

Поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани

И.Н.Трофименко, Б.А.Черняк

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664079, Иркутск, мкрн Юбилейный, 100

Информация об авторах

Трофименко Ирина Николаевна – д. м. н., доцент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru

Черняк Борис Анатольевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9025) 68-78-70; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

Резюме

Частота и варианты поражения органов дыхания при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ) существенно различаются, оказывая значительное влияние на их клинические особенности и прогноз. Легочные поражения встречаются у 20–95 % больных СЗСТ, при этом состояния могут различаться – от бессимптомных до жизнеугрожающих, вплоть до летального исхода. Нередко осложнения, обусловленные интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ), на фоне СЗСТ становятся ведущими в определении прогноза у больных. Интерстициальные пневмонии являются самым частым вариантом поражения респираторной системы при СЗСТ. Среди всех ИЗЛ на долю СЗСТ-ассоциированных приходится от 15 до 25 % случаев. Чаще поражение органов дыхания формируется в период развернутой клинической картины СЗСТ. Однако в некоторых случаях СЗСТ могут дебютировать как ИЗЛ, предшествуя системным проявлениями болезни, что существенно затрудняет раннюю нозологическую диагностику. В таких случаях физикальное обследование пульмонологом должно включать поиск возможных экстрапульмональных проявлений СЗСТ. Кроме того, неотъемлемой частью диагностического алгоритма является специфическое лабораторное обследование – определение уровня аутоантител, которое при сопоставлении с клинической картиной обеспечивает высокую степень вероятности диагноза СЗСТ.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, системные заболевания соединительной ткани.

Для цитирования: Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани. *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 604–611. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-604-611

Lung lesions in connective tissue diseases

Irina N. Trofimenko, Boris A. Chernyak

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training – a branch of Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: mkrn Yubileyny 100, Irkutsk, 664079, Russia

Author information

Irina N. Trofimenko, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training – a branch of Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru

Boris A. Chernyak, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training – a branch of Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9025) 68-78-70; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

Abstract

Frequency and clinical manifestations of respiratory disease in systemic connective tissue diseases (CTD) differ significantly including clinical course and outcomes. Pulmonary abnormalities are seen in 20% to 95% of patients with CTD ranging from subtle to life-threatening disease and could be fatal. Commonly, CTD-related interstitial lung disease (ILD) is crucial for prognosis. Interstitial pneumonias are the most frequent variant of respiratory disease in patients with CTD. CTD-related ILDs comprise 15% to 25% of all ILDs. Usually, respiratory disease develops in symptomatic CTD, but in some cases, ILD can be the first appearance of CTD which precedes systemic symptoms that could significantly impede early diagnosis. Therefore, diagnostic workup in ILD should consider extrapulmonary manifestations of CTD. Moreover, an intrinsic part of diagnostic algorithm should be specific laboratory assessment including measurement of autoantibodies. Combination of specific antibodies and clinical features provides higher probability of CTD diagnosis.

Key words: interstitial lung diseases, connective tissue diseases.

For citation: Trofimenko I.N., Chernyak B.A. Lung lesions in connective tissue diseases. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (5): 604–611 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-604-611

Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) составляют гетерогенную группу хронических воспалительных заболеваний неизвестной этиологии аутоиммунного генеза, протекающих с вовлечением

различных органов и систем. Частота и варианты поражения дыхательной системы существенно различаются при СЗСТ, оказывая значительное влияние на их клинические особенности и прогноз [1, 2].

В ревматологической практике наиболее часто встречается суставной синдром, во многом обуславливающий временную или постоянную нетрудоспособность и снижающий качество жизни. Вместе с тем системность патологии, являющаяся «визитной карточкой» ревматологических болезней, предполагает нарушения и со стороны других органов, в частности, легких. Зачастую этому обстоятельству не придается должного значения, а основное внимание врачей уделяется локальным и наиболее очевидным проявлениям заболевания. Вместе с тем именно системность поражения определяет прогноз заболевания и дальнейшую судьбу пациента [3].

