

ІНТЕРСТИЦІЙНЕ УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ СИСТЕМНІЙ СКЛЕРОДЕРМІЇ: ОЦІНКА МОЖЛИВИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТА ЗВ'ЯЗОК З КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ ПРОЯВАМИ

^{1,2}Джус М.Б. <https://orcid.org/0000-0002-7500-8520>

¹Карасевська Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-3687-6218>

²Івашківський О.І. <https://orcid.org/0000-0002-1487-1902>

²Потьомка Р.А. <https://orcid.org/0000-0001-9719-323X>

²Новицька Г.Л. <http://orcid.org/0000-0002-1630-8793>

¹Мулик К.С. <https://orcid.org/0009-0007-1499-456X>

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва», Київ, Україна

kmulyk54@gmail.com

Актуальність. Інтерстиційне захворювання легень (ІЗЛ) є одним із найчастіших та найбільш загрозливих проявів системної склеродермії (ССД), що суттєво погіршує прогноз і якість життя пацієнтів. Виявлення факторів ризику його розвитку, зокрема серологічних і мікроциркуляторних змін, має важливе значення для оптимізації тактики ведення хворих.

Ціль: виявити потенційні фактори ризику розвитку ІЗЛ у пацієнтів із ССД а та оцінити його взаємозв'язок із клінічними, лабораторними й інструментальними характеристиками захворювання.

Матеріали та методи. Проаналізовано дані 41 пацієнта з ССД, яких залежно від наявності ІЗЛ за результатами мультиспіральної комп'ютерної томографії розподілили на дві групи. Обстеження включало оцінку форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), дифузійної здатності легень (DLCO), відеокапіляроскопію, ехокардіографію, серологічний профіль та ступінь індурації шкіри за модифікованою шкалою Роднана (mRSS). Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням статистичного пакету Jamovi 2.3.28.0.

Результати. ІЗЛ достовірно асоціювалося з дифузною формою ССД (96,2% проти 26,7%; $p < 0,001$), вищими значеннями mRSS (22,9 проти 15,5; $p = 0,007$), наявністю anti-Scl-70 (57,7% проти 19,2%; $p = 0,024$), зниженням ФЖЄЛ (74,9% проти 96,5%; $p = 0,010$), зниженням співвідношення $E/A < 0,8$, що може вказувати на початкові прояви порушення діастолічної дисфункції лівого шлуночка (57,7% проти 20,0%; $p = 0,025$). У пацієнтів з ІЗЛ переважали активний та пізній капілярскопичні патерни (41,2% і 58,8%), що супроводжувалося зменшенням щільності капілярів (76,5% проти 27,3%; $p = 0,033$). Крім того, в цій групі частіше спостерігали дигітальні виразки (69,2% проти 33,3%; $p = 0,049$).

Висновок. Наявність ІЗЛ при ССД вірогідно асоціюється з низкою несприятливих клініко-інструментальних характеристик, зокрема дифузною формою захворювання, вищим ступенем фіброзу шкіри, зниженням ФЖЄЛ та DLCO, а також зменшенням співвідношення $E/A < 0,8$ як потенційним маркером порушення ДД ЛШ. Крім того, пацієнти з ІЗЛ частіше мали активні та пізні капілярскопичні патерни та вищу частоту розвитку дигітальних виразок. Отримані дані підкреслюють важливість ранньої комплексної діагностики, стратифікації ризику та персоналізованого підходу до ведення пацієнтів із ССД.

Ключові слова : системна склеродермія, інтерстиційне захворювання легень, капіляроскопія нігтьового ложа, дифузна форма склеродермії, мікроциркуляція.

