

**НАО «Медицинский университет Астана»**

УДК: 616.5-004.1:616.24-036

МПК: А61В5/00

**Абуова Айгерим Сериковна**

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ  
ТЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ  
ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ**

**6М110100 – МЕДИЦИНА**

Диссертация на присуждение академической  
степени магистра медицинских наук

Научный руководитель:	д.м.н., профессор Айнабекова Б.А.
Научный консультант:	к.м.н., доцент Карина К.К.
Официальный оппонент:	к.м.н., Жаппарова Б.Т.

Нұр-Сұлтан 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ .....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ .....	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ .....	5
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ.....	6
ВВЕДЕНИЕ .....	8
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	11
1.1 Эпидемиология системной склеродермии.....	11
1.2. Патогенетические механизмы поражения легких при системной склеродермии .....	12
1.3. Клиническая характеристика системной склеродермии.....	16
1.4. Современные методы диагностики поражения легких при системной склеродермии.....	19
1.5. Основные принципы лечения поражения легких, ассоциированного с системной склеродермией.....	22
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	25
2.1. Характеристика объектов исследования .....	25
2.2. Методы исследования .....	26
2.3. Статистические методы обработки данных исследования.....	27
3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
3.1. Половозрастная и этническая характеристика исследованных пациентов.....	28
3.2. Клиническая семиотика пациентов с поражением легких при системной склеродермией.....	30
3.3. Показатели общеклинических лабораторных анализов у пациентов с ССД-ассоциированным поражением легких .....	35
3.4. Результаты оценки функции внешнего дыхания у исследованных групп.....	36
3.5. Рентгенологическая характеристика поражения легких по данным КТ грудного сегмента.....	40
3.6. Анализ осложнений в исходе ССД-ассоциированного поражения легких.....	50
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	51
ВЫВОДЫ .....	53
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	54
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....	55
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	
ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....	

## **НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ**

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 18 сентября 2009 года №194-IV.
2. ГОСТ 7.32-2001 (Межгосударственный стандарт) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.
3. ГОСТ 15.101-98 (Межгосударственный стандарт) Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.
4. ГОСТ 7.1-84 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.
5. ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.
6. ГОСТ 7.12-93 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.
7. ГОСТ 7.54-88 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.
8. Клинический протокол диагностики и лечения. Системная склеродермия. Одобрено объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «29» сентября 2016 года Протокол №12.

## **ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

*Системная склеродермия* - аутоиммунное заболевание соединительной ткани, основные клинические признаки которого обусловлены распространенными нарушениями микроциркуляции, фиброзом кожи и внутренних органов.

*Интерстициальное поражение легких* – это гетерогенная группа заболеваний, которые характеризуются утолщением межальвеолярных перегородок, пролиферацией фибробластов, отложением коллагена и при отсутствии лечения, фиброзом легких.

*Легочная гипертензия* - гемодинамическое и патофизиологическое состояние, определенное увеличением среднего легочного артериального давления (СДЛА) > 25 мм рт.ст. в состоянии покоя.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АНА	Антинуклеарные антитела
БАК	Биохимический анализ крови
ДИ	Доверительный интервал
ЖЕЛ	Жизненная емкость легких
ИПЛ	Интерстициальное поражение легких
КТВР	Компьютерная томография высокого разрешения
ЛАГ	Легочная артериальная гипертензия
ИПЛ	Интерстициальное поражение легких
Ме	Медиана
ММФ	Микофенолата мофетил
МОС 25	Максимальная объемная скорость экспираторного потока на 25% ФЖЕЛ
МОС50	Максимальная объемная скорость экспираторного потока на 50% ФЖЕЛ
МОС75	Максимальная объемная скорость экспираторного потока на 75% ФЖЕЛ
НСИП	Неспецифическая интерстициальная пневмония
ОАМ	Общий анализ мочи
ОАК	Общий анализ крови
ОИП	Обычная интерстициальная пневмония
ОП	Организуемая пневмония
ОФВ1	Объем форсированного выдоха за первую секунду
СДЛА	Среднее давление в легочной артерии
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СР	Синдром Рейно
СРБ	С-реактивный белок
ССД	Системная склеродермия
ТАСК	Трансплантация аутологичных стволовых клеток
ФВД	Функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	Форсированная жизненная емкость легких
ЭХО КГ	Эхокардиография

## СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1	Сравнительный анализ пациентов 1 и 2 группы по возрасту..	30
Таблица 2	Распределение пациентов по возрастным группам.....	31
Таблица 3	Доверительные интервалы частоты клинических симптомов поражения легких.....	37
Таблица 4	Сравнительный анализ лабораторных показателей 1 и 2 группы.....	39
Таблица 5	Результаты оценки ФВД 1 и 2 группы пациентов.....	39
Таблица 6	Частота рентгенологических синдромов по результатам КТ.	42
Таблица 7	Частота рентгенологических синдромов в зависимости от локализации поражения.....	43
Рисунок 1	Дизайн исследования.....	22
Рисунок 2	Сравнительный анализ больных 1 и 2 группы по возрасту.	30
Рисунок 3	Гендерное распределение пациентов 1 и 2 группы.....	31
Рисунок 4	Сравнительный анализ больных 1 и 2 группы по возрасту дебюта.....	32
Рисунок 5	Влияние факторов-триггеров на развитие заболевания.....	33
Рисунок 6	Сравнительный анализ больных основной и контрольной по триггерному фактору. ....	34
Рисунок 7	Сравнительный анализ клинических симптомов в дебюте системной склеродермии.....	35
Рисунок 8	Сравнительный анализ пациентов 1 и 2 группы по длительности заболевания.....	35
Рисунок 9	Распределение пациентов в зависимости от клинической формы заболевания.....	36
Рисунок 10	Распределение клинических признаков в зависимости от наличия/отсутствия поражения легких.....	37
Рисунок 11	Уровень Ме ЖЕЛ в зависимости от клинической формы заболевания.....	39
Рисунок 12	Уровень Ме ФЖЕЛ в зависимости от клинической формы заболевания.....	39
Рисунок 13	Уровень Ме ЖЕЛ в зависимости от наличия или отсутствия крепитации.....	40
Рисунок 14	Уровень Ме ФЖЕЛ в зависимости от наличия или отсутствия крепитации.....	41
Рисунок 15	Распространенность поражения легких по отделам.....	43
Рисунок 16	Частота клинических синдромов в зависимости от выявленной распространенности поражения легких по данным КТ.....	44
Рисунок 17	Компьютерная томография грудного сегмента пациентки Н.	47
Рисунок 18	Уровень сатурации у исследованных пациентов 1 и 2 группы.	49
Рисунок 19	Уровень сатурации у исследованных пациентов в зависимости от клинической формы.....	49

Рисунок 20	Уровень СДЛА у исследованных пациентов в зависимости от клинической формы.....	50
Рисунок 21	Частота бронхоэктазирования у исследованных пациентов в зависимости от клинической формы.....	51

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы:

Системная склеродермия (ССД) является аутоиммунным заболеванием соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, в основе которого лежит нарушение микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз. (Гусева Н.Г., 2008г.).

Клиническая картина системной склеродермии является достаточно полиморфной. При этом на первый план выходит поражение внутренних органов, часто проявляющееся патологией легочной системы. По данным зарубежной литературы примерно у 70% пациентов, больных ССД, развивается патология легких в виде интерстициального поражения легких (ИПЛ) и легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) (Elhai M., Avouac J., 2015г. ).

Интерстициальное поражение легких при ССД - это клинико-морфологический вариант поражения легких, характеризующийся поражением интерстициальной ткани легкого с различным сочетанием воспаления и интерстициального фиброза.

В последние годы именно патология легочной системы стало ведущей причиной смерти у больных склеродермией (Rubio-Rivas M., Royo C., Simeón C.P., 2014 г.). Поражение легких не только ухудшает прогноз заболевания, но и существенно снижает качество жизни пациентов, приводя к их инвалидизации. (Barnes J., Mayes M.D., 2012 г.)

Клиническая картина ССД-ассоциированного поражения легких на ранних этапах характеризуется скудной симптоматикой и неспецифичностью. Основным достоверным методом диагностики остается компьютерная томография грудного сегмента (Ahuja J., Arora D., Kanne J.P., 2016г.).

Изучение ССД-ассоциированного поражения легких проводилось в ряде зарубежных исследований. Работы по исследованию поражения легких в СНГ немногочисленны. Так, имеются данные Тепловой Л.В. по интерстициальному поражению легких при системной склеродермии (Россия, 2010г.).

Работы по изучению ССД-ассоциированного поражения легких в Казахстане единичны.

Учитывая высокую частоту поражения легких при системной склеродермии, большое влияние на качество жизни, высокую летальность, малое количество исследовательских работ по изучению и анализу патологии легких у больных системной склеродермией очевидна необходимость и актуальность изучения клинико-функциональных особенностей течения патологии легких при системной склеродермии.

**Цель исследования:** Изучить клинико-функциональные и рентгенологические особенности течения патологии легких у больных системной склеродермией.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клиническую семиотику патологии легких у больных с системной склеродермией.
2. Проанализировать состояние функции внешнего дыхания у больных ССД.
3. Оценить особенности поражения легких по данным компьютерной томографии у больных ССД.
4. Изучить осложнения у больных ССД при поражении легких .

**Научная новизна результатов исследования:**

Впервые в Казахстане при проведении комплексного обследования больных системной склеродермией с поражением легких выявлены клинико-функциональные и рентгенологические особенности ССД-ассоциированных изменений легких.

**Практическая значимость:**

Результаты проведенного исследования при использовании в практическом здравоохранении позволят улучшить раннюю диагностику ССД - ассоциированных изменений легких,

**База проведения научных исследований:**

РГП НИИТО, отделение артрологии, ГККП на ПХВ «Городская больница №2», ФАО – ЖГМК «Центральная дорожная больница».

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Клинико-функциональные особенности поражения легких при системной склеродермии проявлялись в основном симптомами дыхательной недостаточности, легочной гипертензией и снижением показателей функции внешнего дыхания.
2. Рентгенологическая картина патологии легких при системной склеродермии проявлялась интерстициальным поражением преимущественно нижних отделов обоих легких, с развитием в 33% сотового легкого.

**Объем структура и диссертации.**

Диссертационная работа изложена состоит из введения, 3 глав, содержащих результаты собственных исследований, общих выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, приложения. Работа изложена на 61 странице машинописного текста, включает 7 таблиц, 22 рисунка. Список использованной литературы содержит 104 литературный источник, из них на русском языке 2 и 102 на иностранных языках.

### **Апробация работы.**

Основные материалы работы были представлены в виде доклада на 59-ой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием АО «МУА» (Астана, 2017г); на заседании кафедры внутренних болезней интернатуры (протокол №8а от 29 апреля 2019 года), на научном семинаре по терапевтическим и смежным специальностям (протокол №10 от 23.05.19г.).

### **Публикации.**

По материалам диссертации опубликовано 4 печатные работы, из них 2 статьи, 2 тезиса:

1. Абуова А.С., Карина К.К., Садырбаева Н.А., Ибраева А.К. /Анализ заболеваемости и клинической характеристики системной склеродермии у пациентов г.Астана/ «Астана Медициналық журналы», 2018 г, №1, стр. 173-177
2. Абуова А.С./ Патология легких у больных системной склеродермией/ Журнал «Валеология», 2018г, №1, стр 7-10.
3. Карина К.К., Аубакирова Б.А., Садырбаева Н.А., Калкаманов У.Б., Бегимбаева Ж.С., Абуова А.С. /Анализ заболеваемости и клинической характеристики системной склеродермии у пациентов г.Астана / «Медицина», 2018 г, №3, стр 83.
4. Абуова А.С., Карина К.К., Аубакирова Б.А. «О заболеваемости системной склеродермией». - «Сборник тезисов 59 – й Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых». г.Астана. 13-14 Апреля, 2017 год. 73 стр.

Произведено 3 акта внедрения.

1. Акт №2-16 «Применение при системной склеродермии кожного счета по Роднан», РГП НИИТО, отделение артрологии.
2. Акт №4-17 «Компьютерное исследование грудного сегмента для раннего выявления поражения легких у больных системной склеродермией», РГП НИИТО, отделение артрологии.
3. Акт №5-17 «Применение ЭХО-КГ у больных системной склеродермией с поражением легких для диагностики легочной гипертензии», РГП НИИТО, отделение артрологии.

# 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1. Эпидемиология ССД

Системная склеродермия (ССД) - это заболевание соединительной ткани, характеризующееся изменениями микроциркуляции, нарушениями в иммунной системе и массивным накоплением коллагена и других матричных веществ в коже и внутренних органах [1-4].

Поражение легких, возникающее в результате ССД, является ведущей причиной инвалидности и смертности у данной категории пациентов. Наиболее часто встречающимися формами ССД-ассоциированной патологии легких являются интерстициальные заболевания легких (ИПЛ) и легочная артериальная гипертензии (ЛАГ). В диагностике патологии легких при ССД важными инструментами остаются тесты на функцию внешнего дыхания (ФВД) и компьютерная томографии грудной клетки высокого разрешения (КТВР). Несмотря на значительный прогресс в исследовании патогенеза патологических изменений в легких при ССД имеющиеся алгоритмы терапии поражения легких, ассоциированного с системной склеродермией, остаются недостаточно эффективными [5,6].

Вследствии недостаточной эффективности диагностики и лечения поражения легких при ССД увеличиваются затраты на лечение данной патологии. Например, в соединенных штатах Америки экономические затраты здравоохранения на диагностику и лечение системной склеродермии возросли с 1,5 миллиарда долларов в 1996 году до 1,9 миллиардов долларов в 2006 году [7,8].

В Евросоюзе расходы на госпитализацию, терапию, а также затраты по временной нетрудоспособности пациентов с системной склеродермией составляет 3,1 миллиардов евро [9].

При анализе экономических расходов итоговая стоимость болезни больше у пациентов молодого возраста, у пациентов с более тяжелым течением заболевания и более низким уровнем исходного здоровья. Стоит отметить, что при диффузной форме системной склеродермии суммарные затраты по болезни составляют в среднем 21 708 долларов на одного пациента, что в 1,4 раза дороже чем при лимитированной форме (16 135 долларов на одного пациента)[8].

Системная склеродермия относится к группе довольно редких патологий с заболеваемостью, составляющей от 18 до 20 случаев на миллион населения и распространенностью от 100 до 300 случаев на миллион населения. ССД встречается у лиц различной расовой принадлежности и в всех географических зонах, но распространенность и тяжесть заболевания различается в зависимости от расовой и этнической принадлежности [4].

Наиболее высокая распространенность ССД зарегистрирована в Соединенных штатах Америки, где она составляет 28,7 – 65,7 случаев на 100 000 населения в зависимости от штата. Высокая распространенность склеродермии на этой территории может быть вызвана проживанием на территории США индейцев племени Чокта (штат Оклахома), у которых зарегистрирована наибольшая частота случаев системной склеродермии в мире - 65,7 случаев на

100 000 населения, что говорит о том, что у некоторых этносов имеется генетическая предрасположенность к этой болезни [10].

В странах Евросоюза распространенность ССД можно отнести к среднему уровню, к примеру, по данным эпидемиологических исследований в Исландии, Англии, Франции, Греции и Польше распространенность ССД составляет от 7,1 до 15,8 случаев на 100 000. В Австралии распространенность склеродермии варьируется от 20,0 до 23,3 случаев на 100 000 [11,12].

В странах Азии (Япония, Тайвань) распространенность данной патологии наиболее низкая по сравнению с общемировыми показателями (3,8 до 5,6 на 100 000) [10,13].

В странах Южной Америки частота данной патологии колеблется от 10,5 случаев на 100 000 в Бразилии до 29,6 на 100 000 населения в Аргентине [14,15].

В Индийском регионе распространенность системной склеродермии составляет 12,0 случаев на 100 000 населения [16].

По данным эпидемиологических исследований принадлежность к городскому или сельскому региону не влияет на распространенность заболевания. Но наряду с этим, имеются данные исследований о аномально высоком количестве случаев ССД в ограниченных географических зонах, что указывает на неслучайное распространение заболевания. Например, по данным Мопасо А. и соавторов, в итальянской провинции возле Рима распространенность в 10 раз выше, чем в остальных странах Евросоюза [17]. Также, Meyer A. И и соавторы сообщают о высокой распространенности, зафиксированной в Альзаском регионе (Франция) – 22,8 случаев на 100 000 [18].

При этом, заболеваемость системной склеродермии составляет от 3,7 случаев на миллион населения в странах Азиатского региона до 22,8 случаев в США [11].

Средний возраст больных составляет от 35 до 50 лет. Системная склеродермия редко проявляется раньше 25 лет [11-13].

Заболеванию больше подвержены лица женского пола (соотношение между женщинами и мужчинами от 3 до 7: 1 [11-15].

По данным нескольких исследований, можно говорить о большей подверженности болезни афроамериканской расы по сравнению с представителями других расовых принадлежностей из-за наличия в их генотипе генов, вырабатывающих антитела к топоизомеразе, U1RNP и U3 RNP, которые не только приводит к увеличению частоты системной склеродермии среди популяции, но также являются причиной более тяжелого течения болезни. К данной группе генов относится ген HLA DQB1-0501, который связан с продукцией антицентромерных антител (ACA), гены DRB1 \* 1104 и DPB1 \* 1301, которые связаны с выработкой антител к топоизомеразе I (ATA) [31, 32]. Результаты данных исследований подтверждается более высоким уровнем смертности среди афроамериканцев, который в течении 10 лет с момента постановки диагноза составил 43% по сравнению с уровнем смертности 35% среди представителей белой расы [19,20,22].

Средняя продолжительность жизни с момента манифестации феномена Рейно составляет 7,1 года при диффузной формой склеродермии и 15,0 лет при лимитированной форме заболевания [4].

Летальный исход у лиц, подтвержденных системной склеродермии происходит в результате висцеральной недостаточности вследствие прогрессирующего фиброза внутренних органов [21]. Прогноз выживаемости при системной склеродермии сильно различается и зависит от клинической формы болезни, степени пораженности внутренних органов и сопутствующих патологий. Неблагоприятный прогноз наблюдается при наличии таких факторов как диффузная форма заболевания, патология легких (особенно, наличие легочной артериальной гипертензии), наличие почечной или сердечной недостаточности, тяжелое поражение ЖКТ, манифестация заболевания в старшем возрасте и наличие анемии [4].

По данным исследования Tyndall и соавторов, проведенному на основе базы данных EULAR (Европейской группы по изучению склеродермии), 55% смертельных исходов произошли в исходе системного фиброза и в 41% летальных случаев причины смерти не связаны с системной склеродермии. Анализируя причины летальных исходов, не являющихся исходами системной склеродермии, в 33% случаях причиной была инфекция 33%, в 31% злокачественные новообразования и в 29% сердечно-сосудистые причины [23].

В структуре смертности от осложнений системного фиброза на первом месте стоит интерстициальное поражение легких (ИПЛ) – 35%, далее следует легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) 26% и поражение сердца (главным образом, сердечная недостаточность и аритмии) – 26% [23].

В исследовании, проведенным Европейской группы по изучению склеродермии (EUSTAR), в котором обследовалась когорты из 3656 пациентов было выявлено, что поражение легких наблюдается у 53% пациентов с диффузной формой болезни и у 35% пациентов с лимитированной формой [24].

5-летняя выживаемость больных с ССД-ассоциированным поражением легких с момента верификации диагноза составляет 84,1%, что аналогично выживаемости пациентов с системной склеродермии без патологии легких, тогда как 10-летняя выживаемость пациентов с патологией легких составляет 74,9%, что значительно хуже по сравнению с пациентами без поражения легких [25].