Среди органов-мишеней при СЗСТ легкие занимают одно из ведущих мест по частоте поражения [4, 5]. По данным многочисленных исследований, при СЗСТ органы дыхания вовлекаются в патологический процесс у 20–95 % больных в зависимости от нозологической формы [6–8]. Столь значительное участие органов дыхания в спектре полиорганной патологии обусловлено присутствием в них слизистых, серозных оболочек, соединительнотканного каркаса и сосудов, для которых характерно вовлечение в системное воспаление при ревматических заболеваниях. Однако респираторная система может повреждаться и вторично, в результате побочного (токсического или иммуноопосредованного) действия медикаментозных препаратов, используемых для лечения этих патологий, что существенно усложняет дифференциальный диагноз заболеваний легких, СЗСТ-ассоциированных и легочных лекарственно-индуцированных поражений [2, 9, 10].

Патология органов дыхания при СЗСТ описана при ревматоидном артрите (РА), системной красной волчанке (СКВ), системной склеродермии, синдроме Шегрена, идиопатических воспалительных миопатиях, таких как полимиозит и дерматомиозит, смешанном и недифференцированном заболеваниях соединительной ткани, анкилозирующем спондило-

артрите. Легочные поражения при этих заболеваниях могут различаться – от бессимптомных до жизнеугрожающих состояний и летальных исходов. Нередко осложнения, обусловленные интерстициальным поражением легких (ИПЛ), на фоне СЗСТ становятся ведущими в определении прогноза [11, 12]. Так, при системной склеродермии вовлечение легких в патологический процесс в виде легочного фиброза и / или легочного васкулита является определяющим предиктором неблагоприятного течения заболевания, а по клинической значимости превосходит поражение почек [13].

Таким образом, при развивающейся патологии легких состояние значительно усугубляется, являясь предиктором повышенной летальности у большинства больных, страдающих СЗСТ.

Клинико-морфологические варианты поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани

Варианты вовлечения легких при СЗСТ довольно многообразны и включают поражение плевры, интерстициальные пневмонии (ИП), бронхиальные изменения (бронхоэктазы и бронхиолиты), легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) и альвеолярный геморрагический синдром за счет поражения сосудов легких, инфекционные заболевания легких, гиповентиляционный синдром (при поражении дыхательной мускулатуры) и некоторые другие (табл. 1).

ИП являются самым частым вариантом поражения респираторной системы при СЗСТ [12]. Среди всех интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) на долю СЗСТ-ассоциированных приходится от 15 до 25 % случаев и около 2 % всех смертей от респираторных заболеваний [8, 16–19]. Приблизительно 2/3 всех пациентов с СЗСТ-ассоциированными ИЗЛ составляют лица с РА и системной склеродер-

Таблица 1
Клинико-морфологические варианты поражений респираторной системы при системных заболеваниях соединительной ткани [14, 15]

Table 1
Clinical and histopathological patterns of respiratory lesions in systemic connective tissue diseases [14, 15]

Вариант	Склеродермия	Полимиозит / дерматомиозит	Синдром Шегрена	РА	СКВ
Поражение плевры	+	-	-	++	+++
Бронхоэктазы	++	++	+	++	+
Бронхиолит	+	+	++	++	+
ОИП	++	++	+	++	+
НСИП	++++	++++	+	+	++
Организирующаяся пневмония (облитерирующий бронхиолит с организирующейся пневмонией)	+	++	+	+	+
Диффузное альвеолярное повреждение	+	++	+	+	++
Лимфоцитарная ИП	-	-	+++	-	-
Альвеолярные геморрагии	-	-	-	-	+++
Амилоидоз	-	-	+	±	-
ЛАГ	++	-	+	+	+
Гиповентиляция	-	++	-	-	++

Примечание: РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ИП – интерстициальная пневмония; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.



Рис. 1. Частота и варианты интерстициальных пневмоний при системных заболеваниях соединительной ткани [20]

Примечание: СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ОП – организуемая пневмония; ОИП – обычная интерстициальная пневмония.

Figure 1. Frequency and variants of interstitial pneumonias in systemic connective tissue diseases [20]

мией [11]. Среди распространенных вариантов ИПЛ представлены такие патогистологические паттерны, как неспецифическая ИП (НСИП), организуемая пневмония, обычная ИП (ОИП), острая и лимфоцитарная ИП [1, 4, 15, 20].

Показано, что определенные паттерны изменений в интерстиции легких преобладают при той или иной нозологической форме СЗСТ. Выделению признаков, характерных для поражения легких, при определенных заболеваниях – РА, СКВ, системной склеродермии, полимиозите / дерматомиозите, синдроме Шегрена – способствовало разграничение рентген-морфологических типов изменений в легких, называемых ранее фиброзирующим альвеолитом (рис. 1).