Актуальність. Системна склеродермія (ССД) – це рідкісне хронічне аутоімунне захворювання сполучної тканини, що характеризується активацією імунної системи, поширеними судинними порушеннями та прогресуючим фіброзом шкіри й внутрішніх органів [1]. Інтерстиційне ураження легень, асоційоване з ССД (ССД-ІЗЛ), є одним із найчастіших і клінічно значущих ускладнень захворювання, характеризується хронічним запаленням інтерстицію легень, що згодом призводить до фіброзу, судинних аномалій і порушення імунної регуляції [1, 2]. ІЗЛ зустрічається у 40–60% пацієнтів із ССД і є найпоширенішим проявом ураження внутрішніх органів при цьому захворюванні [2]. Поширеність ССД-ІЗЛ варіюється залежно від географічного регіону, генетичної схильності та факторів навколишнього середовища [3].

Найпоширенішим гістопатологічним підтипом ССД-ІЗЛ є неспецифічна інтерстиційна пневмонія (НСІП), яка виявляється у понад 70% випадків, тоді як звичайна інтерстиційна пневмонія (ЗІП) трапляється приблизно у 20–30% пацієнтів [4, 5]. Ці підтипи відрізняються гістопатологічними особливостями, рентгенологічними проявами, прогнозом та відповіддю на терапію. Для НСІП характерне однорідне ураження альвеолярного інтерстицію з переважанням фіброзу та/або хронічного запалення, відсутністю фіброblastичних фокусів і «сотової» перебудови легеневої тканини. Ураження має мінімальну просторову й часову варіабельність, що відображається на комп'ютерній томографії (КТ) у вигляді базальних зон «матового скла» з ретикуляцією. ЗІП асоціюється з агресивнішим перебігом і гіршим прогнозом. Її морфологічними ознаками є виражена гетерогенність ураження, наявність фіброblastичних фокусів, перебудова легеневої архітектури та формування зони «сотової легені». На КТ це відповідає субплевральному сітчастому фіброзу з тракційними бронхоектазами та «сотовій легені» [4, 5]. Більшість джерел вказують, що ССД-ІЗЛ є основною причиною смерті серед пацієнтів із ССД, а легеневі ускладнення становлять понад

30% усіх летальних випадків у цій популяції [2, 6].

Патогенез розвитку ССД-ІЗЛ

Патогенез ССД-ІЗЛ є складним і включає взаємодію між генетичними, імунологічними та факторами зовнішнього середовища. Початковими процесами є запалення та активація імунної системи, які супроводжуються інфільтрацією паренхіми легень моноцитами і макрофагами, а також накопиченням підвищеної кількості запальних клітин в альвеолярному просторі. Пошкодження ендотеліальних клітин, спричинене аутоантитілами та чинниками навколишнього середовища, призводить до активації фіброblastів і надмірного синтезу позаклітинного матриксу, що сприяє розвитку легеневого фіброзу [7]. Ключовим медіатором фібротичного прогресування при ССД-ІЗЛ вважається трансформуючий фактор росту- β (TGF- β), тоді як додаткові сигнальні шляхи, такі як тромбоцитарний фактор росту (PDGF), Wnt/ β -катенін та Hedgehog, також сприяють активації фіброblastів і накопиченню позаклітинного матриксу [8]. У пацієнтів із ССД-ІЗЛ виявляють підвищені рівні прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-8, фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), а також макрофагального запального білка-1 α , як у бронхоальвеолярному лаважі, так і в сироватці крові [9].

Імунологічні чинники відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні фіброзу легень при ССД. Зокрема, специфічні аутоантитіла можуть впливати на вираженість ураження легень і темпи його прогресування. У пацієнтів із позитивним титром антитіл до топоізомерази I (анти-Scl-70) на ранніх стадіях ССД-ІЗЛ спостерігали достовірно нижчі значення форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) порівняно з тими, хто мав інші специфічні аутоантитіла [10, 11]. Водночас на пізніших етапах захворювання швидкість зниження ФЖЄЛ є подібною незалежно від серологічного профілю, що можливо вказує на загальні патогенетичні механізми прогресування хвороби [12].