## **1.2. Патогенетические механизмы развития ССД**

Патогенез фиброза легкого при ССД как и фиброз легких другой этиологии еще недостаточно изучен.

Первичные цитокины, ответственные за заболевание, остаются невыясненными, но вероятно, фиброз легких наступает в результате сложного взаимодействия между воспалительными медиаторами, активацией В-лимфоцитов, окислительным стрессом и фиброзированием, ведущими к отложению избыточного внутриклеточного матрикса [26]. В патогенезе фиброза центральную роль занимают легочные фибробласты, поскольку именно их активация вызывает продуцирование внеклеточного матрикса, а также

воспалительных и фиброзных медиаторов. Этот воспалительный ответ приводит к фиброзу легких и вызывает сосудистые нарушения легких [27].

Основные гистологические проявления ИПЛ при ССД - интерстициальный фиброз и васкулопатия, вызванная легочной гипертензией. Наиболее распространенная картина интерстициального фиброза при ССД – это неспецифическая интерстициальная пневмония фиброзного типа, проявляющаяся в виде плотного, малоклеточного интерстициального фиброза, повторяющего основную архитектуру легких и не затрагивающую непосредственно субплевральную область. С прогрессированием заболевания, области фиброза могут объединяться, что приводит к образованию «сотового легкого» в терминальной стадии. Неспецифическая интерстициальная пневмония составляет в среднем 77% от всей структуре ССД-ассоциированных интерстициальных заболеваний легких. Обычная интерстициальная пневмония - второе по распространенности поражение легких, характеризующееся неоднородной периферической и базальной ретикуляцией с образованием тракционных бронхоэктазов, в отличие от равномерного фиброза при НСИП.

Сосудистые изменения вследствие легочной гипертензии проявляется в виде концентрического разрастания соединительной ткани в интима сосудов, приводящее к утолщению и стезированию легочных артериол. Степень изменений сосудов часто бывают более выраженными, что не соответствует степени интерстициального фиброза [33].

Наиболее часто постулируемая модель прогрессирования заболевания при ССД является модель последовательного развития заболевания активацией иммунных механизмов с последующей васкулопатией, приводящей к активации фибробластов и фиброз как конечный эффект этих процессов [31]. Однако, до сих пор не выяснена последовательность данных патогенетических механизмов. Возможно, что заболевание развивается только при одновременной дисрегуляции иммунной системы, патологии эндотелия сосудов и нарушений в системе восстановления соединительной ткани.

Хотя, точная модель патогенеза остается невыясненной, достоверно выявлены отдельные патогенетические механизмы развития заболевания.

По мнению *Edward P. Stern и соавторов*, изменения в клетках и физиологической активности эндотелия сосудов имеют особое значение в патофизиологии ССД. В этих процессах играют ключевую роль медиаторы, регулирующие тонус сосудов, эндотелины и оксид азота. Эндотелин-1 (ЭТ-1), являясь не только мощным вазоконстриктором, а также медиатором фиброза, рассматривается в качестве важной эффекторной молекулой в ССД. В исследовании Kahaleh MB было доказано, что уровень ЭТ-1 коррелирует с выраженностью клинических проявлений феномена Рейно у пациентов с ССД по сравнению с здоровой контрольной группой [36]. Было также показано, что ЭТ-1 способствует синтезу коллагена у этих пациентов. Уровень циркуляции ЭТ-1 достоверно коррелируют как с тяжестью заболевания, так и с прогрессированием висцеральных осложнений заболевания, в том числе легочной артериальной гипертензией, интерстициальными заболеваниями легких и склеродермическим почечным кризом [37].

Эндотелиальное повреждение при системном склеродермии играют немаловажную роль в прогрессировании васкулопатии, что вкупе с дефектной системой репарации и ангиогенеза, способствует хронизации процесса [38].

Важную роль в развитии ССД играют молекулы адгезии, которые обеспечивают взаимодействие между сосудистой системой и внеклеточным матриксом. У пациентов с ССД была выявлена повышенная экспрессия молекулы межклеточной адгезии - 1 (ICAM-1) и эндотелиальная молекула адгезии лейкоцитов-1 (E-селектин) на поверхности эндотелиальных клеток.

В 95% у пациентов можно обнаружить антитела, специфичные для ССД. Специфичными для антител в основном являются внутрядерные антигены: центромер (ACA), топоизомераза 1 (ATA; ранее известный как Scl-70), антитело к РНК-полимеразе III (ARA), рибонуклеопротеины (фибрилларин или U3RNP) и комплекс экзосом (Pm-Scl). В большинстве случаев причина возникновения антител остается невыясненной, не исключается воздействия окружающей среды или опухолей. Но есть доказательства того, что, по крайней мере, в некоторых случаях, производство антител может быть вторичным по отношению к васкулопатии процессом. Таким образом, некоторые связанные с склеродермией аутоантигены возможно образуются в результате фрагментирования активными формами кислорода (АФК) в условиях эндотелиального повреждения, что приводит к срыву аутоотолерантности. В целом данные антитела имеют тесную связь со специфическими поражениями органов при ССД и выявление причины возникновения антител может сыграть ключевую роль в понимании патогенеза данного заболевания [39].

Наряду с гуморальным иммунитетом, в патогенезе ССД задействован также клеточный иммунитет: выявлено усиление активации CD4-положительных Т-клеток, пул которых превалирует в лимфоцитарных инфильтратах, наблюдаемых как в коже, так и в ткани легких у пациентов с ССД [40]. При этом наблюдается выраженная дифференциация клеток Т-хелперов 17 подкласса, которые являясь профибротическими клетками, запускают фиброзирование тканей. Также, стоит обратить внимание на дефектность или уменьшение в количестве пула Т-хелперов, ответственных за аутоотолерантность [41-42].

Роль цитокинов в патогенезе системной склеродермии как основных паракринных факторов не ограничивается лишь стимуляцией лимфоцитов. Эндотелиальные клетки и фибробласты также участвуют в постороении важных сигнальных каскадов и выявление нарушений в коммуникации между 3 типами этих клеток играет важную роль в понимании патогенеза болезни. Это мультинаправленное взаимодействие. Например, повышенная экспрессия гена ICAM-1, встречающегося в растворимой форме и на поверхности фибробластов и эндотелиальных клеток, увеличивает связывание лимфоцитов с фибробластами и трансмиграцию лимфоцитов через эндотелий. Доказано, что увеличение уровня ICAM-1 стимулируются интерфероном-гамма и фактором некроза опухоли, продуцируемых в свою очередь из лимфоцитов [31]

При анализе взаимодействия между иммунной и сосудистой системами, а также соединительными тканями большой интерес был сконцентрирован на механизмах, которые способствуют активации фибробластов и / или эпителиально-мезенхимальной трансформации, обеспечивающей пролиферации миофибробластов, характерных для ССД.

В качестве патогенного медиатора ССД исследовался мощный стимулятор производства внеклеточного матрикса - трансформирующий фактор роста-бета (TGF). Повышенный уровень ТФР-бета был зафиксирован в пораженных тканях, но по данным Dziadzio M и соавторов, уровень ТФР-бета в сыворотке пациентов снижен по сравнению с контрольной группой и обратно пропорционален активности заболевания [43]. Хотя, по данным Kubo M и соавторов, было показано, что TGF-бета рецепторы активируются в коже пациентов с ССД [44].

Фактор роста соединительной ткани (CTGF) является важным эффектором в пути TGF-бета, и его экспрессия повышена при многих фиброзных заболеваниях [45]. В исследовании Dziadzio M и соавторов уровень CTGF был увеличен в крови пациентов и коррелировал с активностью заболевания [46]

Роль интерлейкинов и хемокинов в патогенезе ССД немаловажна. ИЛ-6 является стимулятором синтеза коллагена. Уровни этого цитокина повышены у пациентов со склеродермией и коррелируют с выраженностью поражения кожи. Но, т.к. ИЛ-6 секретируется как фибробластами, так и лимфоцитами, его специфическая роль в прогрессировании фиброза до конца не выяснена. [47]

Другим интерлейкином, повышенная экспрессия которого приводит к избыточному производству коллагена путем активации фибробластов, по данным Distler JH и соавторов, является ИЛ-4 (преимущественно продуцируемый Th2-хелперными клетками) [48],

В патогенезе ССД также отмечается участие таких интерлейкинов как ИЛ-1-альфа, CXCL4 (или фактор, активирующий тромбоциты 4), хемотаксический белок моноцитов (MCP)-1 и MCP-3.

Фиброз кожи и внутренних органов, который является патогномоничным при склеродермии, зависит от развития популяции активированных фибробластов, которые производят избыток коллагена. В клеточной культуре фибробласты из кожи и легких пациентов с ССД демонстрируют повышенную активность по сравнению с нормальными клетками. In vivo клетки с этим фенотипом локализуются в периваскулярных тканях и в областях воспалительных инфильтратов, тогда как фибробласты нормального фенотипа сохраняются в других областях. Не выясненным остается в какой степени фибротические процессы вызваны избытком профибротических сигналов (цитокинов и факторов роста, описанные ранее) или отсутствием необходимых тормозных сигналов.

Вероятно, что иммунная дисфункция, приводящая к ССД, заключается в образовании популяции фибробластов, способных к устойчивой сверхпродукции коллагена. Другая гипотеза - эпигенетическая модуляция активности клеток: в одном эксперименте гиперметилирование области

промотора гена FLI 1 (ингибитор синтеза коллагена) вызвало стабильную продукцию избыточного коллагена из фибробластов. 49

### **1.3. Клиническая характеристика ССД**

Хотя, самым ранним симптомом у пациентов с ССД, как правило, является феномен Рейно, клинические признаки заболевания на начальных стадиях могут быть разнообразными. [50, 51] Однако эти симптомы неспецифичны и очень распространены среди населения. У части пациентов ССД проявляется воспалительным поражением кожи, опухшими пальцами, поражением мышечно-скелетной аппаратуры или конституциональными проявлениями, такими как слабость, усталость. [52] Иногда у пациентов уже на начальных стадиях наблюдаются симптомы поражения висцеральных органов, которые может включать фиброз легких, легочную гипертензию, почечная недостаточность или желудочно-кишечные осложнения [53,54].

Наиболее характерным местом поражения кожи и опорно-двигательной системы при ССД являются верхние конечности, особенно кисти. Хотя типичными проявлениями склеродермии является синдром Рейно и индурация кожи, пациенты также могут жаловаться на отек рук и пальцев («опухшие руки») и боли в суставах, имитирующие ревматоидный артрит (РА). Суставные симптомы встречаются примерно у 10-60% пациентов с склеродермией и на момент постановки диагноза часто являются первоначальными проявлениями заболевания. Типичные проявления ССД руки включают в себя феномен Рейно, уплотнение кожи пальцев (склеродактилия), атрофия мягких тканей, изъязвления концевых фаланг кистей, акроостеолит, кальциноз, поражение сухожилий, контрактуры и артралгии [55]. Синдром Рейно усугубляется эмоциональным стрессом или холодом и заключается в изменении цвета пальцев с белого (бледного) до синего (цианоз) вплоть до красного (реперфузионного), соответствующего фазам спазма сосудов, ишемии и реактивной гиперемии соответственно [56]. по данным Hinchcliff M, Рейно встречается у 95% пациентов. Хотя синдром Рейно типичен для ССД, его можно рассматривать изолированно (первичное СР) или может быть связанным с другими васкулитами и другими заболеваниями соединительной ткани (вторичные СР) или воздействиями химических веществ, наркотиков или окружающей среды [57].

Кожа является наиболее часто вовлеченным органом при ССД. Утолщение и уплотнение кожи, как правило, возникают на руках и лице. Телангиэктазии также часто наблюдаются. У пациентов с локальной формой болезни поражение кожи возникает дистально от локтей и коленей, тогда как у пациентов с диффузной формой поражение конечностей захватывает области проксимальнее [58].

Дистальные изменения включают СР, склеродактилию, истончение мягких тканей, дигитальные язвы и акроостеолит [59]. Истончение мягких тканей пальцев тесно связано с СР и, по данным Resnick D, и соавторов встречается от 15% до 80% пациентов с ССД. По этим же данным, частота акроостеолита при ССД сильно варьирует, начиная от 20% до 80% [60].

Акроостеолиз обычно сопровождается истончением мягких тканей, но степень резорбции кости может быть непропорциональной. Акроостеолиз имеет тенденцию первоначально вовлекать ладонную поверхность и может прогрессировать вплоть до появления симптома «кончика карандаша» [60]. Резорбция кости также может быть обнаружена в верхней части медиального отдела с 2 по 6 ребер, дистальных отделах локтевой кости и ключицы, в нижней челюсти. Кальцификации мягких тканей отмечаются на верхних конечностях у 10-30% пациентов и могут быть подкожным или околоуставным, со склонностью к локализации в кончиках пальцев. Эти кальцификации, вероятно, вызваны местными сосудистыми и фиброзными изменениями [60]. Периартикулярная кальцификация может также быть обнаружена за пределами рук и иметь «листообразный» или дольчатый внешний вид. Учитывая, асимметричное распределение кальцификатов в доминирующей руке и распространение поражения на костные выступы кончиков пальцев, локтей и колен, можно предположить о возможной роли в травмы в образовании кальцификатов [60]. Некоторые исследователи обнаружили возможную связь между кальцинозом и лимитированной формой ССД, при этом не исключается роль периартикулярных кальцификации в качестве причины эрозий суставов при ССД, а параспинальная кальцификация может привести к сужению позвоночного канала [61].

Поражение сухожилий являются классическим симптомом «ощущения трения сухожилий», который можно обнаружить при физикальным обследованием у пациентов с ССД, проявляющийся в виде крепитации сухожилий запястий, пальцев, коленей и лодыжек при движении. Трение сухожилий может также возникать в плечах и локтях. Данный симптом, по данным Resnick D и соавторов, присутствуют у 53% пациентов с диффузной формой и только у 5% с лимитированной формой ССД [60]. Наличие трений сухожилий тесно коррелирует с легочным фиброзом. Трение сухожилий может присутствовать на ранней стадии заболевания, иногда даже перед началом кожных изменений [62].

Сгибательные контрактуры рук типичны и наблюдаются примерно в 30% случаев. Это патологическое состояние характеризуется как пример периартикулярного фиброзного поражения суставов [61]. Сгибательные контрактуры при физикальном осмотре наиболее выражены в пястно-фаланговых (ПФ) и межфаланговых (МФ) суставах при физикальном осмотре. Эти контрактуры вторичны по отношению к фиброзу кожи и синовиальной оболочки [60]. Сгибательные контрактуры, по данным Ege GL и соавторов, коррелируют с диффузной формой ССД, наличием антител против Scl-70 и фиброзом легких [61].

Поражение суставов распространено при ССД, и, как правило, чаще носит характер артралгии чем артрита [63]. Тем не менее, признаки артрита в суставах, включая сужение суставной щели, околоуставной остеопороз и эрозии часто регистрируются на рентгенограммах рук пациентов с ССД [61,63]. В частности, по данным Randone SB и соавторов, регистрируется у до 40% пациентов [61].

Самым значительным поражением сердечно-сосудистой системы является формирование правосторонней сердечной недостаточности из-за легочного сердца вследствие легочной гипертензии. Тем не менее, первичное поражение сердца при ССД является распространенным явлением. При вскрытии до 80% пациентов с ССД, как сообщается Tzelepis GE, имеют фиброз миокарда [64]. Клинические симптомы сердечной недостаточности отмечаются у 15–35% пациентов, по данным Champion HC и соавторов. Вовлечение сердечно-сосудистой системы в ССД имеет плохой прогноз 5-летней выживаемости: уровень смертности составляет 70% в течение 5 лет. 65 В структуре смертности ССД около 20% при ССД составляет смертность от кардиальных причин, не связанных с легочной гипертензией. 66 Фиброз миокарда и ишемическая болезнь сердца являются патологиями, лежащими в основе большинства первичных заболеваний сердца при ССД, которые могут привести к диастолической или систолической дисфункции и аритмии.

Желудочно-кишечный тракт является вторым наиболее частым пораженным органом у пациентов с ССД, чаще встречается только поражение кожи [67]. Симптоматическое поражение желудочно-кишечного тракта присутствует в 50% случаев. До 10% в структуре смертности ССД могут быть связаны с болезнью желудочно-кишечного тракта, по данным исследования Forbes A [67]. Хотя вовлечение ЖКТ чаще встречается у пациентов с диффузной формой болезни, поражение пищевода также распространено и при лимитированной форме ССД. Как и при поражении других систем, поражение желудочно-кишечного тракта происходит из-за фиброза, пролиферации эндотелия мелких сосудов и нарушений в вегетативных нервных окончаниях и фиброза. Могут вовлекаться все отделы желудочно-кишечного тракта от пищевода до заднего прохода.

До широкого введения в лечение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), склеродермическая почка, обычно проявляющийся артериальной гипертензией, была основной причиной смерти пациентов с ССД с 10% -ной выживаемостью в течение 1 года [86]. С тех пор как в схему лечения были включены иАПФ примерно 60% пациентов было достаточно проведение временного диализа или перестали нуждаться в диализе совсем. Склеродермическая почка регистрируется у 10% пациентов с ССД и встречается примерно в 10 раз чаще у пациентов с диффузной формой [67]. Другие факторы риска возникновения склеродермической почки включают в себя использование высоких доз (> 15 мг / сут) стероидов, наличие выпота в перикарде и антител к РНК-полимеразе III [67]. Подобно другим системам и органам, повреждение почек при склеродермии опосредуется эндотелиальной дисфункцией мелких сосудов, пролиферацией интимы и схоже по происхождению с СР [67]. Хроническая почечная патология присутствует примерно в 80% аутопсий больных ССД, а артериальная гипертензия, протеинурия и азотемия наблюдается у 50% пациентов.

Но самым важным и серьезным висцеральным проявлением ССД остается поражение легких. На ранних стадиях поражение легких может проявляться сухим кашлем, одышкой при физической нагрузке и / или общей слабостью, болью в

груди. Эти симптомы часто игнорируются пациентами. При физикальном исследовании можно выявить крепитацию по типу «треск целлофана» в нижних отделах легких. Тем не менее, у некоторой части пациентов с ССД-ассоциированной патологией легких протекает бессимптомно, и физикальный осмотр не выявляет патологии. Довольно часто клиника проявляется только при обширном фиброзировании легких и формировании дыхательной недостаточности на поздней стадии ИПЛ. [28].

#### 1.4. Современные методы диагностики ССД

Т.к. склеродермия является аутоиммунным заболеванием, специфичным лабораторным методом диагностики ССД является выявление специфических аутоантител. У большинства пациентов имеется положительный результат теста АНА, а негативный результат АНА, связана с более тяжелым течением заболевания. Для уменьшения риска ложноотрицательного результата предпочтительнее проводить тест на АНА непрямым иммунофлуоресцентным анализом, с использованием клеток HEp-2 в качестве субстрата. Отрицательный результат теста АНА у пациента с склеротическим поражением кожи должен насторожить врача для исключения псевдосклеродермии, причинами которой могут быть диффузный фасциит с эозинофилией, нефрогенный системный фиброз, склеромикседему, паранеопластический синдром [69].