Кроме ИПЛ, при некоторых заболеваниях имеют место дополнительные специфические признаки. Так, например, для системной склеродермии характерно расширение пищевода и частый васкулит ветвей легочной артерии с ЛАГ, для РА – образование ревматоидных узелков в легких, а для синдрома Шегрена – формирование кист [7, 13]. По данным исследований [2, 4, 13], наиболее часто встречающимся патогистологическим паттерном при СЗСТ является НСИП, однако в ряде случаев можно встретить сочетание морфологических вариантов поражения интерстиция.

Рентген-морфологические паттерны ИП в рамках СЗСТ существенно не отличаются от идиопатических форм этих же вариантов ИП по данным как компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), так и по гистологической характеристике [2]. Однако по данным проспективных наблюдений показано, что продолжительность жизни при СЗСТ-ассоциированных ИЗЛ выше по сравнению с идиопатическими вариантами ИП [4, 21]. Вероятнее всего, это связано с преобладанием при СЗСТ морфологического паттерна НСИП, который считается более благоприятным по сравнению с ОИП при СЗСТ и идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) (рис. 2).

В отличие от ИЛФ, вариант ОИП при СЗСТ развивается преимущественно в более молодом возрасте, чаще у женщин до 50 лет (для сравнения: ИЛФ развивается в основном у мужчин старше 60 лет)

и протекает более благоприятно с 5-летней выживаемостью в среднем 60 %, тогда как при ИЛФ этот показатель составляет около 30 %.

При любом СЗСТ возможно быстро прогрессирующее течение легочной патологии с развитием картины острого респираторного дистресс-синдрома, однако чаще это встречается при дерматомиозите / полимиозите [12].

В большинстве случаев поражение органов дыхания формируется в период развернутой клинической картины СЗСТ. Однако в некоторых случаях плевропульмональные изменения могут предшествовать системным проявлениям болезни (артралгии, кожные проявления, синдром Рейно и т. д.), которые появляются уже на фоне отчетливых изменений легочной паренхимы спустя месяцы и даже годы. Другими словами, СЗСТ могут дебютировать как ИЗЛ, что существенно затрудняет раннюю нозологическую диагностику. Так, при длительном наблюдении больных с диагнозом идиопатическая НСИП ($n = 27$) показано, что у 9 (33 %) из них в течение последующих 1 года – 11 лет развились типичные признаки СЗСТ [22].

Кроме отмеченных вариантов ИП, при СЗСТ могут наблюдаться и другие виды поражения органов дыхания. В частности, возможны пневмонии вторичного характера – аспирационные (при полимиозите / дерматомиозите, системной склеродермии) или обусловленные медикаментозной иммуносупрессией. Кроме того, нередко отмечаются плевриты, поражение бронхиального дерева в виде бронхита, бронхолита, бронхоэктазий [23]. Описана патология дыхательной мускулатуры (чаще всего при полимиозите / дерматомиозите), усугубляющая дыхательную недостаточность, обусловленную первоначально интерстициальными нарушениями [13].

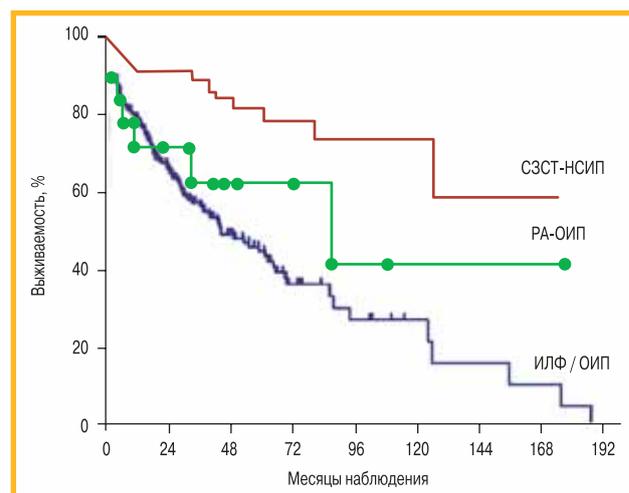


Рис. 2. Выживаемость пациентов с интерстициальными заболеваниями легких на фоне системных заболеваний соединительной ткани [20]

Примечание: СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ОП – организуемая пневмония; РА – ревматоидный артрит; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз.