Фактори ризику ССД-ІЗЛ

Достеменно не відомо, які саме фактори впливають на ризик і прогресування ССД-ІЗЛ. Етнічне походження відіграє певну роль, оскільки дослідження вказують на відмінності у проявах захворювання та наслідках між етнічними групами. Зокрема, встановлено, що пацієнти афроамериканського походження мають вираженіше порушення функції легень, включаючи нижчі показники ФЖЄЛ та DLCO, а також менш сприятливий прогноз у порівнянні з іншими популяціями [13].

Згідно з метааналізом, проведеним Qiu M. та співавторами, виявлено низку факторів, що підвищують ризик розвитку ССД-ІЗЛ. До них, зокрема, належать дифузний підтип шкірного ураження та наявність анти-Scl-70, натомість наявність антицентромерних антитіл (ACA) або антитіл до U3-рибонуклеопротеїну (U3-RNP) асоціюється зі зниженим ризиком ССД-ІЗЛ. Також показано, що тривалість захворювання та підвищений рівень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), як маркера запалення, є додатковими предикторами формування ІЗЛ [3].

Систематичний огляд і метааналіз, проведений Joy G.M. та співавторами, мав на меті оцінити поширеність ІЗЛ при різних системних ревматичних захворюваннях, зокрема при ССД. Було підтверджено, що наявність серологічних маркерів, таких як анти-Scl-70, а також підвищення рівнів гострофазових показників (ШОЕ, С-реактивний білок) можуть бути прогностичними чинниками розвитку ІЗЛ [14].

Огляд Khanna D. та співавторів охоплює ширший спектр факторів ризику ССД-ІЗЛ, включаючи демографічні, клінічні, генетичні та екологічні чинники. До демографічних предикторів відносять чоловічі статі і старший вік, а до клінічних - вік дебюту захворювання та дифузний шкірний підтип. Крім того, окремо розглядається роль факторів навколишнього середовища, зокрема впливу кремнезему та органічних розчинників, які можуть сприяти розвитку ССД-ІЗЛ [10].

Раннє виявлення пацієнтів із високим ризиком розвитку ІЗЛ і своєчасне втручання

мають вирішальне значення для покращення прогнозу та результатів лікування при ССД.

Ціль: виявити потенційні фактори ризику розвитку ІЗЛ у пацієнтів із ССД та проаналізувати зв'язок ІЗЛ з клінічними, лабораторними та інструментальними проявами захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено аналіз клінічних, інструментальних та лабораторних даних 41 пацієнта з діагнозом ССД, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва» в період з 2022 до 2024 роки. Дослідження мало спостережний характер і базувалось на аналізі вже наявних медичних даних, отриманих у рамках стандартного клінічного обстеження та ведення пацієнтів. Критеріями включення були: вік старше 18 років; пацієнти з діагнозом ССД, встановленим за класифікаційними критеріями Американського коледжу ревматології (ACR) та Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (EULAR) 2013 року [15]. Критерії виключення: вагітність або період лактації; наявність онкологічних захворювань; наявність супутніх захворювань, що можуть суттєво впливати на функцію легень (бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень).

В рамках дослідження проаналізовано демографічні показники, тип ураження шкіри (дифузне, обмежене або ССД без склеродерми), а також ступінь ураження шкіри за допомогою модифікованої шкали Роднана (mRSS). Для оцінки мікросудинних змін використовували результати відеокапіляроскопії нігтьового ложа, виконаної за допомогою Dino-Lite Edge Digital USB Microscope (AnMo Electronics Corporation, Тайвань) із контактною лінзою $\times 200$. Оцінювали щільність капілярів, морфологічні зміни, наявність мікрогеморагій. Патерни класифікували згідно з Cutolo et al. на ранній, активний та пізній [16]. Ранній склеродермічний патерн характеризувався нормальною щільністю

капілярів (>7 капілярів/мм²), наявністю мегакапілярів (≥ 50 мкм), відсутністю мікрогеморагій та збереженою морфологічною структурою капілярів. Активний патерн визначався помірним зменшенням щільності капілярів ($3-7$ капілярів/мм²), наявністю мегакапілярів, мікрогеморагій та збереженою структурою капілярного русла. Пізній патерн характеризувався значним зниженням щільності капілярів (≤ 3 капілярів/мм²), відсутністю мікрогеморагій та вираженими морфологічними змінами капілярного русла. Втрату капілярів оцінювали як щільність <7 капілярів/мм². Оцінювали наявність дигітальних виразок на момент огляду та в анамнезі.