При ССД Позитивность к антицентромерным антителам обычно наблюдается у пациентов с лимитированной формой ССД (от 20% до 40%). Наличие антител против Scl-70 связана с диффузной формой заболевания и повышенным риском развития ИПЛ. У пациентов с положительным результатом на антитело к анти-РНК-полимеразу III, ожидается более худший прогноз, при этом наблюдается более обширное поражение кожи с повышенной частотой поражения сухожилий и более частое развитие склеродермической почки, хотя у них более низкая частота возникновения ИПЛ [70]. Антитела к Th/To связано с лимитированной формой ССД и легочной гипертензией, хотя у пациентов с этими антителами также могут встречаться ИПЛ и склеродермическая почка [70]. Антитела к U11 / U12-RNP ассоциированы с ИПЛ, часто тяжелым; однако тесты на это антитело еще широко не внедрены в практическое использование. [71]

Ввиду асимптомности течения в ранней диагностике поражения легких при ССД большую роль играет инструментальная диагностика. В инструментальной диагностике поражения легких основную роль играют оценка функций внешнего дыхания и компьютерная томография легких высокого разрешения.

По мнению *Schoenfeld S.R. и соавторов*, тесты для оценки ФВД - это ключевой компонент в диагностике и долгосрочном наблюдении за пациентами с ССД-ассоциированным поражением легких. Важными параметрами для оценки функции легких являются жизненная емкость легких и диффузионная способность легких по оксиду углерода. При этом уровень ЖЕЛ может быть использован для стратификации пациентов для подбора лечения. По данным,

полученным при обследовании 890 пациентов с ССД, у 60% пациентов не было выявлено патологии легких по данным уровня ФВД ( $FVC > 75\%$ ), 27% имели умеренное снижение показателей ФВД ( $FVC 50\% - 75\%$ ), и у 14% была выявлена значительное снижение уровня ЖЕЛ ( $FVC < 50\%$ ). По данным литературы ФВД является не только важным компонентом диагностики, определения тактики лечения и долгосрочным наблюдением за пациентом, но также выполняет прогностическую роль. Так, по данным исследования Bourgos D и соавторов, в ходе которого 80 пациентам с ССД ассоциированным фиброзирующим альвеолитом, была проведена биопсия легких, более низкие начальные показатели ФВД были связаны с большим уровнем смертности.[1, 4, 5].

В целом, авторы рекомендуют проводить тщательное клиническое наблюдение пациентов с ССД, контролировать изменения сердечно-легочных симптомов, как правило, каждые 3-6 месяцев. При отсутствии клинических изменений оценку ФВД следует проводить ежегодно. При прогрессировании симптомов (одышка или кашель), оценка ФВД должна проводиться каждые 6 месяцев и при наличии изменений по данным ФВД с последующим проведением КТВР [72]. Тесты на ФВД являются общепринятыми методами для диагностики ССД-ассоциированного ИПЛ со по мнению 117 экспертов по ведению ССД [73]. Первые 5 лет после постановки диагноза имеют решающее значение для развития ИПЛ, и пациенты должны тщательно контролироваться в течение этого времени.

Тест 6-минутной ходьбы - это простое и неинвазивное исследование, используемое для оценки функции легких при заболевании дыхательной системы. Однако его использование при диагностике ССД-ассоциированного ИПЛ ограничена прежде всего из-за функциональных нарушений пациентов. Так по данным исследования, проведенным Buch M.H и соавторами, у 163 пациентов с ИПЛ в результате ССД данные теста 6-минутной ходьбы плохо коррелирует с результатами оценки ФВД [34].

Наиболее точным методом диагностики интерстициальных заболеваний легких при ССД является компьютерная томография легких высокого разрешения. Он более чувствителен, чем рентгенография грудной клетки, особенно на ранних стадиях [28].

Наиболее распространенным рентгенографическим синдромом, выявляемым на КТВР является неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП). На КТВР главным проявлением НСИП является двустороннее снижение прозрачности в базальных отделах в виде симптома матового стекла. НСИП клеточного типа характеризуется наличием симптома матового стекла в перибронхиальной области базальных отделы легких, сочетающееся с отсутствием поражения в субплевральном пространстве. При НСИП фиброзного типа симптом матового стекла часто сочетается с бронхоэктазами. Симптом матового стекла при клеточном типе НСИП гистологически больше соответствует воспалительному характеру поражения интерстиция и может хорошо отреагировать на лечение, тогда как при фиброзном типе НСИП практически не поддается лечению [34]. Сотовое легкое встречается редко.

Вторым по частоте проявлением ИПЛ является обычная интерстициальная пневмония (ОИП), характеризующаяся периферической и базально-преобладающей ретикуляцией с тракционным бронхоэктазом. Нарушения архитектоники, соты и потеря объема легких встречаются на поздних стадиях болезни.

Иногда встречается и третий тип поражения легких при ИПЛ - организуемая пневмония (ОП), проявляющаяся локальными проявлениями матового стекла или консолидацией в базальных отделах с периферическим или перибронхососудистым преобладанием. Сотовое легкое чаще встречается у пациентов с лимитированной формой ССД, чем у пациентов с диффузным ССД [29].

У пациентов с легочной артериальной гипертензией, рентгенография или компьютерная томография обычно показывает увеличенные легочные артерии, но артерии нормального размера не исключают диагноз ЛАГ.

Характеристика ИПЛ, полученная по данным КТВР, имеет также прогностическое значение. Уровень поражения легких, достигающий более 20%, свидетельствует о повышении риска летального исхода [30].

В целом согласно данным литературы пациентам с ССД рекомендуется тщательное клиническое наблюдение для мониторинга сердечно-легочных симптомов, особенно в первые 5 лет от начала заболевания. Первые 5 лет после дебюта ССД имеют решающее значение для развития ИПЛ, поэтому врачи должны особенно внимательно следить за легочной симптоматикой у пациентов с ССД с недавним дебютом.

### **1.5. Основные принципы лечения поражения легких при ССД**

Первым шагом в ведении пациентов с ССД-ассоциированным ИПЛ является выявление пациентов с риском развития и прогрессирования интерстициального поражения легких. Для идентификации пациентов с высоким риском ИПЛ можно использовать определенные демографические, клинические, серологические и рентгенографические признаки. Безусловно, по мере развития генетических методов в медицине и дальнейшего исследования патогенеза ССД, будут совершенствоваться биомаркеры и генетические маркеры риска фиброза легких. Гох и коллеги, используя исходные показатели ФВД и степень фиброза по данным КТВР для прогнозирования прогрессирования заболевания, предложили простую систему стадирования, при которой обширное поражение легких (> 20% по данным КТ) потребует иммуносупрессивное лечение, в то время как ограниченное заболевание (<20%) не требует данной терапии. В ситуациях, когда степень фиброза на КТВР является неопределенным, уровень ЖЕЛ будет определять тактику лечения: при прогнозе <70% - лечение необходимо, при прогнозе > 70% - лечение не нужно [75]. Также существуют другие схемы, использующие различные критерии (длительность заболевания, наличие легочных симптомов, ЖЕЛ, изменения на КТ) для определения тактики лечения [76].

За последние 25 лет иммуносупрессивная терапия стала рассматриваться как основная стратегия лечения ИПЛ пациентов с ССД. Другие формы ИПЛ, как

например, идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) не так чувствителен к иммуносупрессии как ИПЛ при ССД. Единственным препаратом, показавший свою эффективность в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) при лечении ССД-ассоциированного ИПЛ является циклофосфамид. По рекомендации экспертов и благодаря данным, полученным в результате 2 РКИ (SLS I и FAST), Европейская лига против ревматизма (EULAR) и Европейская исследовательская группа склеродермии (EUSTAR) включила циклофосфамид в протокол лечения ИПЛ при ССД [77]. Однако, недавний опрос экспертов по ведению пациентов с ССД, показал отсутствие консенсуса о решениях по лечению как по индукционной схеме, так и по поддерживающей схеме [78]. Не у всех пациентов наблюдается положительная динамика при приеме циклофосфамида: примерно у одной трети случаев выявляется продолжающееся снижение функции легких [79]. Ввиду ограниченной эффективности циклофосфамида эффективность, а также учитывая наличие краткосрочных и долгосрочных рисков токсичности препарата, необходим поиск альтернативных препаратов иммуносупрессии.

Микофенолят мофетил (ММФ) считается более безопасным и менее токсичным аналогом циклофосфамида для лечения аутоиммунных заболеваний. По данным нескольких неконтролируемых клинических исследований, было выявлено, что ММФ может улучшать или замедлить прогрессирование поражения легких у пациентов с ССД [80-89]. По предварительным данным РКИ SLS II, проводящегося в настоящее время для оценки эффективности и безопасности данного препарата, в котором проводится сравнение терапии ММФ (до 1,5 г два раза в день) в течение 2 лет с пероральным циклофосфамидом (до 2 мг / кг в день) в течение 1 года с последующим приемом плацебо в течение дополнительного года у пациентов с ССД-ассоциированным ИПЛ (при наличии снижения пневматизации легких по типу матового стекла любой степени на КТВР грудной клетки ММФ показывает хорошую эффективность ММФ.

Опубликованный опыт применения азатиоприна у пациентов с поражением легких при ИПЛ был менее эффективным, чем применение циклофосфамида или ММФ. По данным Nadashkevich O и соавторов, по результатам исследования по сравнению азатиоприна с циклофосфамидом у пациентов с диффузной формой ССД, азатиоприн, по-видимому, не оказывал влияние на прогрессирование поражения легких [90].

Ритуксимаб, являющийся моноклональным антителом, направленное против В-клеточного антигена CD20, был предложен в качестве потенциальной терапии для пациентов с ССД-ИПЛ. В исследовании Daoussis D и соавторов, терапия ритуксимабом была связана со статистически значимым улучшением данных ФВД и хорошей динамики на КТВР по сравнению с контрольной группой [91]. По результатам другого исследования по типу «случай-контроль», у 9 пациентов с ИПЛ-ССД из 63, получавших ритуксимаб за период наблюдения 6 месяцев показатели ФЖЕЛ оставался стабильным, а показатели DLCO улучшились по сравнению с исходным уровнем. Но при этом не наблюдалось существенной разницы в изменениях показателей DLCO между группой, принимавшей ритуксимаб и контрольной группой. [92] При этом не

наблюдалось серьезных побочных эффектов не поступало. Для объективной оценки эффективности и безопасности ритуксимаба у пациентов поражением легких при ССД, в качестве индукционной или поддерживающей терапии, необходимо проведение в проспективного двойного слепого РКИ

Клеточная терапия, трансплантация аутологичных стволовых клеток (ТАСК), была разработана для подавления аутореактивности иммунной системы. ТАСК-терапия, связана с высокой смертностью из-за инфекционных и других осложнений, поэтому этот метод остается экспериментальным и предлагается в основном отдельным пациентам, находящимся в зоне высокого риска смертности. Правильный отбор пациентов для данного вида терапии совершенствуется по мере исследования факторов риска для лечения. В настоящее время проводится несколько мультицентровых исследований для оценки эффективности и безопасности ТАСК, такие как Аутологичная трансплантация в лечении склеродермии (STAT), Исследование применения иммунной супрессии методом пересадки аутологичных стволовых клетках при ССД [ASSIST] и другие, по предварительным результатам которых улучшался показатель долгосрочного выживания по сравнению с пациентами, получавшими циклофосфамид. [93]

В дополнение к вышеупомянутому иммунодепрессантам, в настоящее время изучаются новые препараты для лечения ССД, включая ингибитор рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб), костимуляторный блокатор Т-клеток (абатацепт) и моноклональные анти-В антитела (белимумаб).

Несмотря на высокую частоту возникновения фиброза, ведущее к большой смертности ( 45% только в странах Европы и США по данным Wynn TA.), [94] эффективность применения антифибротических препаратов очень низка. На стадии клинических исследований находятся 2 новых препарата, пирфенидон и нинтеданиб, для лечения пациентов с ИПЛ. Оба препарата, действуют путем подавления экспрессии или передачи сигналов TGF- $\beta$ . Также исследуются другие новые терапевтические средства, которые нацелены на специфические факторы роста, цитокины или механизмы (например, CCN2 или антитело к фактору роста соединительной ткани, тоцилизумаб, пептид, полученный из эндостатина-1). Существуют действующие лекарства, которые могут быть использованы для лечения фиброза (например, агонист рецептора активирующее пероксидом g пероксима, [например, росиглитазон], [95-97] статинов [розувастатин], [98] фторхинолоновых антибиотиков [например, цiproфлоксацин], [99] и ингибиторы тромбина [например, дабигатран] [100]. Учитывая, что патогенез фиброза при ССД сложен и состоит из множества механизмов, может потребоваться включение в лечение пациентов различных лекарств, которые влияют на разные пути.

Учитывая отсутствие высокоэффективной медикаментозной терапии, у некоторых пациентов фиброз прогрессирует до конечной стадии заболевания легких. Пересадка легкого рассматривается как альтернативное лечение для отдельных пациентов, у которых происходит прогрессирование заболевания несмотря на медикаментозную терапию. Пациенты с ССД-ассоциированными ИПЛ не являются приоритетными кандидатами на пересадку, учитывая высокую

распространенность гастроэзофагеального рефлюкса, сопутствующего ему риска при аспирации и риск отторжения аллотрансплантата. По данным De Cruz S, и соавторов выявлено, что менее 1% (196 из 25 260) всех трансплантаций легких, проведенных в Соединенных Штатах с января 1988 года по январь 2013 года по поводу терминальной стадии болезни легких были сделаны у пациентов с ССД [101]. Тем не менее, в по данным литературы, у пациентов после пересадки легких не было выявлено рецидивов ССД в аллотрансплантате легкого [102].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

### 2.1 Характеристика объектов исследования

В ходе исследования был обследован 41 пациент с диагнозом системной склеродермии в возрасте от 29 до 65 лет на базе отделения артрологии Научно-исследовательского института травматологии и ортопедии, отделения терапии ГККП на ПХВ городская клиническая больница №2 в период с 2017 по 2018 года.

Средний возраст пациентов составлял 54 года с интерквартильным размахом 45-61 год. Среди пациентов преобладали женщины 39 человек (95%).

Исследование проводилось согласно этическим принципам, заключенным в Хельсинской декларации, и было одобрено локальным этическим комитетом АО «Медицинского университета Астана» (протокол заседания Комитета по Этике АО «МУА» №1 от 16.02.17 года, приложение А).

Основными критериями включения пациентов в исследование являлись подписанное информированное согласие пациента на участие в клиническом исследовании и установленный диагноз системной склеродермии.

Диагноз системной склеродермии верифицировался на основании данных сбора жалоб, анамнеза заболевания и жизни, клинического и лабораторно-инструментального обследования и выставлялся согласно поставленный по критериям EULAR/ACR 2013 года [клинический протокол МЗРК №12 от «29» сентября 2016 года, [http://www.rcrz.kz/old/docs/clinic\\_protocol/2016/2%D0%BF%D0%B3/%D0%A2%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D1%8F/%D0%A0%D0%B5%D0%B2%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F/10%20%D0%A1%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BC%D0%BD%D0%B0%D1%8F%20%D1%81%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B8%D1%8F.pdf](http://www.rcrz.kz/old/docs/clinic_protocol/2016/2%D0%BF%D0%B3/%D0%A2%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D1%8F/%D0%A0%D0%B5%D0%B2%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F/10%20%D0%A1%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BC%D0%BD%D0%B0%D1%8F%20%D1%81%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B8%D1%8F.pdf)].

Основные критерии исключения пациентов: возраст старше 65 лет, сопутствующая патология органов дыхания в анамнезе, прием метотрексата в анамнезе, отказ от участия в исследовании (n=9).

Дизайн исследования: одномоментное поперечное (представлен на рисунке 1).

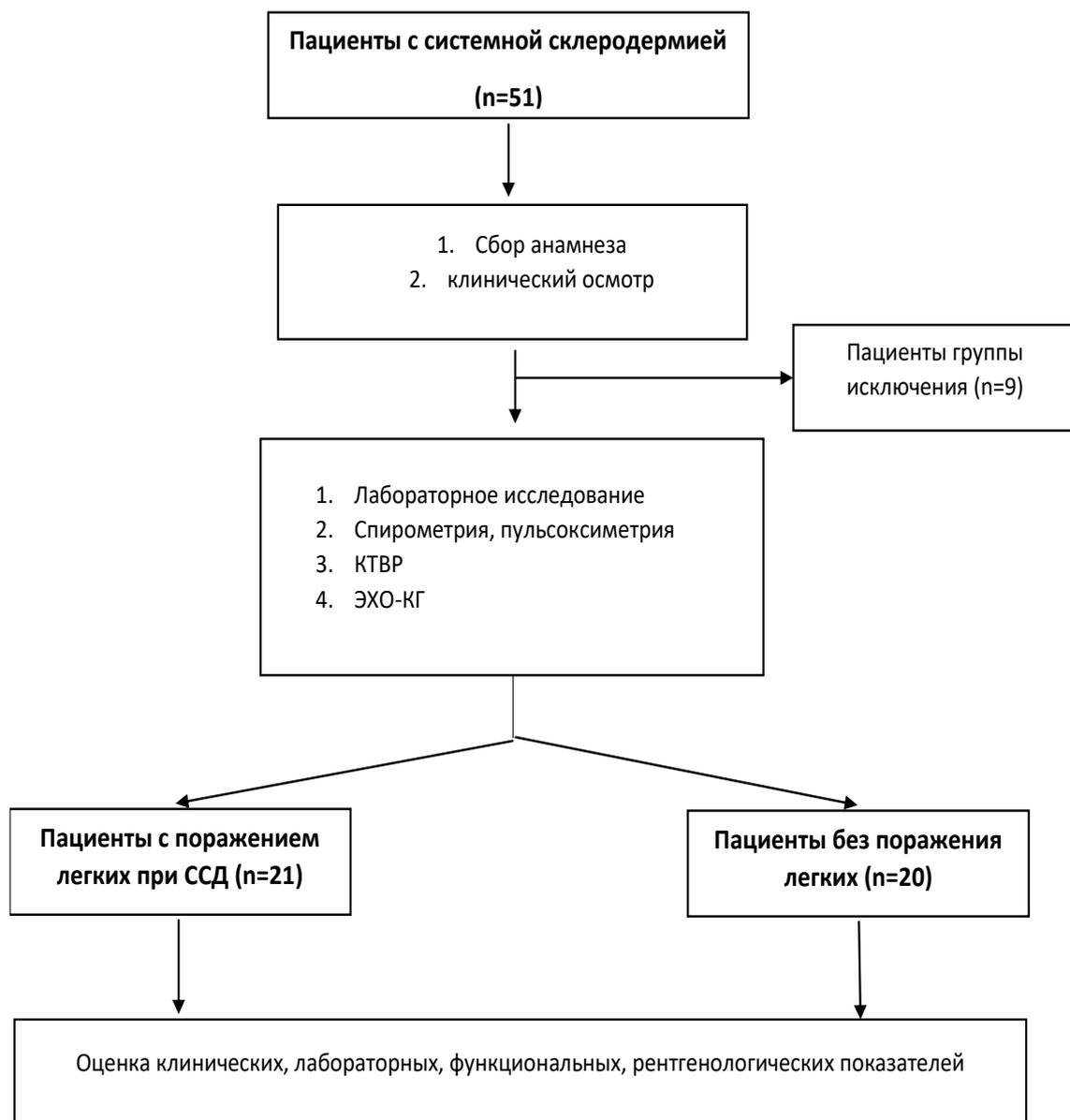


Рисунок 1 – дизайн исследования

## 2.2. Методы исследования

В ходе клинического обследования все пациенты были осмотрены совместно с доцентом кафедры, ревматологом Кариной К.К., был проведен сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, включавшего в себя тщательный сбор анамнеза табакокурения, заболеваний органов дыхания, производственных вредностей (работа с химическими, радиоактивными средствами, длительное воздействие холода, вибрации), объективный осмотр.