Figure 2. Survival of patients with interstitial lung diseases related to systemic connective tissue diseases [20]

При СЗСТ легочное поражение всегда характеризуется воспалением и фиброзом, соотношение которых может быть различным, так же, как и различны анатомические зоны органов дыхания, вовлекаемые в патологический процесс [6, 23]. Так, например, гиперплазия лимфоид-ассоциированной ткани бронхиального дерева является характерным проявлением синдрома Шегрена, тогда как при склеродермии и полимиозите / дерматомиозите поражается преимущественно легочная паренхима. В свою очередь, плевриты чаще встречаются при РА и СКВ [13, 23].

Диагностика интерстициальных поражений легких при системных заболеваниях соединительной ткани

Существующие методы обследования не всегда позволяют подтвердить взаимосвязь ИПЛ и СЗСТ. Вместе с тем своевременный диагноз чрезвычайно важен, поскольку помогает клиницисту в полной мере определиться с терапевтической тактикой. Это связано с тем обстоятельством, что при одном и том же патогистологическом варианте СЗСТ-ассоциированного или идиопатического ИЗЛ могут использоваться разные схемы лечения. При СЗСТ выделяют следующие варианты ИПЛ [2, 7]:

- ИЗЛ при установленном диагнозе СЗСТ;
- ИЗЛ в дебюте СЗСТ;
- ИП с аутоиммунными признаками (без клинически выраженных признаков СЗСТ).

Чаще всего встречается 1-й вариант, когда патология органов дыхания проявляется в период развернутой клинической картины СЗСТ; при этом встречаются как бессимптомные легочные изменения в качестве случайной рентгенологической находки, так и клинически значимые симптомы. Ранняя диагностика субклинического ИПЛ у больных СЗСТ осуществляется при помощи КТВР. Патогенез ИЗЛ в данной клинической ситуации рассматривается в общем контексте СЗСТ.

Спектр клинических проявлений легочных поражений при СЗСТ достаточно широк – от плеврального болевого синдрома и кашля до прогрессирующей одышки, достигающей дыхательной недостаточности тяжелой степени. Иногда при рев-

матических болезнях острая дыхательная недостаточность может быть первой манифестацией вовлечения легких в патологический процесс [12, 13, 24].

Необходимо отметить, что в случае любых респираторных проявлений у пациента с установленным диагнозом СЗСТ требуется исключение инфекции нижних дыхательных путей (часто вызванной оппортунистическими возбудителями, либо аспирационного характера) и лекарственно-индуцированного ИЗЛ [2]. Легочные инфекции являются частыми спутниками при СЗСТ, что обусловлено основным заболеванием и во многом – иммуносупрессивной терапией этого заболевания. При терапии СЗСТ нестероидными противовоспалительными препаратами, метотрексатом, лефлуномидом, сульфасалазином и биологическими препаратами (нацеленными на фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и т. д.) в случае появления респираторных жалоб или обнаружения КТВР-изменений также требуется исключение лекарственно-индуцированного ИЗЛ, поскольку любой из перечисленных препаратов может явиться причиной лекарственной пневмопатии* [12].

Как уже отмечалось, при РА, полимиозите / дерматомиозите, синдроме Шегрена, склеродермии, смешанном и недифференцированном СЗСТ ИПЛ может быть первым и в течение долгого времени единственным патологическим признаком заболевания [13, 15], что значительно затрудняет раннюю дифференциальную диагностику ИЗЛ.

Своевременный диагноз СЗСТ-ассоциированное ИЗЛ должен основываться в первую очередь на тщательном анализе клинико-anamnestических данных, включая профессиональные особенности, контакт с животными и птицами, условия проживания (плесень, кондиционер), хобби, любые токсические ингаляционные воздействия, сопутствующие заболевания, лекарственный анамнез и т. д. Важно подчеркнуть, что при подозрении на ИЗЛ физикальное обследование пульмонологом должно включать поиск возможных экстрапульмональных проявлений СЗСТ (табл. 2).

