017.04.005.
153. Brito-Zerón P., Baldini C., Bootsma H. et al. Sjögren syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16047. doi: 10.1038/nrdp.2016.47.
154. Rischmueller M., Tieu J., Lester S. Primary Sjögren's syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2016; 30(1): 189-220. doi: 10.1016/j.berh.2016.04.003.
155. Lackner A., Ficjan A., Stradner M.H. et al. It's more than dryness and fatigue: The patient perspective on health-related quality of life in Primary Sjögren's Syndrome – A qualitative study. *PLoS One.* 2017; 12(2): e0172056. doi: 10.1371/journal.pone.0172056.
156. Luppi F., Sebastiani M., Sverzellati N., Cavazza A. et al. Lung complications of Sjogren syndrome. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29(157): 200021. doi: 10.1183/16000617.0021-2020.
157. Gupta S., Ferrada M.A., Hasni S.A. Pulmonary Manifestations of Primary Sjögren's Syndrome: Underlying Immunological Mechanisms, Clinical Presentation, and Management. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1327. doi: 10.3389/fimmu.2019.01327.
158. Kakugawa T., Sakamoto N., Ishimoto H. et al. Lymphocytic focus score is positively related to airway and interstitial lung diseases in primary Sjögren's syndrome. *Respir. Med.* 2018; 137: 95-102. doi: 10.1016/j.rmed.2018.02.023.
159. He C., Chen Z., Liu S. et al. Prevalence and risk factors of interstitial lung disease in patients with primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Rheum. Dis.* 2020; 23(8): 1009-1018. doi: 10.1111/1756-185X.13881.
160. Roca F., Dominique S., Schmidt J. et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2017; 16(1): 48-54. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.017.
161. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Seror R. et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54(12): 2230-2238. doi: 10.1093/rheumatology/kev200.
162. Flament T., Bigot A., Chaigne B. et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur. Respir. Rev.* 2016; 25(140): 110-123. doi: 10.1183/16000617.0011-2016.
163. Jeong Y.J., Lee K.S., Chung M.P. et al. Amyloidosis and lymphoproliferative disease in Sjögren syndrome: thin-section computed tomography findings and histopathologic comparisons. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2004; 28(6): 776-781. doi: 10.1097/00004728-200411000-00008.
164. Heraganahally S., Digges M., Haygarth M. et al. Pulmonary AL-amyloidosis masquerading as lung malignancy in an Australian Indigenous patient with Sjogren's syndrome. *Respir. Med. Case Rep.* 2018; 26: 94-97. doi: 10.1016/j.rmcr.2018.11.015.
165. Cha S.I., Fessler M.B., Cool C.D. et al. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur. Respir. J.* 2006; 28(2): 364-369. doi: 10.1183/09031936.06.00076705.
166. Lee A.S., Scofield R.H., Hammitt K.M. et al. Consensus guidelines for evaluation and management of pulmonary disease in Sjögren's. *Chest*. 2021; 159(2): 683-698. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.011.
167. Devauchelle-Pensec V., Mariette X., Jousse-Joulin S. et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2014; 160(4): 233-242. doi: 10.7326/M13-1085.
168. Bowman S.J., Everett C.C., O'Dwyer J.L. et al. Randomized controlled trial of rituximab and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(7): 1440-1450. doi: 10.1002/art.40093.
169. Sharp G.C., Irvin W.S., Tan E.M. et al. Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am. J. Med.* 1972; 52(2): 148-159. doi: 10.1016/0002-9343(72)90064-2.
170. Alves M.R., Isenberg D.A. "Mixed connective tissue disease": a condition in search of an identity. *Clin. Exp. Med.* 2020; 20(2): 159-166. doi: 10.1007/s10238-020-00606-7.
171. Prakash U.B. Lungs in mixed connective tissue disease. *J. Thorac Imaging.* 1992; 7(2): 55-61. doi: 10.1097/00005382-199203000-00007.
172. Perelas A., Arrossi A.V., Highland K.B. Pulmonary Manifestations of Systemic Sclerosis and Mixed Connective Tissue Disease. *Clin. Chest Med.* 2019; 40(3): 501-518. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.001.

173. Tanaka Y., Kuwana M., Fujii T. et al. 2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases. *Mod. Rheumatol.* 2021; 31(1): 29-33. doi: 10.1080/14397595.2019.1709944.

174. Reiser S., Gunnarsson R., Mogens Aaløkken T et al. Progression and mortality of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a long-term observational nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57(2): 255-262. doi: 10.1093/rheumatology/kex077.

175. Hajas A., Szodoray P., Nakken B. et al. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. *J. Rheumatol.* 2013; 40(7): 1134-1142. doi: 10.3899/jrheum.121272.

176. Wijsenbeek M., Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(10): 958-968. doi: 10.1056/NEJMra2005230.

177. Narula N., Narula T., Mira-Avendano I. et al. Interstitial lung disease in patients with mixed connective tissue disease: pilot study on predictors of lung involvement. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018; 36(4): 648-651. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29745875>.

178. Bodolay E., Szekanecz Z., Dévényi K. et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44(5): 656-661. doi: 10.1093/rheumatology/keh575.

Информация об авторе

Ананьева Лидия Петровна – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: (495) 109-29-10, доб. 45-01; e-mail: lpana@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>)