Кроме этого, пациентам проводились такие лабораторные исследования, как общий анализ крови и мочи (ОАК, ОАМ), биохимические анализы крови (БАК) с определением уровня общего белка, С-реактивного белка (СРБ).

Инструментальная диагностика проводилась в диагностическом отделении клиники АО «ЖГМК» города Астана. Компьютерная томография грудного сегмента проводилась на 66-срезовом компьютерном томографе (врач

Ким Л.А.), оснащенного рентгеновской трубкой и детектором шириной 40 мм со скоростью оборота 0,35 секунд, мощность генератора 72 кВт.

ЭХО-КТ проводилась на универсальном ультразвуковом сканере экспертного класса, оснащенного технологией объемной навигации, GPS-подобной технологией для визуального отслеживания позиции в процессе сканирования и выставления маркеров для последующего быстрого нахождения анатомических структур при просмотре с другого угла зрения и инструментом **Scan-Ассистент**, позволяющим врачу предварительно запрограммировать наиболее часто выполняемые действия, а во время сканирования позволить системе самой производить детальные манипуляции (врач Батырбаева Д.А.)

Спирометрия проводилась с помощью компьютерного спирометра с диапазоном измерения объемной скорости воздуха от 0 до 1.5 л/с с допускаемой относительной погрешностью измерения объемной скорости воздуха  $\pm 3\%$  л. Диапазон измерения объемов воздуха от 0.1 до 12 л, с допускаемой относительной погрешностью измерения объемов воздуха: относительной в диапазоне от 2 до 12 л.

Пульсоксиметрия проводилась с помощью портативного пульсоксиметра, оснащенного жидкокристаллический индикатором, позволяющим проводить исследование кислородной сатурации (SpO<sub>2</sub>) в диапазоне измерения от 70% до 99%, с погрешностью измерения: от 81% до 99% -  $\pm 2\%$ , от 70% до 80% -  $\pm 3\%$ , частота пульса (PR) в диапазон измерения от 30 до 235 уд./мин, с погрешностью измерения от 30 до 99 уд./мин -  $\pm 2$  уд./мин, от 100 до 235 уд./мин -  $\pm 2\%$

### 2.3. Статистический анализ

**Статистическая обработка данных** проводилась согласно общепринятым на основании статистического пакета IBM Statistics 22 версия.

Для описания количественных признаков использовались численные и графические методы. Вследствии того, что численность выборки составляла 41 объект из численных методов для проверки нормальности распределения были использованы критерий Шапиро-Уилка для малых выборок, критерий асимметрии и эксцесса, сравнение таких характеристик распределения как среднее арифметическое, медиана. Из графических методов проверки были использованы методы построения гистограмм распределения и квантильных диаграмм. В результате данного анализа было выявлено, что в данной выборке количественные признаки не подлежат нормальному (Гауссовскому) распределению и в связи с чем данные признаки были описаны с помощью медианы и 25-75 перцентилей.

Для оценки различий количественных признаков, был использован непараметрический критерий Манна-Уитни при статистическом анализе, включавшем 2 группы с критическим уровнем значимости  $<0,05$ , и критерий Класкера-Уоллиса при статистическом анализе для 3 групп с критическим уровнем значимости  $<0,017$ .

Для описания качественных признаков был использован критерий согласия  $\chi^2$  (Chi квадрат Пирсона) с помощью построения четырехпольных таблиц

сопряженности, для каждого признака производился подсчет доверительного интервала с надежностью 95% модифицированным методом Вальда как наиболее оптимальный метод для малых выборок с помощью онлайн калькулятора <https://www.graphpad.com/quickcalcs/confInterval2/>.

В данной работе вместо классического линейного коэффициента корреляции Пирсона был использован ранговый коэффициент Спирмена с оценкой силы корреляционной взаимосвязи по Чеддоку, как более предпочтительный коэффициент для оценки корреляции малых выборок.

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Половозрастная характеристика исследованных пациентов

По результатам клинического, лабораторно-инструментального обследования поражение легких различной степени было выявлено у 21 (51%) пациента, которым был верифицировано поражение легких, ассоциированное с ССД. Эти пациенты были объединены в первую (основную) группу. Пациенты, у которых поражение легких не было выявлено, составили вторую (контрольную) группу.

Таблица 1 - Сравнительный анализ пациентов 1 и 2 группы по возрасту.

	<b>Пациенты с поражением легких Me (25, 75) , n=21</b>	<b>Пациенты без поражения легких Me (25,75), n=20</b>
<b>Возраст на момент обследования</b>	55 (48, 62)	51,5 (39, 61)
<b>Возраст на момент начала болезни</b>	43 (27,52)	38,5 (29,52)

Возраст исследованных пациентов в первой группе варьировал от 29 до 65 лет, с Me=55 с интерквартильным размахом 48-62 года, в второй группе от 34 до 64 с Me=52 с интерквартильным размахом 39-61 год.

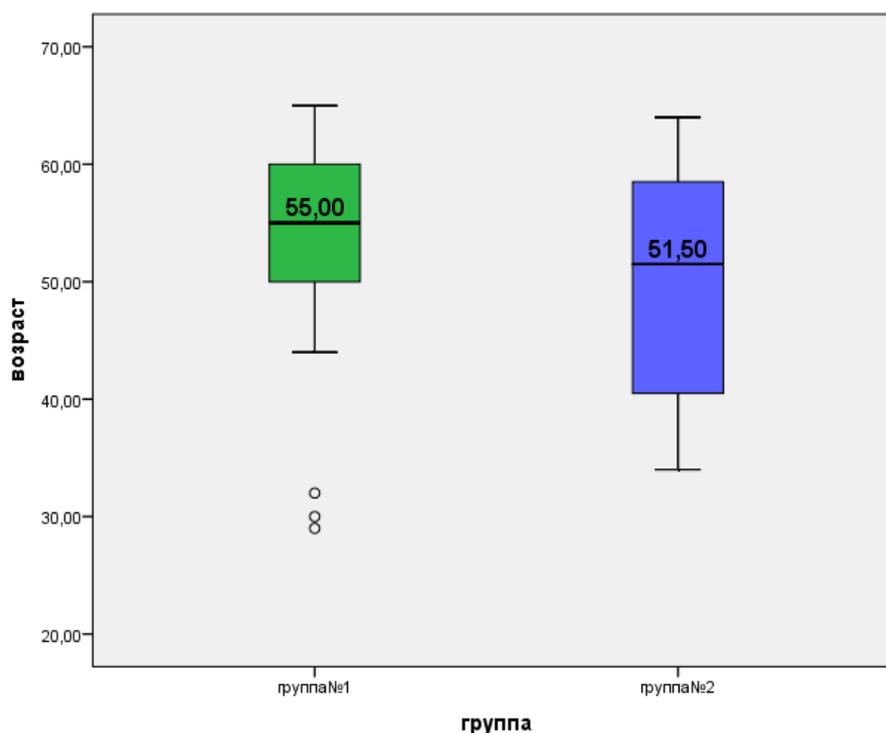


Рисунок 2 - Сравнительный анализ пациентов первой и второй группы по возрасту.

При оценке различий между группами пациентов по возрасту сравнительный анализ параметров согласно критерию Манна-Уитни был статистически не значим, (U критерий=66,5, Z= -0,855, p=0,392)

Таблица 2 - Распределение пациентов по возрастным группам.

Группы	Возрастные группы			
	18-25	26-44	45-59	60-75
Группа №1, (n=21)	-	7 (33,3%)	10 (47,6%)	4 (19%)
Группа №2, (n=20)	-	5 (25%)	8 (40%)	7 (35%)
Все, (n=41)	-	12 (29,3%)	18 (43,9%)	11 (26,8%)

Как следует из таблицы 2, большую часть пациентов с ССД-ассоциированным поражением легких составили лица трудоспособного возраста.

В ходе изучения гендерных характеристик было выявлено, что исследуемые группы сопоставимы по половому признаку т.к. в обеих группах преобладали лица женского пола, что составило 95,2% в группе пациентов с поражением легких и соответственно 87,5% в группе пациентов без поражения легких с 95% ДИ 75,6-99,9 % и 54,3-99,9%.

Сравнительный анализ пациентов первой и второй группы по половому признаку не выявил достоверных различий согласно критерию согласия Пирсона,  $\chi^2=0,540$ ,  $df=1$ ,  $p=0,483$  (рисунок 3).

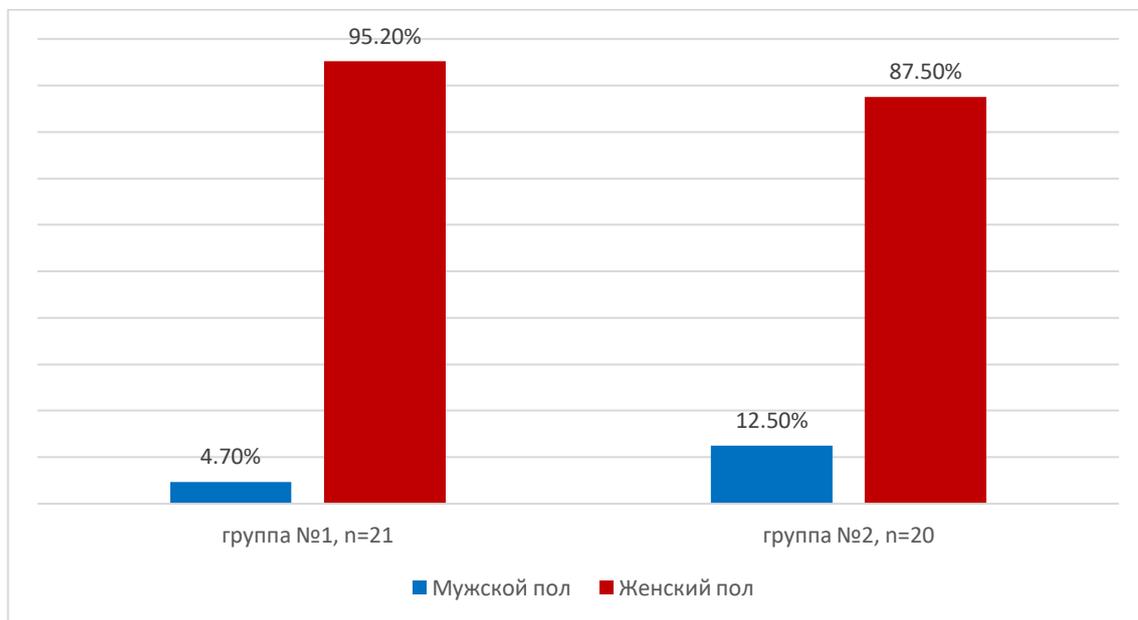


Рисунок 3 - Гендерное распределение среди пациентов первой и второй групп.

В связи с полученной половозрастной характеристикой можно утверждать, что представленные группы однородны и могут быть сопоставимы по возрасту, полу и этническому распределению. Кроме того, анализ возраста и пола

исследованных нами лиц не выявил значительных отличий по в сравнении с данными литературы.

### 3.2. Клиническая характеристика пациентов с системной склеродермией с поражением легких.

Дебют ССД у исследованных нами пациентов наблюдался в различном возрасте, самое раннее начало болезни зафиксировано в 20-летнем возрасте, самое позднее начало было отмечено в 58 лет. По результатам статистического анализа медиана возраста дебюта в первой группе составила 43 года, с интерквартильным размахом 28-52 года, во второй группе медиана равнялась 38,5 годам, с интерквартильным размахом 30-50 лет (Рисунок 4).

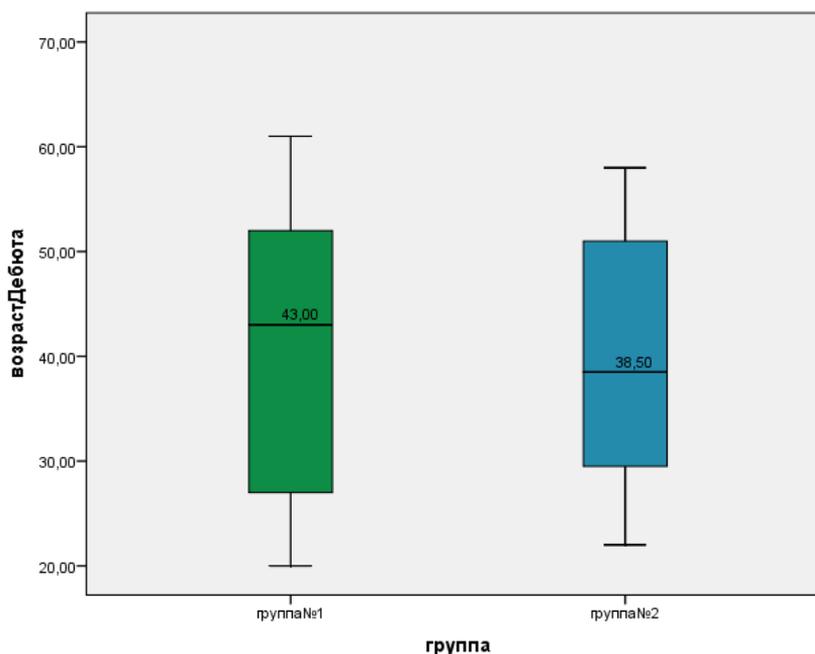


Рисунок 4 - Сравнительный анализ больных первой и второй групп по возрасту дебюта.

Сравнительный анализ пациентов первой и второй группы по возрасту дебюта согласно критерию Манна-Уитни не имел статистически значимых различий,  $U=83,0$ ,  $Z= -0,49$ ,  $p=0,961$ , что демонстрирует рисунок 4.

Подробное изучение анамнеза пациентов с ССД выявило различные триггерные факторы, которые по мнению пациентов могли быть причиной дебюта заболевания. Такими факторами являлись воздействие инфекционного агента (ОРВИ, грипп и т.д.) в 13,8%, переохлаждение (работа в условиях пониженной температуры, работа, связанная с длительным контактом с замороженной продукцией) в 24,1%, психоэмоциональный стресс (гибель близкого человека и т.д.) в 24,1%, в 6,9% болезнь проявилась на фоне беременности, в 10,3% случаев триггером возможно послужила смена климата (переезд из региона с теплым климатом в регион с более холодным климатом), в 20,7% случаев пациенты не смогли связать дебют заболевания с определенным фактором.



Рисунок 5 - Влияние факторов-триггеров на развитие заболевания.

Был проведен сравнительный анализ развития поражения легких в зависимости от воздействия каждого триггерного фактора. При воздействии самых часто встречающихся провоцирующих факторов – стресса и воздействия холода, ССД развилось у 24,1%, с 95% ДИ 12,2-42,1%. При воздействии различных инфекционных факторов (острые респираторно-вирусные инфекции, грипп и др.) у 13,8% с 95% ДИ 5,5-30,6%. Смена климата повлияла на 10,3% пациентов с ССД с 95% ДИ 1,9-22%, беременность на 6,9% пациентов с 95% ДИ 3,6-26,4%. У некоторой части пациентов провоцирующий фактор не удалось выявить, из них у 20,7% с 95% ДИ 9,8-8,4%.

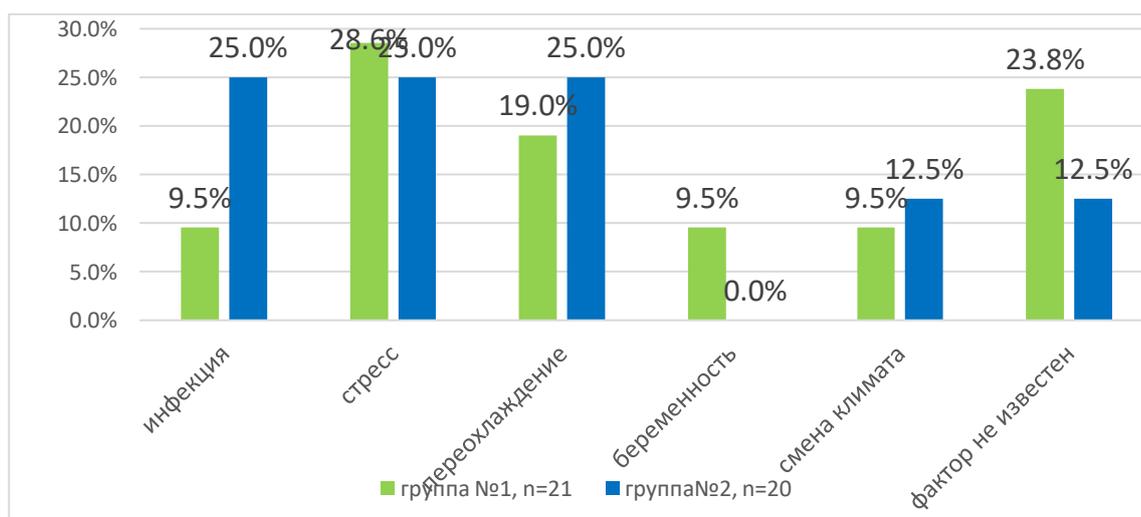


Рисунок 6 - Сравнительный анализ больных с поражением легких и без поражения легких по триггерному фактору.

В ходе исследования не было выявлено статистически значимой связи между отдельно взятыми триггерными факторами и развитием поражением легких у пациентов с ССД, однако отмечалась тенденция к превалированию холода и стресса в качестве триггерных факторов.

Изучение начала заболевания показало, что у исследованных пациентов первичные клинические признаки отличались вариабельностью. С различной частотой в манифестации были как поражения кожи в виде плотного отека, депигментации, гиперпигментация, язвочек, так и развитие синдрома Рейно и артрита.

В связи с чем нами была исследована взаимосвязь развития поражения легких в зависимости от преобладающего симптома в дебюте заболевания. Выявлено, что синдром Рейно как первичный клинический признак среди пациентов основной группы имел место в 61,9% случаев с 95% ДИ 40,8-79,3%. Поражение кожи в дебюте встречалось у 9,5% пациентов основной группы, с 95% ДИ-43,4-90,3%. Артралгия как дебютирующий симптом был зафиксирован у 28,6% пациентов, с 95% ДИ 13,6-90,3% (рисунок 7).

Но, при статистическом анализе полученных данных не было выявлено наличие достоверных различий между развитием поражения легких у исследованных пациентов и первичным клиническим симптомом.