Таким образом, тщательный осмотр больного является важной составляющей диагностического алгоритма при ИПЛ, поскольку уже на этом этапе

Таблица 2
Признаки и симптомы, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани [2, с изм.]
Table 2
Signs and symptoms associated with systemic connective tissue diseases (modified from [2])

Внелегочные вовлечения	Клинические проявления
Мышцы, суставы	Утренняя скованность > 60 мин, артралгия, артрит, миалгия, мышечная слабость
Кожа	Синдром Рейно, изъязвление дистальных фаланг, склеродактилия, высыпания на скулах (эритема в виде бабочки), телеангиэктазии, фоточувствительность, «рука механика», узелки Готтрона
Слизистые оболочки, глаза	Сухость во рту, изъязвления слизистой ротовой полости, синдром «сухого глаза», увеит
Пищевод	Эзофагеальный рефлюкс, гипокинезия, дисфагия
Почки	Тубулоинтерстициальные нефропатия, гломерулонефрит

* Camus P., Foucher P. The drug-induced respiratory disease website. 2012. Available at: <http://www.pneumotox.com> [Accessed: June10, 2018].

позволяет обнаружить признаки системного патологического процесса.

Необходимо отметить, что СЗСТ-ассоциированные ИЗЛ, в отличие от идиопатических ИП, чаще возникают в более молодом возрасте и в основном у женщин [7]. Внелегочные проявления СЗСТ зависят от нозологического варианта, а их идентификация важна для дифференциальной диагностики идиопатического или ассоциированного ИПЛ. Однако в большинстве своем системные проявления малоспецифичны. Так, например, синдром Рейно при ИЗЛ указывает на возможное аутоиммунное заболевание и встречается у 90 % больных склеродермией [25] и 80 % лиц со смешанным заболеванием соединительной ткани [26], ≤ 50 % пациентов с СКВ [27] и 1/3 больных с синдромом Шегрена [28]. Следует обратить внимание на телеангиэктазии на лице, губах, ладонных поверхностях кистей и доступных осмотру слизистых оболочках, а также другие возможные проявления васкулопатии – шрамы («сабельные удары») и язвенные поражения дистальных фаланг пальцев. Кроме того, у пациентов с подозрением на системную склеродермию нередко можно обнаружить «опухшие» пальцы – склеродактилию [13]. Характерные кожные симптомы являются неотъемлемой диагностической составляющей дерматомиозита. «Рука механика» (огрубевшая, потрескавшаяся кожа ладонных поверхностей обеих рук) является характерным индикатором антисинтезного синдрома, рассматриваемого в рамках полимиозита / дерматомиозита, нередко амиопатического варианта [2]. Папулы Готтрона и эритема верхнего века с лиловатым оттенком («дерматомиозитные очки») являются высокоспецифичными маркерами дерматомиозита [13, 29].

Другие неспецифические признаки, такие как синдром «барабанных палочек» и двусторонняя базальная крепитация встречается в большинстве случаев ИЛФ, однако обнаруживается и у 75 % больных ИПЛ (вариант ОИП) при РА [30].

Как уже упоминалось, большинство системных проявлений неспецифичны и сами по себе не указывают на наличие конкретного СЗСТ; однако при ассоциации симптомов и наличии аутоантител (ААТ) значительно повышается вероятность нозологической верификации СЗСТ в ситуациях, когда

ИЗЛ является первым или одним из первых проявлений заболевания. В таких случаях неотъемлемой частью диагностического алгоритма является специфическое лабораторное обследование, которое при сопоставлении с клинической картиной обеспечивает высокую степень вероятности диагноза СЗСТ [7]. При скрининге и диагностике СЗСТ очень важно определить ААТ и некоторые биохимические показатели сыворотки. Рекомендуемые лабораторные исследования на начальном и последующем диагностических этапах ИПЛ представлены в табл. 3.

Определение титра и типа антиядерных антител (ANA), ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду рекомендуется всем пациентам при обнаружении ИПЛ, в т. ч. при подозрении на ИЛФ [2, 7, 32]. Однако имеются ограничения этих методов исследования вследствие недостаточной их специфичности, при этом интерпретация результатов лабораторных исследований должна проводиться в сопоставлении с клинической картиной. Так, ANA могут быть обнаружены при инфекционных заболеваниях, приеме некоторых лекарственных препаратов и различных воспалительных заболеваниях. Также следует отметить, что титр ANA не является предиктором активности заболевания, но высокий титр свидетельствует о наличии СЗСТ. Низкий титр ANA (1 : 40) встречается у 25–30 % здоровых лиц, чаще у женщин и пожилых людей. Лабораторные пороги для определения положительного теста составляют от 1 : 160 до 1 : 320; вместе с тем в руководстве по серологической диагностике СЗСТ отмечена диагностическая ценность ANA в титре 1 : 160, который обнаруживается только у 5 % здоровых лиц [33]. В то же время тест при титре 1 : 40 имеет высокое отрицательное диагностическое значение для исключения СЗСТ, кроме антисинтезного синдрома, при котором ANA часто не обнаруживается [7].