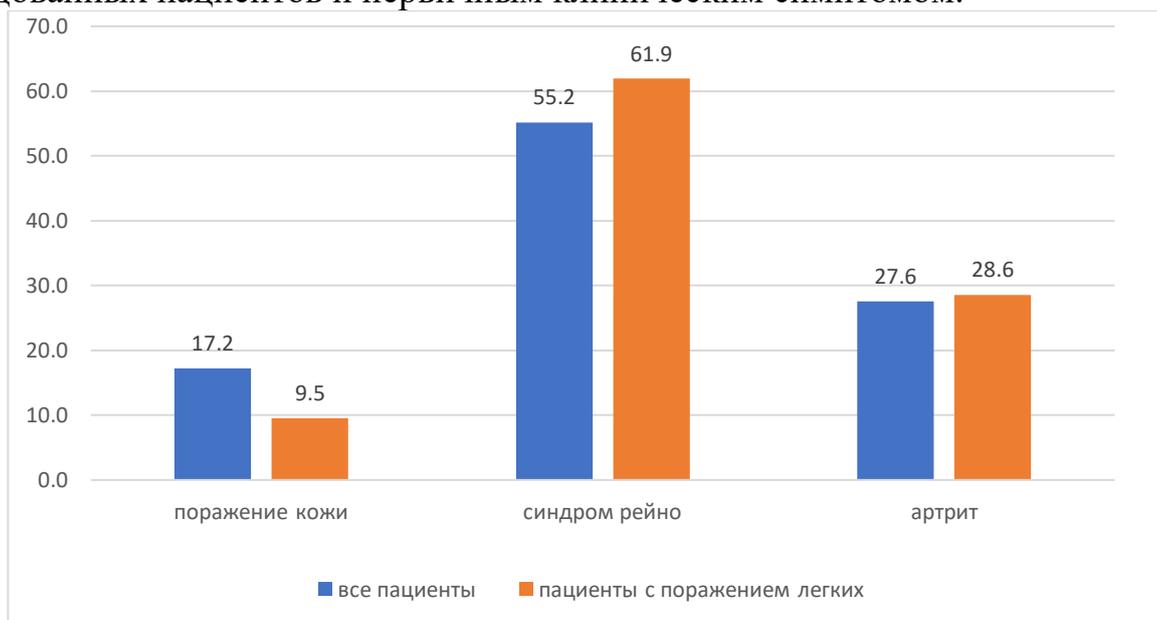


Рисунок 7 - Сравнительный анализ клинических симптомов в дебюте системной склеродермии.

Данные, полученные в ходе изучения особенностей дебюта ССД не показало значительных отличий начала клинической манифестации у исследованных нами лиц в сравнении с данными литературы.

В результате проведенного осмотра пациентов, включавшего в себя сбор жалоб, анамнеза заболевания и данных объективного статуса показал различную степень тяжести и течение ССД среди исследуемых лиц.

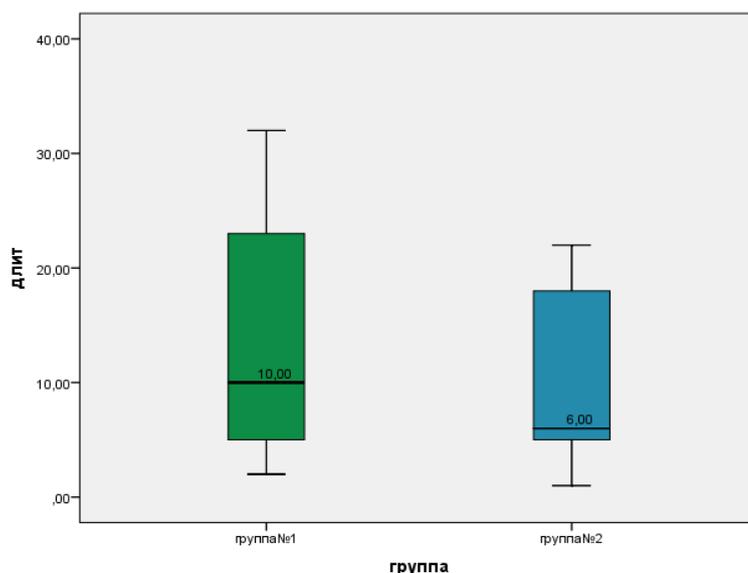


Рисунок 8 - Сравнительный анализ пациентов первой и второй групп по длительности заболевания, где длит – это длительность заболевания.

Стоит отметить, что длительность заболевания варьировала от 1 года до 32 лет, при этом медиана составила всего 8 лет, в то время как интерквартильный размах варьировал от 5 до 21 года. При этом в группе пациентов с поражением легких медиана составляла 10,0 лет, во группе пациентов без поражения легких 6,0 лет (рисунок 8), но результаты сравнительного анализа длительности заболевания в зависимости от наличия или отсутствия поражения легких согласно критерию Манна-Уитни были статистически не значим,  $U=67,5$ ,  $Z=-0,808$ ,  $p=0,419$ .

Клинические формы болезни определялись по принятым принципам классификации. Самой распространенной клинической формой заболевания являлась лимитированная форма ССД с частотой 62% с 95% ДИ 44,0-77,3%. Диффузная форма встречалась у 21% с 95% ДИ 9,8-38,4%. Перекрестная форма заболевания была выявлена у 17% пациентов с 95% ДИ 7,6-34,5%, что демонстрирует рисунок 9.

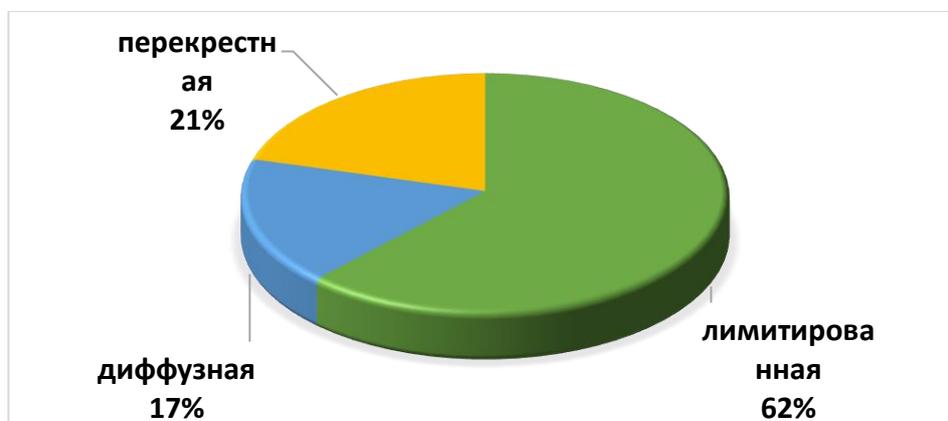


Рисунок 9 - Распределение пациентов в зависимости от клинической формы заболевания.

Но при анализе взаимосвязи развития поражения легких в зависимости от клинической формы заболевания не было полученных статистически значимых различий.

Основными симптомами поражения легких при ССД у исследованных пациентов являлись малопродуктивный кашель, одышка и характерный звук крепитации по типу «треска целлофана» при аускультации легких. Частота данных симптомов у исследованных пациентов представлена на рисунке 10.

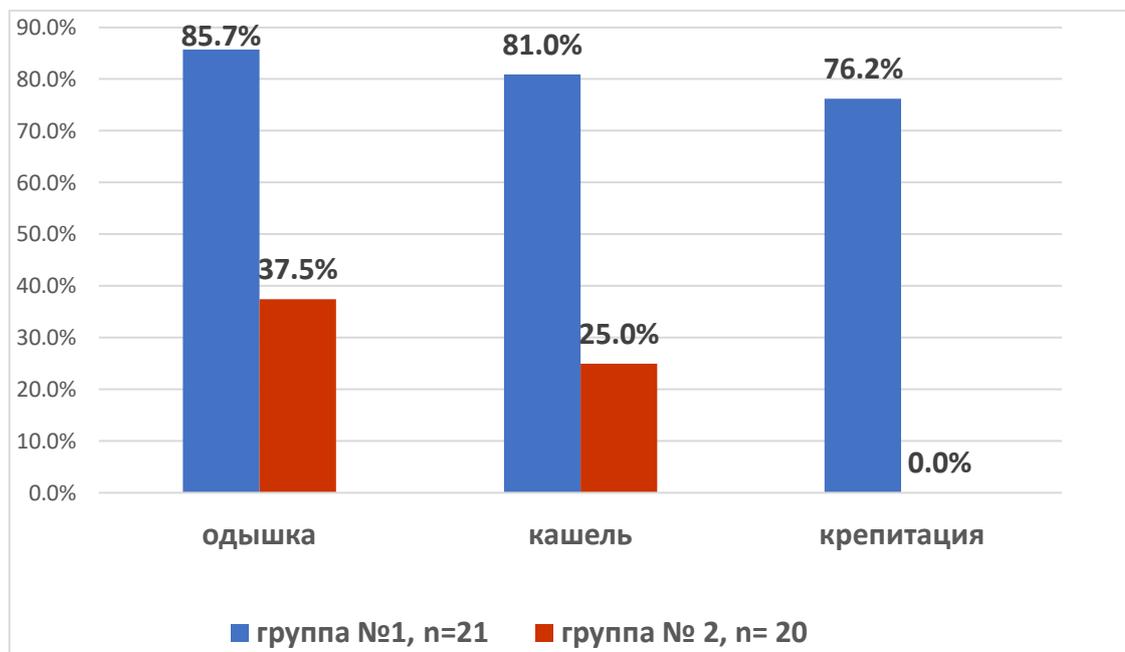


Рисунок 10 - Распределение клинических признаков в зависимости от наличия/отсутствия поражения легких.

Таблица 3 - Доверительные интервалы клинических симптомов поражения легких.

Симптом	95% ДИ	
	Группа №1	Группа №2
Кашель	49,8-86,4 %	5,3-55,7 %
Одышка	64,5-95,9%	11,7-64,9%
Крепитация	54,5-89,8%	-

При статистическом анализе распределения клинических признаков поражения легких при ССД, была подтверждена связь крепитации с поражением легких,  $\chi^2=10,3$ ,  $df=1$ ,  $p=0,01$ , следовательно, хотя крепитация выявляется у меньшего числа пациентов, она является достоверным признаком поражения легких при ССД. У остальных симптомов сравнительный анализ частот показал отсутствие достоверных различий (одышка  $\chi^2=6,7$ ,  $df=1$ ,  $p=0,09$ ; кашель  $\chi^2=3,16$ ,  $df=1$ ,  $p=0,109$ ).

Таким образом, главным достоверным клиническим критерием поражения легких при ССД у наблюдаемых пациентов являлась крепитация.

### 3.3. Характеристика лабораторных общеклинических показателей у пациентов с ССД-ассоциированным поражением легких

Исследование лабораторных показателей, таких как параметры ОАК и СРБ показали следующие результаты:

Таблица 4 - Сравнительный анализ лабораторных показателей 1 и 2 группы.

Показатель	Группа №1, Ме (25,75), % от должного, n=21	Группа №2, Ме (25,75), % от должного, n=20
Эритроциты, $\times 10^{12}$	4,7 (4,1; 5,0)	4,5 (3,9; 4,9)
Гемоглобин, г/л	123 (106,5; 138,5)	132 (106,0; 138,5)
Тромбоциты, $\times 10^9$	311 (194,5; 360)	175 (128,0; 238,0)
Лейкоциты, $\times 10^9$	8,2 (6,3; 11,3)	6,2 (4,6; 9,3)
П/я, %	2 (2,0; 6,5)	3,0 (2,0; 4,0)
С/я, %	60,9 (34,9; 68,0)	61,4 (50,2; 63,0)
Моноциты, %	6,0 (4,4; 8,6)	8,3 (6,7; 10,4)
Эозинофилы, %	1,2 (0,85; 3,5)	2,1 (1,0; 5,5)
Базофилы, %	0,1 (0; 0,25)	0,6 (0,13; 1,1)
СОЭ, мм/час	26 (17,5; 37)	14,5 (12,0; 28,3)
СРБ, ед/л	5 (1,2; 11,3)	1,2 (0,85; 1,37)

Анализируя показатели лабораторных исследований, у первой группы было выявлено повышение тромбоцитов в 1,7 раз по сравнению со второй группой, но эти данные не нашли статистических подтверждений ( $U=30,0$ ,  $Z= -2,6$ ,  $p=0,08$ ). Так же наблюдалось увеличение СОЭ у пациентов первой группы по сравнению с пациентами второй группы в 2 раза, статистически данные не нашли достоверных подтверждений ( $U=56,0$ ,  $Z= -1,37$ ,  $p=0,172$ ).

Следовательно, достоверных различий в параметрах проведенных лабораторных исследований между основной и контрольной группой выявлено не было.

### 3.4. Оценка функции внешнего дыхания при поражении легких у пациентов с ССД

Для оценки функции внешнего дыхания пациентам обеих групп было проведена компьютерная спирометрия, результаты которой представлены на таблице 5.

Таблица 5 - Результаты оценки ФВД первой и второй группы пациентов

Параметры	Группа №1, Ме (25,75), % от должного, n=21	Группа №2, Ме (25,75), % от должного, n=20
ЖЕЛ	78 (62,5; 96)	109 (104,4; 110,8)
ФЖЕЛ	84 (69,5; 101,5)	109 (105,5; 113,5)
ОФВ1	90 (81,2; 100)	104 (101,5; 105)

ОФВ1/ФЖЕЛ	95 (80,5; 98,5)	102 (97,2;108,5)
МОС 75	57 (71,8; 67)	76 (71,8; 86,3)
МОС 50	70 (61; 74)	95 (82; 89,5)
МОС 25	91 (81; 96)	102 (93,5; 109,5)

Анализ результатов спирометрии показал, достоверное снижение ЖЕЛ и ФЖЕЛ на 28% и 23% соответственно у исследованных пациентов с поражением легких по сравнению с группой пациентов без поражения легких согласно критерию Манна-Уитни (ЖЕЛ:  $U=1,0$ ,  $Z=-4,05$ ,  $p=0,001$  и ФЖЕЛ:  $U=15,0$ ,  $Z=-3,4$ ,  $p=0,001$ ).

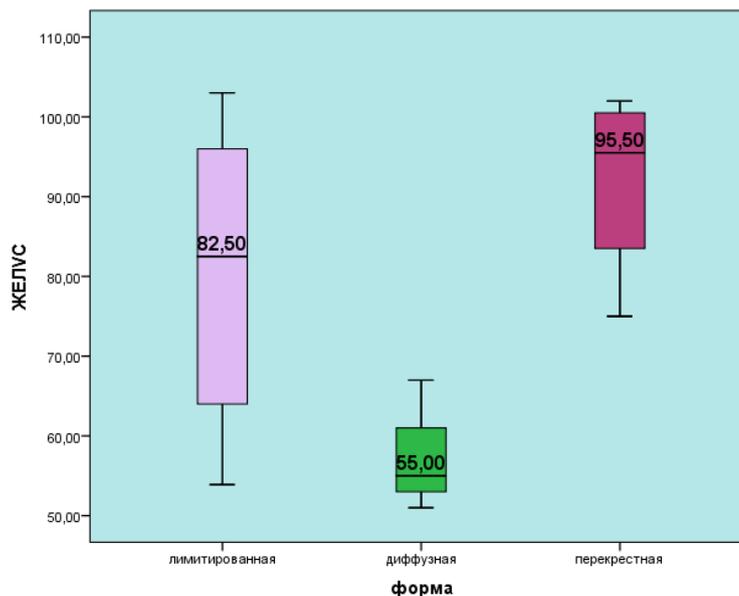


Рисунок 11 - Уровень Me ЖЕЛ в зависимости от клинической формы заболевания.

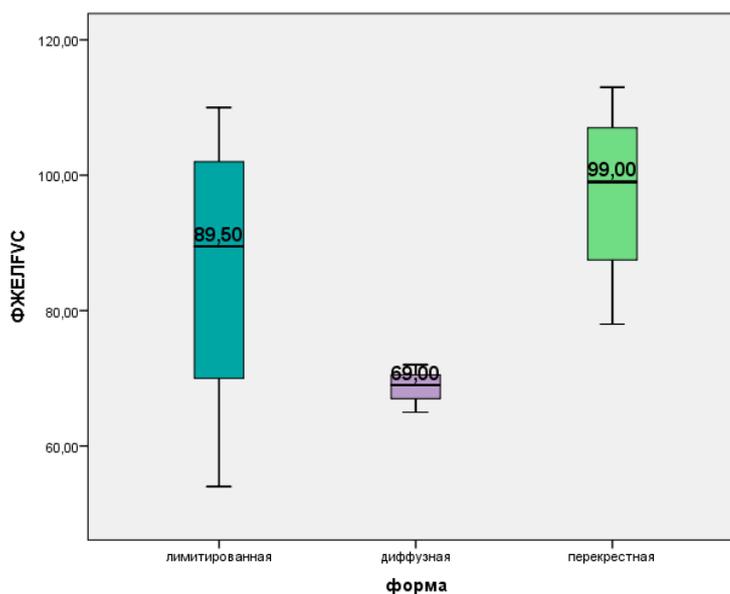


Рисунок 12 - Уровень Me ФЖЕЛ в зависимости от клинической формы заболевания.

Также было проанализировано зависимость параметров ЖЕЛ и ФЖЕЛ от клинической формы ССД, в результате чего выявлено, что у пациентов с диффузной формой наблюдается значительное снижение ЖЕЛ и ФЖЕЛ по сравнению с пациентами с лимитированной и перекрестной формой. При статистической обработке полученных результатов согласно критерию Краскела-Уолисса снижение ЖЕЛ было статистически достоверным ( $\chi^2=6,3$ ,  $df=2$ ,  $p=0,044$ ), а снижение показателя ФЖЕЛ статистически не значимым ( $\chi^2=3,8$ ,  $df=2$ ,  $p=0,147$ ).

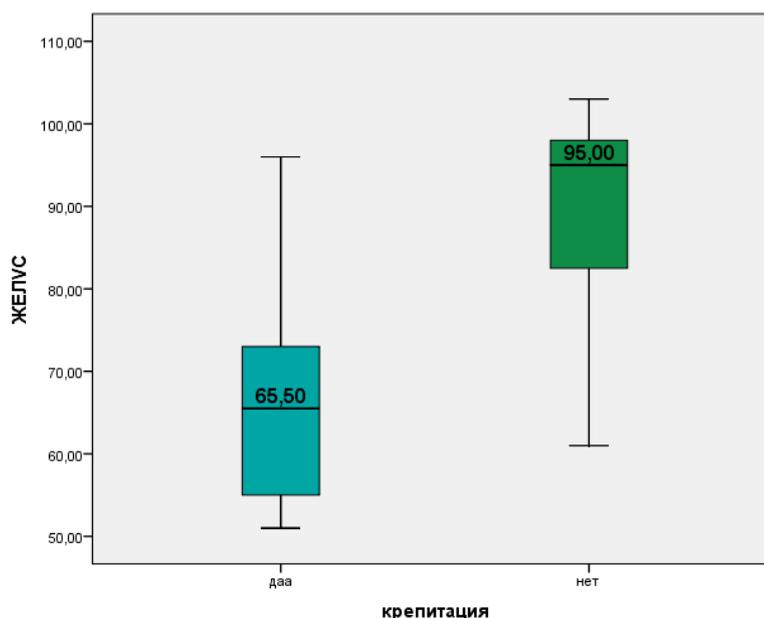


Рисунок 13 - Уровень Ме ЖЕЛ в зависимости от наличия или отсутствия крепитации.

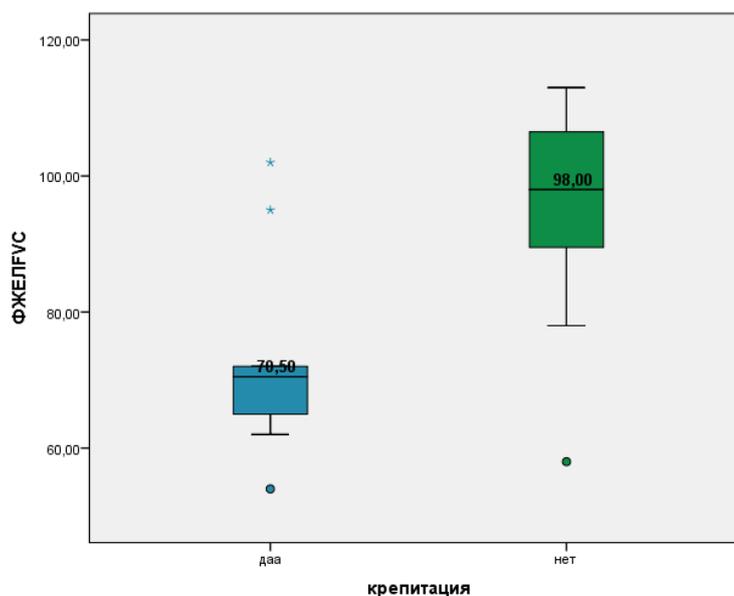


Рисунок 14 - Уровень Ме ФЖЕЛ в зависимости от наличия или отсутствия крепитации.

Корреляционный анализ между возрастом пациентов, возрастом дебюта заболевания и длительностью заболевания не выявил статистически значимой связи, однако прослеживалась связь между параметрами ФВД и клиникой. У пациентов с наличием крепитации наблюдалось снижение показателей внешнего дыхания таких как, ЖЕЛ и ФЖЕЛ на 30% и 28% соответственно, при анализе этих данных согласно критерию Манна-Уитни, зафиксирована достоверность снижения ЖЕЛ ( $U=15,0$ ,  $Z=-2,8$ ,  $p=0,05$ ), статистическая связь между крепитацией и ФЖЕЛ не была подтверждена ( $U=17,5$ ,  $Z=-2,6$ ,  $p=0,08$ ).

Были проанализирована связь между тестами по оценке функции внешнего дыхания и общеклинических лабораторных показателей, в результате чего было выявлена примерно одинаковая зависимость обратного характера между ЖЕЛ ( $r=-0,387$ ,  $p=0,038$ ) и ФЖЕЛ ( $r=-0,397$ ,  $p=0,033$ ) и СОЭ, а ЖЕЛ ( $r=-0,461$ ,  $p=0,012$ ), ФЖЕЛ ( $r=-0,444$ ,  $p=0,016$ ) и СРБ.

Таким образом, результаты спирометрии у обследованных пациентов выявило нарушение функции внешнего дыхания, особенно у пациентов с диффузной формой. Было выявлено достоверное снижение ЖЕЛ на 28% у пациентов с поражением легких, а также достоверное снижение ЖЕЛ у пациентов с диффузной формой по сравнению с другими клиническими формами заболевания.

### 3.5. Рентгенологическая характеристика поражения легких у пациентов с ССД по данным КТ грудного сегмента

Одним из главных методов диагностики поражении легких при ССД является компьютерная томография грудного сегмента высокого разрешения.

Таблица 6 - Частота рентгенологических синдромов по результатам КТ

Рентгенологический признак	n (%)	95% ДИ
очаговые изменения	3 (14%)	4,1-35,5%
утолщение стенок бронхов	15 (71%)	49,8-86,4%
утолщение перегородок	17 (81%)	64,5-95,9%
утолщение интерстиция	12 (57%)	36,5-75,6%
матовое стекло	13 (62%)	45,2-82,9%
мешочковые, цилиндрические бронхоэктазы	7 (33%)	17,1-54,8%
тракционные бронхоэктазы	9 (43%)	24,4-63,5%
сотовое легкое	9 (43%)	24,4-63,5%
утолщение плевры	7 (33%)	17,1-54,8%
увеличение внутригрудных ЛУ	7 (33%)	17,1-54,8%
Сетчатая деформация легочного рисунка	5 (24%)	5,2-37,5%
Усиление сосудистого рисунка	8 (38%)	20,7-59,2%

Самым частым рентгенологическим синдромом, выявляемым по данным КТ грудного сегмента являлось утолщение внутри и междольковых перегородок.

Этот рентгенологический синдром зарегистрирован у 18 пациентов (85,7%). Утолщение внутридольковых перегородок у 1/3 пациентов являлся единственным рентгенологическим симптомом поражения легких при ССД. Также, стоит отметить, что у исследованных пациентов часто встречалось увеличение внутригрудных лимфоузлов 33,5% в отличии от данных литературы. Вероятно, это связано с активностью заболевания, а также возможным ассоциированием с вторичным синдромом Шегрена.

Очаговые изменения встречались редко (у 3 - 14,3% пациентов), при подробном анализе локализация поражения - верхние доли и анамнеза (перенесенный туберкулез), данные изменения вероятно связаны с перенесенным туберкулезом в анамнезе.

По результатам проведенной КТ у исследованной группы поражение легких у всех пациентов характеризовалось симметричностью.

При анализе распространенности поражения легких было выявлено, что поражение легких у всех пациентов затронуло нижние отделы 95% ДИ 81,8-100%, в средних отделах обнаружено у 47,6% пациентов с 95% ДИ 28,3-67,6%, в верхних отделах у 23,8% с 95% ДИ 10,2-45,5%.

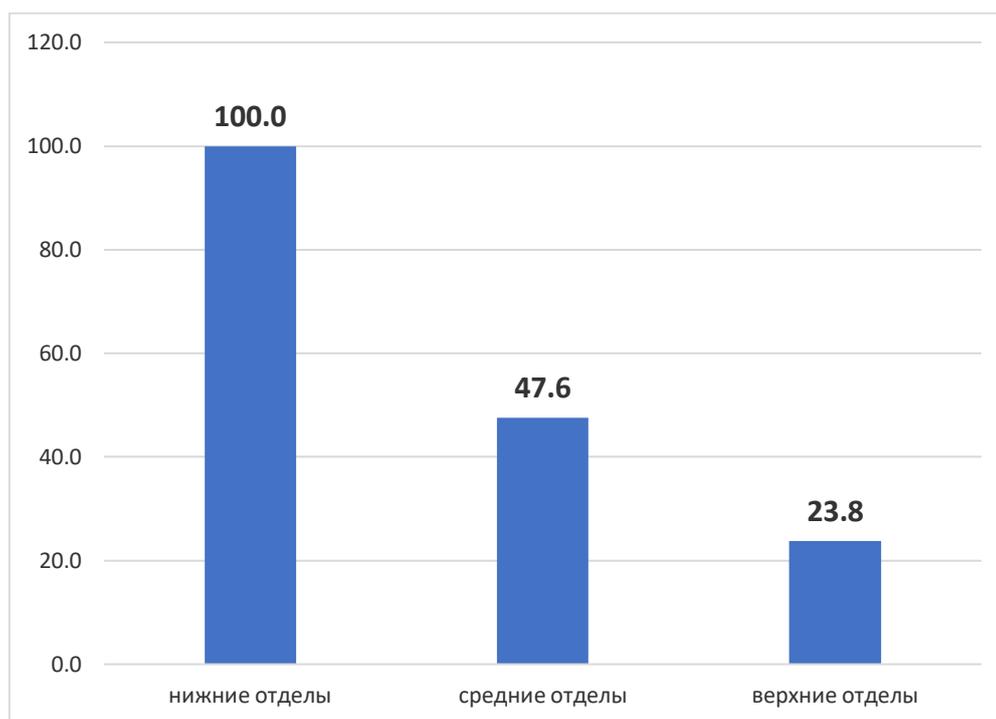


Рисунок 15 - Распространенность поражения легких по отделам

При этом стоит отметить, что у исследованных пациентов поражение верхних и средних отделов легких всегда наблюдалось параллельно с поражением нижних отделов, что подтверждает данные литературных источников о дебюте поражения легких с базальных отделов легких.

Таблица 7 - Частота рентгенологических синдромов в зависимости от локализации поражения

Рентгенологический признак	Базальные отделы (n=4)	Нижние отделы (n=5)	Нижние и средние отделы (n=7)	Все 3 отдела (n=5)
утолщение стенок бронхов	2 (50%)	3 (60%)	5 (72%)	5 (100%)
утолщение перегородок	3 (75%)	4 (80%)	6 (86%)	5 (100%)
утолщение интерстиция	0	3 (60%)	5 (72%)	4 (80%)
Матовое стекло	1 (25%)	3 (60%)	4 (57%)	5 (100%)
Сотовое легкое	0	2 (40%)	3 (43%)	3 (60%)
Буллезная эмфизема	0	0 (0%)	1 (14%)	0 (0%)
мешочковые, цилиндрические бронхоэктазы	0	1 (20%)	3 (43%)	3 (60%)
тракционные бронхоэктазы	0	2 (40%)	3 (43%)	4 (80%)
Утолщение плевры	0	1 (20%)	3 (43%)	3 (60%)
Увеличение внутригрудных ЛУ	0	1 (20%)	2 (29%)	3 (60,0%)
Сетчатая деформация легочного рисунка	0	1 (20%)	2 (29%)	2 (40,0%)
Усиление сосудистого рисунка	0	2 (20%)	3 (43%)	3 (60,0%)

Исследуя частоту рентгенологических синдромов в зависимости от локализации поражения, было выявлено, что процесс поражения легких манифестируя в базальных отделах не просто распространялся на верхние отделы, а имел тенденцию к увеличению патологических изменений, проявляющийся в увеличении числа рентгенологических синдромов, что представлено на таблице 7.

Был проведен анализ частоты клинических симптомов поражения легких в зависимости от распространенности патологического процесса в легких по данным КТ, который выявил тенденцию к увеличению частоты легочных симптомов при распространении заболевания на вышестоящие отделы легких, что продемонстрировано на рисунке 16.

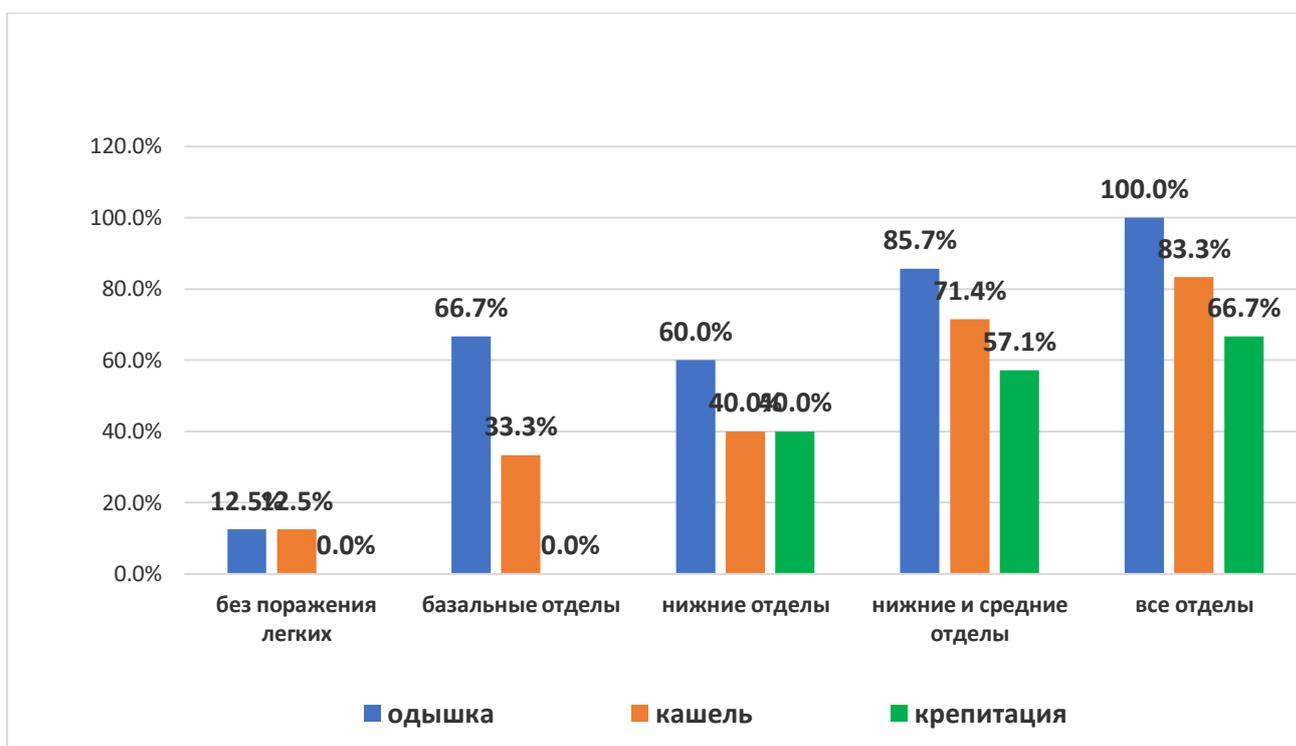


Рисунок 16 - Частота клинических синдромов в зависимости от выявленной распространенности поражения легких по данным КТ.

Таким образом, в результате анализа рентгенологических изменений у исследованных пациентов поражение легких носило симметричный характер, начинающийся с базальных отделов легких. Патологический процесс имел свойство прогрессировать на вышестоящие отделы легких, заменяя нормальную архитектуру легких фиброзной тканью, что проявлялось в увеличении числа патологических рентгенологических синдромов.

Также, стоит отметить тенденцию к прогрессированию клинических симптомов при увеличении площади поражения легких.

Ниже представлен клинический случай пациентки с быстро прогрессирующим течением склеродермии с поражением легких.

Пациентка Н., 55 лет, поступила в отделение терапии Городской больницы №2 с жалобами на одышку в покое, при незначительной физической нагрузке, сердцебиение, кашель с отхождением трудноотделяемой мокроты слизистого характера, на боли в мелких суставах кистей, в лучезапястных и коленных суставах симметрично, похолодание и отечность кистей, чувство онемения кистей, затрудненное глотание, поперхивание, ограничение движений, утреннюю скованность, выраженную общую слабость,

**Anamnesis morbi:** На момент госпитализации, считала себя больной в течении 3 лет (с 2014 года), когда впервые появились зябкость и отечность кистей, в динамике присоединилась боли в крупных суставах, обратилась к ревматологу по месту жительства, выставлен диагноз: остеоартроз. Назначена НПВС терапия, с кратковременным незначительным эффектом. С осени 2015 года отмечается ухудшение самочувствия в виде снижения веса на 20 кг, усиление суставного синдрома в виде присоединения артралгии крупных и

мелких суставов, уплотнение кожи лица. В марте 2016 года впервые выставлен диагноз: системная склеродермия. Направлена на стационарное лечение в ревматологическое отделение областной карагандинской больницы. В связи с выявленными интерстициальным поражением легких по данным КТ грудного сегмента, пароксизмов синусовой тахикардии проведена комбинированная пульс-терапия в динамике с положительным эффектом. Рекомендовано базисное лечение (Д-пеницилламин), ГКС-терапия, повторная пульс-терапия через 1 месяц. От приема цитостатика категорически отказалась, амбулаторно принимала метилпреднизолон 16мг/сут, прием со слов пациентки регулярный. В мае 2016 года в ревматологическом отделении областной карагандинской больницы прошла второй курс комбинированной пульс-терапии, в динамике с эффектом. Рекомендовано базисная терапия, которую пациентка не принимала. Последнее стационарное лечение в ревматологическом отделении областной карагандинской больницы в октябре 2016 года, в динамике с незначительным эффектом. С октября 2016 года и на момент госпитализации продолжает прием ГКС-терапии, со слов прием регулярный. С января 2017 года после перенесенной вирусной инфекции отмечает ухудшение самочувствия в виде прогрессирования одышки, появление малопродуктивного кашля с мокротой слизистого характера. Обратилась к терапевту по м/ж, назначится антибиотикотерапия, в динамике без эффекта. Консультирована кардиологом по м/ж, выставлен диагноз ТЭЛА? Направлена в областной кардиохирургический центр, выставлен диагноз: хроническое легочное сердце. В связи с сохранением одышки для исключения онкопроцесса легких, направлена к онкологу, проведено КТ грудного сегмента без контрастирования, выявлена картина интерстициального фиброза легких, тракционные бронхоэктазы S8S9S10. Повторно онкологом не консультирована. В динамике сохранялась одышка в покое, одышка при незначительной физической нагрузке, малопродуктивный кашель с трудноотделяемой мокроты слизистого характера, сердцебиение. 05.04.17г. консультирована ревматологом по м/ж, рекомендована плановая госпитализация в ревматологическое отделение. Перед госпитализацией консультирована кардиологом, вновь выставлен диагноз ТЭЛА мелких ветвей?.

03.05.17г. обратилась в приемный покой ГБ№2 с целью плановой госпитализации. На уровне приемного покоя выявлена тахипноэ до 28 в минуту, тахикардия до 102 уд в мин, АД 120/80 мм рт.ст, сатурация 64% без оксигенотерапии. В связи с тяжестью состояния госпитализирована в отделение терапии, незамедлительно начата кислородотерапия, мониторинг АД, ЧСС, сатурации кислорода.

При осмотре обращало внимание тяжелое общее состояние больной, обусловлено дыхательной недостаточностью, конституциональным, бронхитическим синдромами. Отмечался акроцианоз кожных покровов, натяжение кожи и плотный отек кожи лица, пальцев рук, синюшность пальцев рук, ног. Незначительная пастозность нижних конечностей до средней трети голеней. При осмотре дыхательной системы была одышка с ЧДД 25 в 1мин в покое. Сатурация-64% без кислородной поддержки. При аускультации над легкими дыхание: жесткое, ослаблено в нижних отделах, отмечается крепитация

по типу «треск целлофана» в нижних долях с обеих сторон. При аускультации сердца тоны сердца приглушены, ритм нарушен, отмечаются экстрасистолы. Отмечалась тахикардия ЧСС 104 уд/мин. Пульс 104 уд/мин.

**Результаты лабораторно-инструментальных исследований при поступлении:**

В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз, увеличение СОЭ, вероятно обусловленный активностью заболевания. В общем анализе мочи без патологии. В биохимическом анализе крови обращало внимание увеличение СРБ до 29,5 ед/мл, что также свидетельствует об активности заболевания. Коагулограмма без патологических изменений.

Учитывая длительный кашель проведено трехкратное исследование мокроты на МБТ, результат отрицательный, консультирована фтизиатром.

По данным Эхо-КТ выявлена РСДЛА 70 мм.рт.ст. Легочная гипертензия 3 ст, что вероятно, являлось проявлением тяжелого поражения легких.

Беря во внимание резкое ухудшение самочувствие в виде прогрессирования дыхательной недостаточности с января 2017 года, для исключения ТЭЛА мелких ветвей пациентка дообследована: уровень Д-димеров в пределах нормы, по данным КТ грудного сегмента с контрастированием, выявлен выраженный фиброз легочной ткани.

**КТ грудного сегмента с контрастированием:** На полученных КТ изображениях по всем отделам обоих легких определяется диффузное уплотнение легочной ткани (-576-690), по периферическим отделам обоих легких преимущественно в нижних отделах определяются мелкие воздушные полости по типу «сотового легкого» с фиброзными и инфильтративными изменениями окружающей легочной ткани. Просвет трахеи, главных и долевого бронхов прослеживается до сегментарного уровня, стенки бронхов утолщены. В просвете трахеи- трахеотомическая трубка. Внутригрудные лимфоузлы всех групп, размерами до 2,4 см в диаметре. В плевральной полости справа отмечается небольшое количество жидкости, слева не выявлено. Сердце, перикард, аорта, легочный ствол дифференцированы. Камеры сердца расширены. Ширина легочного ствола 38,2 мм, правая ветвь 27,2 мм, левая ветвь 22,8 мм. В перикарде определяются незначительное количество свободной жидкости. После внутривенного контрастного усиления в артериальную фазу сканирования отмечаются пристеночные тромбомассы в сегментарных и субсегментарных артериях с обеих сторон. В костном окне данных за деструктивные и травматические повреждения не выявлено. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** КТ картина тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии, двухсторонней нижнедолевой пневмонии, интерстициальных изменений обоих легких (ИФА). Дилатация камер сердца. Лимфоаденопатия внутригрудных узлов. Хронический бронхит. КТ признаки легочной гипертензии. Правосторонний гидроторакс. Невыраженный перикардит.