Важно отметить, что в международном соглашении по ИЛФ при обследовании пациента с ИПЛ экспертами указывается на необходимость исключения, в первую очередь, РА, даже при отсутствии клинических маркеров СЗСТ [32]. Именно при РА чаще всего встречается ОИП и представляет > 50 % всех ИЗЛ-ассоциированных вариантов РА [20]. Обнаружение антител к циклическому цитруллинированному пептиду имеет более высокую специфич-

Таблица 3
Лабораторные обследования пациентов с интерстициальными заболеваниями легких [6, 32]
Table 3
Laboratory findings in patients with interstitial lung diseases [6, 32]

Характеристика обследования	Вид обследования
Общая лабораторная диагностика	<p>Полный гематологический анализ; общий анализ мочи; определение уровня креатинина, электролитов, креатинфосфокиназы, альдолазы, С-реактивного белка</p> <p>Определение антиядерных (антиядерных) АТ, включая их тип и титр; ревматоидного фактора; АТ к циклическому цитруллинированному пептиду</p>
Специфическая серологическая лабораторная диагностика	<p>Определение анти-SSA / SSB АТ (Ro / La); антирибонуклеопротеина, АТ к топоизомеразе (anti-Sci70); антицентромерных АТ; АТ к двуспиральной ДНК (ds-DNA); антисинтезных АТ (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS)</p>

Примечание: АТ – антитела.

ность по сравнению с ревматоидным фактором (95–99 % vs 80–86 % соответственно), а высокие титры являются предиктором ИПЛ при этом заболевании [34, 35].

Таким образом, обнаружение специфических ААТ при ИПЛ позволяет исключить идиопатическую ИП и продолжить обследование пациента для уточнения СЗСТ, определяя необходимость вовлечения ревматолога в мультидисциплинарную дискуссию. Своевременность диагноза позволяет избежать в ряде случаев дальнейших инвазивных методов исследования, таких как биопсия легких, а также выбрать рациональную лечебную тактику.

В некоторых случаях при идиопатической ИП выявляются клинические маркеры аутоиммунного заболевания, не соответствующие критериям заболевания соединительной ткани. Для характеристики таких больных экспертами Европейского респираторного и Американского торакального общества предложен термин «ИП с аутоиммунными проявлениями» [36], диагностические критерии которой основываются на следующих доменах признаков:

- клинические (экстраторакальные симптомы);
- серологические (специфические ААТ);
- морфологические (типичные проявления при КТВР и / или гистологическом исследовании).

По решению экспертов термин «ИП с аутоиммунными проявлениями» применим в случаях ИП, осложненной симптомами, позволяющими заподозрить СЗСТ, но не подтверждающими его полным набором диагностических критериев.

Необходимо отметить, что идентификация признаков клинического и серологического доменов во многом зависит от информированности и настороженности клинициста в отношении возможной СЗСТ-ассоциированной ИПЛ [2].

Лечение интерстициальных поражений легких при системных заболеваниях соединительной ткани

Обычно при СЗСТ-ассоциированных ИЗЛ лечение проводится в рамках основного заболевания. При клинко-рентгенологическом прогрессировании легочного процесса целесообразно назначение или увеличение дозы системных глюкокортикостероидов, в ряде случаев применяются цитостатические препараты [4, 12]. Вместе с тем до настоящего времени отсутствует консенсус, определяющий критерии отбора, режимы и продолжительность иммуносупрессивной терапии при СЗСТ-ассоциированных ИЗЛ. В литературе представлены результаты единичных рандомизированных клинических исследований (РКИ) по оценке эффективности терапии ИЗЛ, главным образом у больных системной склеродермией. Показано, что при приеме циклофосфамида и микофенолата мофетила улучшаются и / или в равной степени стабилизируются показатели легочной функции в большинстве случаев системной склеродермии по сравнению с плацебо [37, 38]. В настоящее время проводится РКИ по оценке эквивалентности эффективности циклофосфамида

и ритуксимаба у лиц с СЗСТ-ассоциированным ИЗЛ [39]. Кроме того, накапливается все больше клинических наблюдений и случаев эффективности и безопасности приема антифибротических препаратов (нинтеданиба и пирфенидона) при ИПЛ на фоне системной склеродермии [40–42]. С целью подтверждения положительной клинко-функциональной динамики на фоне терапии нинтеданибом проводится РКИ с участием пациентов ($n = 520$) с ИПЛ и системной склеродермией [43].