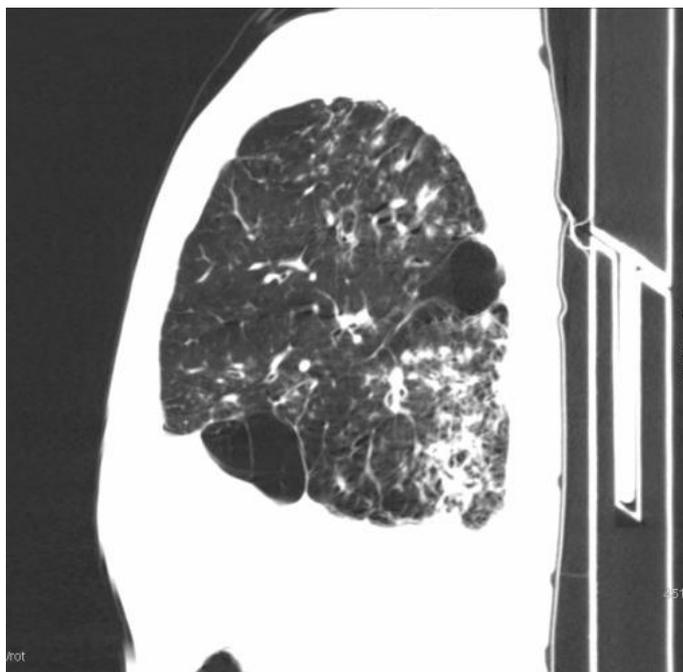


Рисунок 17 - Компьютерная томография грудного сегмента пациентки Н.

Диагноз системной склеродермии был ранее установленный на основании клинико-инструментальных данных: плотный отек кожи, «кисет», синдром Рейно, фиброзные изменения легких. Пациентка от приема базисной терапии отказывалась. Принимала метилпреднизолон 8 мг/сут в течение длительного времени.

На момент поступления тяжесть состояние пациентки было обусловлено выраженной дыхательной недостаточности вследствие фиброзных изменений легочной ткани в рамках системной склеродермии, усугубляющейся двухсторонней нижнедолевой пневмонией. Уровень сатурации без оксигенотерапии после незначительной физической нагрузки 64%, с повышением до 94-96% на кислороде.

Учитывая наличия в анамнезе с-г правой почки для исключения онкологической патологии необходимо проведено КТ грудного сегмента с контрастированием, УЗИ ОМТ -данных за объемное образование не выявлено. Также учитывая длительный кашель проведено исследование мокроты на МБТ, результата отрицательный, консультирована фтизиатром.

На 5-е сутки, в 20.30 отмечалось резкое ухудшение состояния в виде внезапно ухудшение состояния пациентки вследствие выраженной дыхательной недостаточности, сатурация на СИПАП 74%, гипотонии до 40/20 мм.рт.ст. сопровождающееся психомоторным возбуждением. Пациентка переведена на ИВЛ, медикаментозно седирована. Пациентка обследована, по данным КТ грудного сегмента с контрастированием выявлены признаки ТЭЛА мелких ветвей, наличия в правых отделах сердца эхоконтрастирования, дилатация ЛА, выраженная дилатация правых отделов сердца, по данным ЭХОКГ, повышение уровня Д-димеров. Также выявлено повышение уровня тропонинов, в динамике с нарастанием, появление зон гипокинеза миокарда, снижение систолической функция ЛЖ. На 6 сутки госпитализации у пациентки произошла остановка

сердечной деятельности, несмотря на проведенные реанимационные мероприятия в 12:40 констатирована биологическая смерть.

**Посмертный диагноз:**

**Основное комбинированное заболевание:**

- 1) Системная склеродермия, хроническое течение, активность 2, с поражением сосудов (синдром Рейно), кожи (плотный отек), суставов (полиартралгии), легких (фиброз двухсторонний), ЖКТ (эзофагит), сердце (нарушение ритма по типу желудочковых экстрасистолий).
- 2) Илеофemorальный тромбоз.
- 3) Внебольничная двухсторонняя нижнедолевая пневмония, средней степени тяжести. С-г легких?
- 4) Инфаркт миокарда 2 типа?

**Осложнения:** Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Хроническое легочное сердце. ТЭЛА. Дыхательная недостаточность 3. Печеночная недостаточность. НФС 1.

**Сопутствующий диагноз:** Вторичные бронхоэктазы обоих легких, неосложненное течение. Состояние после нефрэктомии по поводу с-г правой почки (2011 год.). Единственная почка.

**Причина смерти:** Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

В представленном клиническом случае продемонстрировано быстро прогрессирующее течение поражения легких с формированием легочного сердца, которое из-за отсутствия регулярной базисной терапии привело к летальному исходу пациентки. Это говорит, о необходимости своевременной диагностики и лечения пациентов данной категории для предупреждения инвалидизации и летальных случаев.

### **3.6. Осложнения поражения легких у пациентов с ССД**

Для анализа осложнений поражения легких у пациентов с ССД, нами было проведено пульсоксиметрия для выявления дыхательной недостаточности и измерения СДЛА методом ЭХО-КГ.

При анализе исследованных пациентов было выявлено, что в основной группе уровень сатурации составил 93%, при этом в контрольной группе уровень сатурации был выше и составлял 97%, что показано на рисунке 18.

При этом при сравнительном анализе методом Манна-Уитни уровня дыхательной недостаточности у исследованных пациентов обеих групп, у пациентов с поражением легких наблюдалось достоверное снижение сатурации на 5% ( $U=5,5$ ,  $Z=-3,9$ ,  $p=0,01$ ).

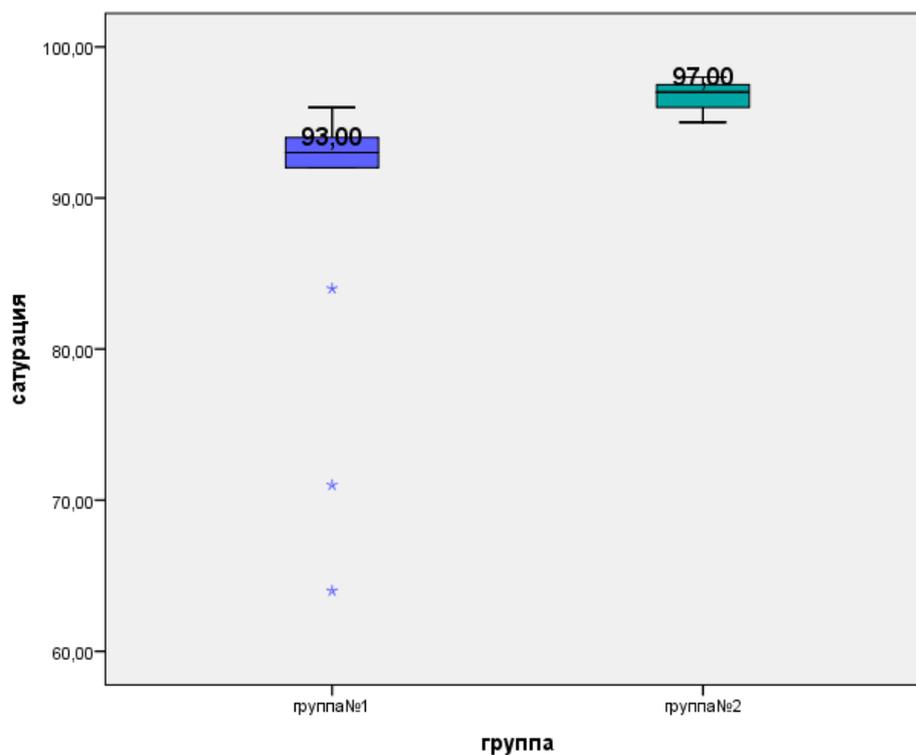


Рисунок 18 - Уровень сатурации у исследованных пациентов первой и второй группы.

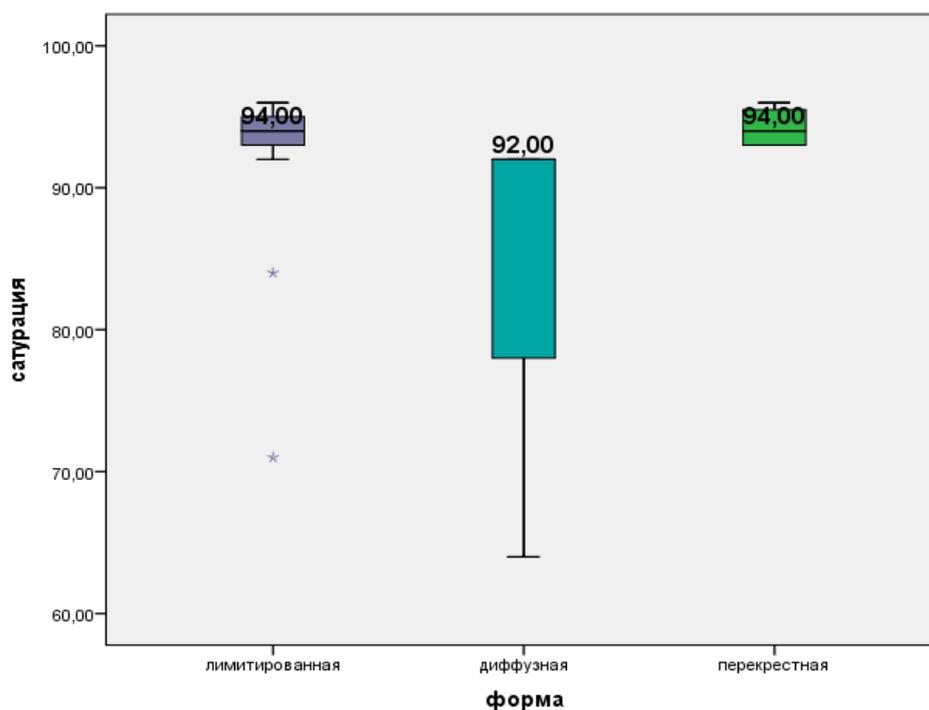


Рисунок 19 - Уровень сатурации у исследованных пациентов в зависимости от клинической формы.

Также обращает внимание, что у пациентов с диффузной формой заболевания отмечалась более выраженная степень дыхательной

недостаточности по данным сатурации по сравнению с пациентами с другими клиническими формами, однако при статистической обработке полученных результатов согласно критерию Краскела-Уолисса эти данные не нашли подтверждения ( $\chi^2=5,3$ ,  $df=2$ ,  $p=0,069$ ).

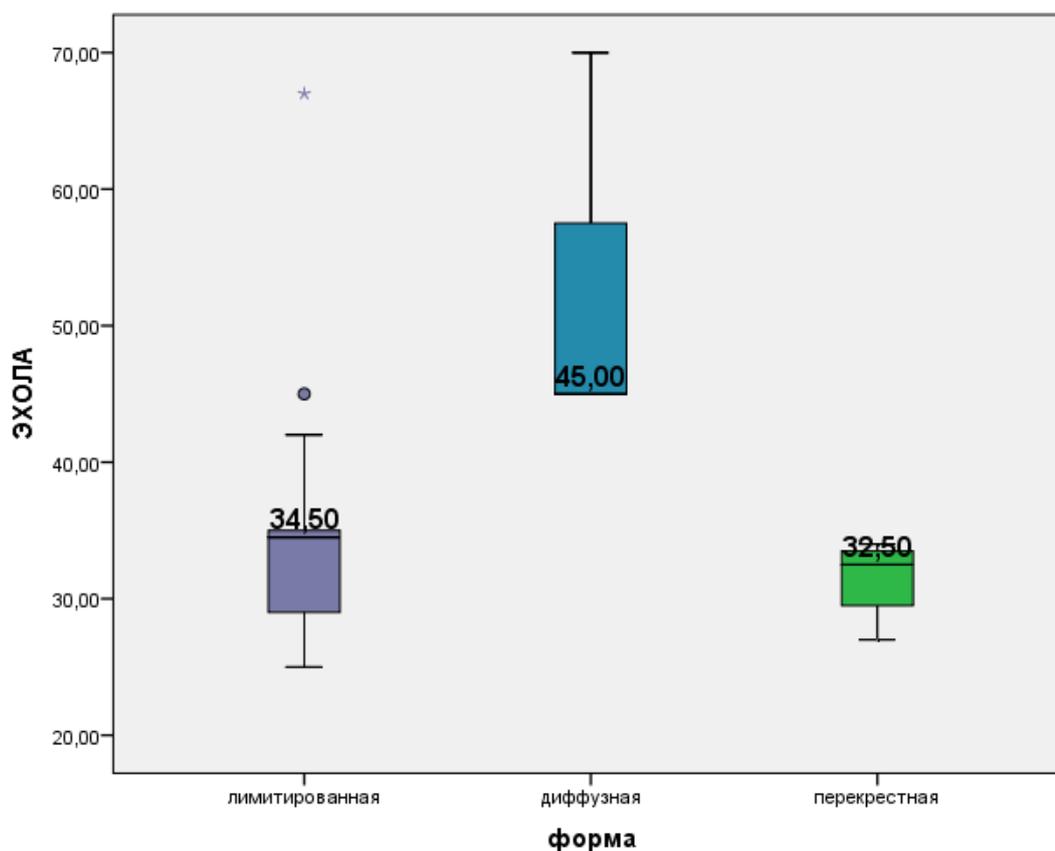


Рисунок 20 - Уровень СДЛА у исследованных пациентов в зависимости от клинической формы.

При анализе зависимости легочной гипертензии от клинической формы заболевания было выявлено, что у пациентов с диффузной формой заболевания уровень СДЛА был повышен на 10% по сравнению с лимитированной формой и на 12% по сравнению с перекрестной формой. Но, согласно статистическому анализу методом Краскела-Уолисса эти данные не обладали статистической достоверностью. ( $\chi^2=6,5$ ,  $df=2$ ,  $p=0,068$ ).

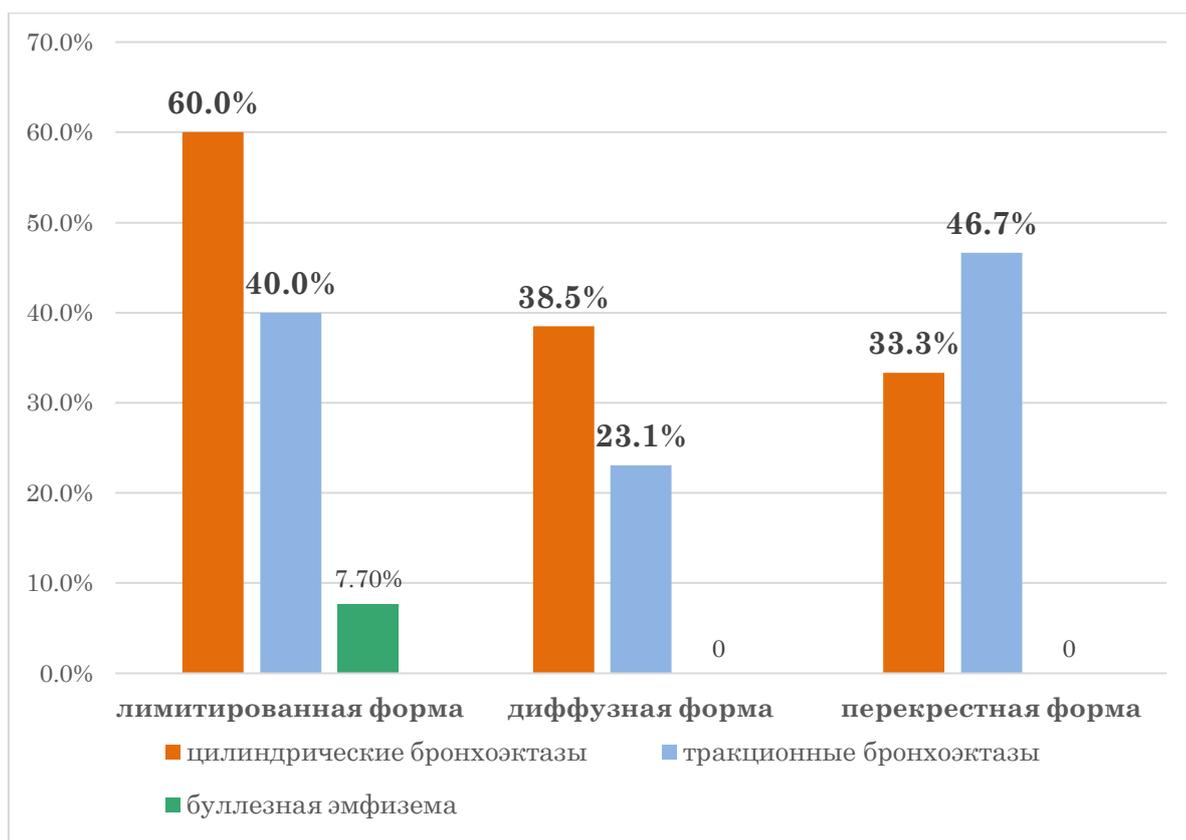


Рисунок 21 - Частота бронхоэктазирования у исследованных пациентов в зависимости от клинической формы.

При анализе частоты бронхоэктазирования при ССД-ассоциированном поражении легких обращает внимания, что лимитированная форма болезни имеет склонность к формированию цилиндрических бронхоэктазов чаще чем остальные формы заболевания. Так же, лимитированная форма болезни была единственной формой болезни, где встречалось такое осложнение как буллезная эмфизема легких.

Таким образом, при диффузной форме ССД по сравнению с другими формами преобладали такие осложнения как дыхательная недостаточность и легочная гипертензия, лимитированная форма ССД характеризовалась преобладанием бронхоэктазирования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данный момент системная склеродермия является достаточно редким, но грозным аутоиммунным заболеванием с полиморфной клинической картиной. Летальный исход у пациентов, больных ССД, наступает в результате органной недостаточности вследствие прогрессирующего фиброза внутренних органов. При этом ведущим по частоте поражаемым органом являются легкие. По данным зарубежной литературы примерно у 70% пациентов, больных ССД, развивается патология легких в виде интерстициального поражения легких (ИПЛ) и легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Поражение легких не только ухудшает прогноз заболевания, но и существенно снижает качество жизни пациентов, приводя к их инвалидизации. Обращает на себя внимание, что клиническая картина ССД-ассоциированного поражения легких характеризуется скудной симптоматикой и неспецифичностью (кашель, одышка и крепитация). Основным неинвазивным достоверным методом диагностики остается компьютерная томография грудного сегмента высокого разрешения. Изучение ССД-ассоциированного поражения легких проводилось в ряде зарубежных исследований. Работы по исследованию поражения легких в СНГ единичны. Поэтому изучение поражения легких у пациентов с ССД представляет собой большой интерес, особенно на территории РК.

В ходе исследования было обследовано 41 пациент с установленным согласно критериям EULAR/ACR 2013 года [клинический протокол МЗРК №12 от «29» сентября 2016 года] диагнозом системной склеродермии в возрасте от 29 до 65 лет. Для достоверного анализа поражения легких именно в исходе ССД в исследование не включались пациенты с сопутствующей патологией органов дыхания в анамнезе и приемом метотрексата в анамнезе. Среди пациентов преобладали женщины 39 человек (95%). Обследованные пациенты были разделены в 2 группы: 1 группа - пациенты с поражением легких (n=21), 2 группа – пациенты без поражения легких (n=20). Всем пациентам было проведено общеклиническое, лабораторное исследование, инструментальные (пульсоксиметрия, компьютерная томография грудного сегмента, ЭхоКГ) методы обследования) с последующей статистической обработкой полученных данных.

При анализе исследованных лиц было выявлено, что половая принадлежность исследованных лиц не влияла на развитие поражения легких у пациентов с ССД.

При анализе возрастных характеристик отмечалось, отсутствие достоверных различий в возрасте пациентов на момент исследования, возрасте дебюта заболевания и длительности болезни с развитием ССД-ассоциированного поражения легких.

При исследовании связи поражения легких в зависимости от воздействия триггерного фактора не было выявлено статистически значимой связи, однако отмечалась тенденция к превалированию холода (24,1%) и стресса (24,1%) в качестве пусковых факторов поражения легких. Обращает внимание, что у 2 пациенток с ССД-ассоциированным поражением легких в качестве триггерного

фактора выступала беременность, когда как в контрольной группе таких пациенток не было.

При статистическом анализе распределения клинических признаков поражения легких при ССД, была подтверждена связь крепитации с поражением легких,  $\chi^2=10,3$ ,  $df=1$ ,  $p=0,01$ , следовательно, хотя крепитация может не выявляться у некоторых пациентов, она является достоверным признаком поражения легких при ССД. У остальных симптомов сравнительный анализ частот показал отсутствие достоверных различий.

Анализируя показатели лабораторных исследований, достоверных различий в параметрах проведенных лабораторных исследований между 1 и 2 группой выявлено не было.

При исследовании функции внешнего дыхания выявлено достоверное снижение ЖЕЛ и ФЖЕЛ на 28% и 23% соответственно у исследованных пациентов с поражением легких по сравнению с группой пациентов без поражения легких согласно критерию Манна-Уитни (ЖЕЛ:  $U=1,0$ ,  $Z= -4,05$ ,  $p=0,001$  и ФЖЕЛ:  $U=15,0$ ,  $Z= -3,4$ ,  $p=0,001$ ). Также, обращает внимание, что у пациентов с диффузной формой наблюдается достоверное значительное снижение ЖЕЛ по сравнению с пациентами с лимитированной и перекрестной формой, что говорит о более тяжелом течении патологии легких у пациентов с диффузной формой.

В результате анализа рентгенологических изменений у исследованных пациентов поражение легких носило симметричный характер, начинающийся с базальных отделов легких. Патологический процесс имел свойство прогрессировать на вышестоящие отделы легких, заменяя нормальную архитектонику легких фиброзной тканью, что проявлялось в увеличении числа патологических рентгенологических синдромов. Самым частым рентгенологическим синдромом, выявляемым по данным КТ грудного сегмента являлось утолщение внутри и междольковых перегородок. Этот рентгенологический синдром зарегистрирован у 18 пациентов (85,7%). Утолщение внутридольковых перегородок у 1/3 пациентов являлся единственным рентгенологическим симптомом поражения легких при ССД. Также, стоит отметить тенденцию к прогрессированию клинических симптомов при увеличении площади поражения легких. Обращает на себя внимание тот факт, что в некоторых случаях при отсутствии крепитации при аускультации по данным КТ грудного сегмента было выявлено поражение базальных отделов легких.

При анализе осложнений поражения легких при ССД было выявлено, что при диффузной форме ССД преобладали симптомы дыхательной недостаточности и легочной гипертензии, лимитированная форма ССД характеризовалась преобладанием бронхоэктазированием, но при статистическом анализе эти данные не нашли достоверного подтверждения.

Подводя итог, следует отметить, что пациенты с системной склеродермией нуждаются в комплексном обследовании, которое бы позволило диагностировать поражение легких и его осложнения.

## ВЫВОДЫ

1. У обследованных больных ССД клиническая семиотика поражения легких проявлялась дыхательной недостаточностью (81%) с достоверным снижением сатурации кислорода, малопродуктивным кашлем (71,4%) и крепитацией (66,7%).
2. При спирометрическом исследовании у пациентов ССД с поражением легких было выявлено достоверное снижение показателей ЖЕЛ и ФЖЕЛ на 25% по сравнению с пациентами ССД без поражения легких.
3. Рентгенологическая картина поражения легких при ССД характеризовалась симметричностью поражения, обязательным вовлечением нижних отделов легких. Начальные проявления фиброзирующего процесса в виде утолщения междольковых и внутридольковых перегородок, утолщения стенки бронхов, утолщения центрального интерстиция выявлялись в 100% случаев, симптом «матового стекла» в 71,5%, симптом «сотового легкого» в 33% случаях.
4. При диффузной форме ССД по сравнению с другими формами преобладали симптомы дыхательной недостаточности и легочной гипертензии, лимитированная форма ССД характеризовалась преобладанием бронхоэктазирования.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендовать включить исследование функции внешнего дыхания в список обязательных диагностических исследований при обследовании пациентов с ССД.
2. Рекомендовать проведение компьютерной томографии грудного сегмента всем пациентам с ССД с поражением легких.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Elhai M., Avouac J., Kahan A., Allanore Y. Systemic sclerosis: Recent insights // *Joint, Bone, Spine* – 2015 - № 82. – P 148–153.
2. Salazar G., Mayes M.D. Genetics, epigenetics, and genomics of systemic sclerosis. // *Rheumatic Diseases Clinics of North America* – 2015 - № 41.- P.345–366.
3. Pope J.E., Johnson S.R., New Classification Criteria for Systemic Sclerosis (Scleroderma) // *Rheumatic Diseases Clinics of North America* – 2015 - № 41.- P.383–398.
4. Wigley F.M., Boin F. Clinical Features and Treatment of Scleroderma. // *Kelley's Textbook of Rheumatology, Elsevier Health Sciences* – 2012 – 9<sup>th</sup> edition. - Chapter 84. – P.1424 – 1460.
5. Schoenfeld S.R., Castellino F.V. Interstitial Lung Disease in Scleroderma // *Rheumatic Diseases Clinics of North America* – 2015 - № 41.- P.237–248.
6. Silver K.C. Silver R.M. Management of Systemic-Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. // *Rheumatic Diseases Clinics of North America* – 2015 - № 41.- P.439–457
7. Wilson L. Cost-of-Illness of Scleroderma: The Case for Rare Diseases. // *Seminars in Arthritis and Rheumatism* – 1997 - №27. – P. 73-84.
8. Bernatsky S., Hudson M., Panopalis P. The cost of systemic sclerosis. // *Arthritis Care & Research* – 2009. - Volume 61, Issue . – P. 119–123.
9. Minier T., Pentek M., Brodsky V., et al. Cost-of-illness of patients with systemic sclerosis in a tertiary care centre. // *Rheumatology*- 2010. – №49. – P.1920–1928.
10. Nietert P.J., Mitchell H.C., Bolster M.B., et al: Racial variation in clinical and immunological manifestations of systemic sclerosis. // *The Journal of Rheumatology*. – 2006. - №33. – P.263–268.
11. Barnes J., Mayes M.D. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. // *Current Opinion In Rheumatology*. – 2012. - №24(2)ю – P.165-70.
12. Kanecki K., Goryński P., Tarka P., et al .Incidence and prevalence of Systemic Sclerosis (SSc) in Poland - differences between rural and urban regions. // *The Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. – 2017. - №24(2). P.240-244.
13. Kuo C.F., See L.C., Yu K.H., et al. Epidemiology and mortality of systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 2011. - №40(5). – P.373-8.
14. Horimoto A.M., Matos E.N., Costa M.R. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil. // *Revista Brasileira de reumatologia*. – 2017. - №57(2). – P.107-114.
15. Rosa J.E., Soriano E.R., Narvaez-Ponce L., et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires. // *Journal of Clinical Rheumatology*. – 2011 - №17. – P/59-63.

16. Minz R.W., Kumar Y., Amand S., et al. Antinuclear antibody positive antibody disorders in North India: an appraisal. // *Rheumatology international*. - 2012. - №32(9). – P. 2883-8.
17. Monaco A.L., Bruschi M., Corte R.L., et al. Epidemiology of systemic sclerosis in a district of northern Italy. // *Clinical and experimental rheumatology*. - 2011. - №29(2 Suppl 65). – P.10-4.
18. Meyer A., Chiffot H., Chatelus E., et al. Brief Report: Spatial Heterogeneity of Systemic Sclerosis in France: High Prevalence in the Northeast Region.// *Arthritis and rheumatology*. - 2016. - №68(7). – P. 1731-7.
19. Silver R.M., Bogatkevich G., Tourkina E., et al: Racial differences between blacks and whites with systemic sclerosis. // *Current Opinion In Rheumatology*. – 2012. - № 24. – P.642–648.
20. Steen V., Domsic R.T., Lucas M., et al. A clinical and serologic comparison of African American and Caucasian patients with systemic sclerosis. // *Arthritis and rheumatism*. – 2012. - №64(9). – P.2986-94
21. Tyndall A.J., Bannert B, Vonk M., et al: Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Annals of the rheumatic diseases*. – 2010 - №69. P. 1809– 1815.
22. Gelber A.C., Manno R.L., Shah A.A. Race and Association With Disease Manifestations and Mortality in Scleroderma. A 20-Year Experience at the Johns Hopkins Scleroderma Center and Review of the Literature. // *Medicine (Baltimore)*. - 2013. - №92(4). P. 191-205.
23. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database.// *Annals of the rheumatic diseases*. – 2010. - №69(10). - P.1809-15.
24. Walker U.A., Tyndall A., Czirják L., et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. // *Annals of the rheumatic diseases*. - 2007. - № 66. P.754–763..
25. Rubio-Rivas M., Royo C., Simeón C.P., et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2014. - №44. – P.208–219.
26. Terrier B., Tamby M.C., Camoin L., et al. Antifibroblast antibodies from systemic sclerosis patients bind to  $\alpha$ -enolase and are associated with interstitial lung disease. // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2010 - №69. P. 428-433.
27. Scholand M.B., Carr E., Frech T., et al. Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: Diagnosis and Management. // *Rheumatology*. – 2012 - S1:008.
28. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, et al. (2008) High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 134: 358-367.
29. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, et al. (2008) Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 1248-1254.

30. Frauenfelder T, Winklehner A, Nguyen TDL, et al. Screening for interstitial lung disease in systemic sclerosis: performance of high-resolution CT with limited number of slices: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 2069–2073
31. Edward P. Stern, MBBS, MRCP, Christopher P. Denton, PhD, FRCP The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Kingdom Rheum Dis Clin North Am* 2015 Aug 20;41(3):367-82.
32. Lynch DA, Huckleberry JM. Usual interstitial pneumonia: typical and atypical high-resolution computed tomography features. *Semin Ultrasound CT MR* 2014;35(1):12–23.
33. Marina Vivero, MD, Robert F. Padera, Histopathology of Lung Disease in the Connective Tissue Diseases *Rheum Dis Clin North Am* 2015 May 27;41(2):197-211. Epub 2015 Feb 27.
34. Lynch DA. Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging* 2009;24(4): 299–309.
35. Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, et al. Thoracic manifestations of collagen vascular diseases. *Radiographics* 2012;32(1):33–50.
36. Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum* 1991;34: 978–83.
37. Penn H, Quillinan N, Khan K, et al. Targeting the endothelin axis in scleroderma renal crisis: rationale and feasibility. *QJM* 2013;106(9):839–48.
38. Mulligan-Kehoe MJ, Drinane MC, Mollmark J, et al. Antiangiogenic plasma activity in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3448–58.
39. Riemekasten G, Philippe A, Naether M, et al. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:530–6.
40. Stummvoll GH, Aringer M, Grisar J, et al. Increased transendothelial migration of scleroderma lymphocytes. *Ann Rheum Dis* 2004;63:569–74.
41. Radstake TR, van Bon L, Broen J, et al. The pronounced Th17 profile in systemic sclerosis (SSc) together with intracellular expression of TGFbeta and IFNgamma distinguishes SSc phenotypes. *PLoS One* 2009;4:e5903.
42. Antiga E, Quaglino P, Bellandi S, et al. Regulatory T cells in the skin lesions and blood of patients with systemic sclerosis and morphea. *Br J Dermatol* 2010; 162:1056–63.
43. Dziadzio M, Smith RE, Abraham DJ, et al. Circulating levels of active transforming growth factor beta1 are reduced in diffuse cutaneous systemic sclerosis and correlate inversely with the modified Rodnan skin score. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1518–24.
44. Kubo M, Ihn H, Yamane K, et al. Up-regulated expression of transforming growth factor beta receptors in dermal fibroblasts in skin sections from patients with localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 2010;44:731–4.
45. Leask A, Holmes A, Abraham DJ. Connective tissue growth factor: a new and important player in the pathogenesis of fibrosis. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4: 136–42.

46. Dziadzio M, Usinger W, Leask A, et al. N-terminal connective tissue growth factor is a marker of the fibrotic phenotype in scleroderma. *QJM* 2005;98:485–92.
47. Andersen MB, Pingel J, Kjær M, et al. Interleukin-6: a growth factor stimulating collagen synthesis in human tendon. *J Appl Physiol* 2011;110:1549–54.
48. Distler JH, Jungel A, Caretto D, et al. Monocyte chemoattractant protein 1 released from glycosaminoglycans mediates its profibrotic effects in systemic sclerosis via the release of interleukin-4 from T cells. *Arthritis Rheum* 2006;54:214–25.
49. Wang Y, Fan P-S, Kahaleh B. Association between enhanced type I collagen expression and epigenetic repression of the FLI1 gene in scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2006;54:2271–9.
50. Rongioletti F, Kaiser F, Cinotti E, et al. Scleredema. A multicentre study of characteristics, comorbidities, course and therapy in 44 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2399–404.
51. van den Hombergh WM, Carreira PE, Knaapen-Hans HK, van den Hoogen FH, Fransen J, Vonk MC. An easy prediction rule for diffuse cutaneous systemic sclerosis using only the timing and type of first symptoms and auto-antibodies: derivation and validation. *Rheumatology* 2016; 55: 2023–32
52. Bellando-Randone S, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Very early diagnosis of systemic sclerosis. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122 (suppl 1): 18–23.
53. Domsic RT, Nihtyanova SI, Wisniewski SR, et al. Derivation and validation of a prediction rule for two-year mortality in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1616–24.
54. Cavagna L, Codullo V, Ghio S, et al. Undiagnosed connective tissue diseases: high prevalence in pulmonary arterial hypertension patients. *Medicine* 2016; 95: e4827.
55. Allanore V, Simms R, Distler O, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15002.
56. Block JA, Sequeira W. Raynaud’s phenomenon. *Lancet* 2001;357:2042–8.
57. Hinchcliff M, Varga J. Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease. *Am Fam Physician* 2008;78:961–8.
58. Madani G, Katz RD, Haddock JA, et al. The role of radiology in the management of systemic sclerosis. *Clin Radiol* 2008;639:959–67.
59. Galluccio F, Matucci-Cerinic M. Two faces of the same coin: Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2011;10: 241–3.
60. Resnick D. Scleroderma. In: Resnick D, editor. *Diagnosis of bone and joint disorders*, vol. 2, 4th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 1194–220.
61. Erre GL, Marongiu A, Fenu P, et al. The “sclerodermic hand”: a radiological and clinical study. *Joint Bone Spine* 2008;75:426–31.
62. Stoenoiu MS, Houssiau FA, Lecouvet FE. Tendon friction rubs in systemic sclerosis: a possible explanation—an ultrasound and magnetic resonance imaging study. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:529–33.

63. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:339–50.
64. Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, et al. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2007;56:3827–36.
65. Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:181–90.
66. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(S4):iv14–7.
67. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(S3):36–9.
68. Shanmugam VK, Steen VD. Renal manifestations in scleroderma: evidence for subclinical renal disease as a marker of vasculopathy. *Int J Rheumatol* 2010; pii:538589.
69. Kuwana M, Okano Y, Pandey JP, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of anti-RNA polymerase III antibody: analytical accuracy and clinical associations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2425–32.
70. Mitri GM, Lucas M, Fertig N, Steen VD, Medsger TA Jr. A comparison between anti-Th/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:203–9.
71. Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, et al. Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: a new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 2009;61:958–65.
72. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, et al. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev* 2013;22(127):6–19.
73. Walker KM, Pope J, Participating members of the Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC), et al. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails—a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42(1):42–55.
74. Buch MH, Denton CP, Furst DE, et al. Submaximal exercise testing in the assessment of interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis: reproducibility and correlations of the 6-min walk test. *Ann Rheum Dis* 2007;66(2):169–73.
75. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248–54.
76. Au K, Khanna D, Clements PJ, et al. Current concepts in disease-modifying therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: lessons from clinical trials. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:111–9.
77. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;60:620–8.
78. Walker KM, Pope J, Participating members of the Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC), Canadian Scleroderma Research Group (CSRG).

- Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails—a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:42–55.
79. Mittoo S, Wigley FM, Wise RA, et al. Long term effects of cyclophosphamide treatment on lung function and survival in scleroderma patients with interstitial lung disease. *Open Rheumatol J* 2011;5:1–6.
  80. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006;130:30–6.
  81. Liossis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1005–8.
  82. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, et al. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis – a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:442–5.
  83. Zamora AC, Wolters PJ, Collard HR, et al. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2008;102:150–5.
  84. Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008;133: 455–60.
  85. Derk CT, Grace E, Shenin M, et al. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009; 48:1595–9.
  86. Koutroumpas A, Ziogas A, Alexiou I, et al. Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2010;29:1167–8.
  87. Le EN, Wigley FM, Shah AA, et al. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1104–7.
  88. Simeon-Aznar CP, Fonollosa-Pia V, Tolosa-Vilella C, et al. Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2011;30: 1393–8.
  89. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, et al. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol* 2012;39:1241–7.
  90. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006;25:205–12.
  91. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:271–80.
  92. Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al, On behalf of the EUSTAR rituximab study group. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 2014. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204522>.

93. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stemcell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomized phase 2 trial. *Lancet* 2011;378:498–506.
94. Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest* 2007;117:524–9.
95. Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonists reduce cell proliferation and viability and increase apoptosis in systemic sclerosis fibroblasts. *Br J Dermatol* 2013;168(1):129–35.
96. Bogatkevich GS, Highland KB, Akter T, et al. The PPAR $\gamma$  agonist rosiglitazone is antifibrotic for scleroderma lung fibroblasts: mechanisms of action and differential racial effects. *Pulm Med* 2012;2012:545172.
97. Wei J, Ghosh AK, Sargent JL, et al. PPAR $\gamma$  downregulation by TGF $\beta$  in fibroblast and impaired expression and function in systemic sclerosis: a novel mechanism for progressive fibrogenesis. *PLoS One* 2010;5(11):e13778.
98. Tima $\acute{r}$  O, Szekanecz Z, Kerekes G, et al. Rosuvastatin improves impaired endothelial function, lowers high sensitivity CRP, complement and immunocomplex production in patients with systemic sclerosis—a prospective case-series study. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R105.
99. Ruben EC, Manuel VR, Agustin OR, et al. Ciprofloxacin utility as antifibrotic in the skin of patients with scleroderma. *J Dermatol* 2010;37:323–9.
100. Atanelishvili I, Liang J, Akter T, et al. Thrombin increases lung fibroblast survival while promoting alveolar epithelial cell apoptosis via the endoplasmic reticulum stress marker, CCAAT enhancer-binding homologous protein. *Am J Respir Cell*
101. De Cruz S, Ross D. Lung transplantation in patients with scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:714–8.
102. Khan IY, Singer LG, de Perrot M, et al. Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respir Med* 2013;107:2081–7.
103. Абуова А.С./ Патология легких у больных системной склеродермией/ Журнал «Валеология», 2018г, №1.
104. Теплова Л.В. Интерстициальное поражение легких при системной склеродермии. Автореферат, кандидат медицинских наук, Москва, 2010 год. 11 с.