Заключение

Таким образом, диагностика поражений легких при СЗСТ основана на учете клинко-анамнестических данных, физикальном обследовании, результатах лучевых методов исследования легких, функциональных и лабораторных тестов. Для диагностики СЗСТ-ассоциированных ИЗЛ большое значение имеют экстрапульмональные проявления, с учетом которых стало возможно разработать оптимальный алгоритм обследования и лечения.

Должная клиническая настороженность и своевременная эффективная лечебно-диагностическая тактика в отношении СЗСТ-ассоциированного ИПЛ со стороны и пульмонолога, и ревматолога позволят значительно оптимизировать диагностику, терапию и последующую реабилитацию пациентов с СЗСТ. Наряду с базисной терапией СЗСТ, поражения легких необходимо рассматривать как важную мишень терапевтического воздействия.

Конфликт интересов.

Авторы не имеют конфликта интересов по публикуемому материалу.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ААТ – аутоантитела

АТ – антитела

ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких

ИЛФ – идиопатический легочный фиброз

ИП – интерстициальная пневмония

ИПЛ – интерстициальное поражение легких

КТВР – компьютерная томография высокого разрешения

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония

ОИП – обычная интерстициальная пневмония

РА – ревматоидный артрит

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани

СКВ – системная красная волчанка

Литература / References

1. Jakerst C., Purdy H., Bhalla S. An overview of collagen vascular disease-associated interstitial lung disease. *Semin.*

- Roentgenol.* 2015; 50 (1): 31–39. DOI: 10.1053/j.ro.2014.04.006.
2. Cottin V. Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: a review. *Respirology.* 2016; 21 (2): 245–258. DOI: 10.1111/resp.12588.
 3. Das S., Padhan P. An Overview of the extraarticular involvement in rheumatoid arthritis and its management. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2017; 8 (3): 81–86. DOI: 10.4103/jpp.JPP_194_16.
 4. De Lauretis A., Veeraraghavan S., Renzoni E. Review series: Aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron. Respir. Dis.* 2011; 8 (1): 53–82. DOI: 10.1177/1479972310393758.
 5. Spagnolo P., Cordier J.F., Cottin V. Connective tissue diseases, multimorbidity and the ageing lung. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (5): 1535–1558. DOI: 10.1183/13993003.00829-2015.
 6. Vij R., Strek M.E. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2013; 143 (3): 814–824. DOI: 10.1378/chest.12-0741.
 7. Jee A.S., Adelstein S., Bleasel J. et al. Role of autoantibodies in the diagnosis of connective-tissue disease ILD (CTD-ILD) and interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF). *J. Clin. Med.* 2017; 6 (5): pii: E51. DOI: 10.3390/jcm6050051.
 8. Koo S.M., Uh S.T. Treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: the pulmonologist's point of view. *Korean J. Intern. Med.* 2017; 32 (4): 600–610. DOI: 10.3904/kjim.2016.212.
 9. Wallis A., Spinks K. The diagnosis and management of interstitial lung diseases. *Br. Med. J.* 2015; 350: h2072. DOI: 10.1136/bmj.h2072.
 10. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких. *Медицинский совет.* 2016; (5): 52–59. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/lekarstvenno-indutsirovannye-interstitsialnye-porazheniya-legkih-1> / Trofimenko I.N., Chernyak B.A. [Drug-induced interstitial lung diseases]. *Meditsinskiy sovet.* 2016; (5): 52–59. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/lekarstvenno-indutsirovannye-interstitsialnye-porazheniya-legkih-1> (in Russian).
 11. Valeyre D., Duchemann B., Nunes H. et al. Interstitial lung diseases. *Respiratory Epidemiology. ERS Monogr.*, chapter 6. 2014; 65: XIV–XVII.
 12. Mathai S.C., Danoff S.K. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Br. Med. J.* 2016; 352: h6819. DOI: 10.1136/bmj.h6819.
 13. Antoniou K.M., Margaritopoulos G., Economidou F. et al. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (4): 882–896. DOI: 10.1183/09031936.00152607.
 14. Fischer A., du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet.* 2012; 380 (9842): 689–698. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61079-4.
 15. Tzelepis G.E., Toya S.P., Moutsopoulos H.M. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (1): 11–20. DOI: 10.1183/09031936.00060107.
 16. Mittoo S., Gelber A.C., Christopher-Stine L. et al. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir. Med.* 2009; 103 (8): 1152–1158. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.02.009.
 17. Duchemann B., Annesi-Maesano I., Jacobe de Naurois C. et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): pii: 1602419. DOI: 10.1183/13993003.02419-2016.
 18. Strange C., Highland K.B. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin. Chest Med.* 2004; 25 (3): 549–559. DOI: 10.1016/j.ccm.2004.05.009.
 19. Schneider F., Gruden J., Tazelaar H.D., Lisie K.O. Pleuropulmonary pathology in patients with rheumatic disease. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2012; 136 (10): 1242–1252. DOI: 10.5858/arpa.2012-0248-SA.
 20. Kim E.J., Collard H.R., King T.E. Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest.* 2009; 136 (5): 1397–1405. DOI: 10.1378/chest.09-0444.
 21. Park J.H., Kim D.S., Park I.N. et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (7): 705–711. DOI: 10.1164/rccm.200607-912OC.
 22. Romagnoli M., Nannini C., Piciucchi S. et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders? *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (2): 384–391. DOI: 10.1183/09031936.00094910.
 23. Karam M.B., Peivareh H., Mosadegh L. Thoracic imaging findings of collagen vascular diseases: a CT study. *Tanaffos.* 2014; 13 (1): 43–47.
 24. Sato S., Hoshino K., Satoh T. et al. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (7): 2193–2200. DOI: 10.1002/art.24621.
 25. Gayraud M. Raynaud's phenomenon. *Joint Bone Spine.* 2007; 74 (1): e1–8. DOI: 10.1016/j.jbspin.2006.07.002.
 26. Ungprasert P., Crowson C.S., Chowdhary V.R. et al. Epidemiology of mixed connective tissue disease, 1985–2014: a population-based study. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2016; 68 (12): 1843–1848. DOI: 10.1002/acr.22872.
 27. Gladman D.D. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults> [Accessed: May 30, 2018].
 28. Baer A.N. Clinical manifestations of Sjögren's syndrome: Extraglandular disease. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-sjogrens-syndrome-extraglandular-disease> [Accessed: May 30, 2018].
 29. Miller M.L., Vleugels R.A. Clinical manifestations of dermatomyositis and polymyositis in adults. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults> [Accessed: May 30, 2018].
 30. Lake F.R. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/interstitial-lung-disease-in-rheumatoid-arthritis> [Accessed: May 30, 2018].
 31. King T.E. Approach to the adult with interstitial lung disease: Diagnostic testing Available at: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-interstitial-lung-disease-diagnostic-testing> [Accessed: May 30, 2018].
 32. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.

33. Solomon D.H., Kavanaugh A.J., Schur P.H. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum.* 2002; 47 (4): 434–444. DOI: 10.1002/art.10561.
34. Giles J.T., Danoff S.K., Sokolove J. et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (8): 1487–1494. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203160.
35. Yin Y., Liang D., Zhao L. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e92449. DOI: 10.1371/journal.pone.0092449.
36. 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.
37. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J. et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (25): 2655–2666. DOI: 10.1056/NEJMoa055120.
38. Tashkin D.P., Roth M.D., Clements P.J. et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS-II), a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (9): 708–719. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7.
39. Saunders P., Tshipouri V., Keir G.J. et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017; 18 (1): 275. DOI: 10.1186/s13063-017-2016-2.
40. Huang H., Feng R.E., Li S. et al. A case report: The efficacy of pirfenidone in a Chinese patient with progressive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A CARE-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (27): e4113. DOI: 10.1097/MD.0000000000004113.
41. Miura Y., Saito T., Fujita K. et al. Clinical experience with pirfenidone in five patients with scleroderma-related interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2014; 31 (3): 235–238.
42. Duarte A.C., Santos M.J., Cordeiro A. Anti-fibrotic nintedanib – a new opportunity for systemic sclerosis patients? *Clin. Rheumatol.* 2018; 37 (4): 1123–1127. DOI: 10.1007/s10067-017-3867-3.
43. Distler O., Brown K.K., Distler J.H.W. et al. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS™). *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017; 35, Suppl. 106 (4): 75–81.

Поступила 25.06.18
Received June 25, 2018