Аналізували дані ехокардіографії, виконаної на апараті EDAN Acclarix LX8 (EDAN Instruments, Китай), з визначенням фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), систолічний тиск легеневої артерії (СТЛА), швидкість регургітації на трикуспідальному клапані, співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення (Е/А), відношення базальних розмірів правого шлуночка до лівого шлуночка та систолічний рух кільця трикуспідального клапана (TAPSE). Функціональну спроможність пацієнтів оцінювали за допомогою 6-хвилинного тесту ходьби (Т6ХХ), який дозволяє визначити толерантність до фізичного навантаження та субмаксимальну витривалість, зокрема у пацієнтів із легеневою гіпертензією та/або ІЗЛ.

Для діагностики ІЗЛ проводили мультиспіральну комп'ютерну томографію органів грудної клітки (МСКТ ОГК) на Toshiba Aquilion Prime 160 (Canon Medical Systems, Японія), з визначенням патерну НСПП та ЗПП. Оцінку функції легень проводили за результатами спірометрії, зокрема ФЖЄЛ та визначенням DLCO. Наявність рефлюкс-езофагіту підтверджували клінічно на основі скарг та/або за результатами ендоскопії. Оцінювали наявність специфічних аутоантитіл, таких як анти-Scl-70 і АСА за допомогою імуоферментного аналізу (ELISA), а також маркерів запалення, до яких належали С-реактивний білок і ШОЕ.

Для статистичного аналізу визначали розподіл даних на нормальність за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Категоріальні змінні представляли у вигляді частоти та частки, а неперервні — як середнє значення зі стандартним відхиленням залежно від їх розподілу. Для порівняння між групами використовували точний тест Фішера для категоріальних змінних та критерій Манна–Уїтні для неперервних. Різницю показників вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням статистичного пакету Jamovi 2.3.28.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед 41 проаналізованих більшість становили жінки, середній вік пацієнтів становив $56,2 \pm 12,4$ років, а тривалість захворювання починаючи з перших проявів не пов'язаних з синдромом Рейно – $8,9 \pm 6,4$ років. У більшості пацієнтів діагностовано дифузну форму ССД, середній бал за модифікованою шкалою Роднана (mRSS) становив $20,2 \pm 8,9$.

Залежно від наявності ІЗЛ пацієнти були поділені на дві групи: з ІЗЛ (63,4%) та без ІЗЛ (36,6%). У всіх випадках ІЗЛ виявлено НСПП, у частини хворих поєднано з ознаками ЗПП. Пацієнти з ІЗЛ частіше мали дифузний підтип ССД, вищий ступінь ураження шкіри (mRSS) та позитивність anti-Scl-70. Характеристики груп представлені в табл. 1.

Серед пацієнтів із ІЗЛ, порівняно з пацієнтами без ІЗЛ, були виявлені достовірно нижчі показники ФЖЄЛ, як у відсотковому вираженні, так і в абсолютних значеннях відповідно. Значення DLCO також були нижчими у групі з ІЗЛ, хоча ця різниця не мала статистичної достовірності ($p=0,093$), спостерігалася виражена тенденція до нижчих значень.

Серед ехокардіографічних показників у пацієнтів із ІЗЛ частіше спостерігалася зниження співвідношення Е/А $< 0,8$. Такі результати можуть вказувати на порушення діастолічної функції лівого шлуночка (ДД ЛШ) за релаксаційним типом. Швидкість

Характеристика пацієнтів із ССД залежно від наявності ІЗЛ

Показник	Пацієнти з ІЗЛ (n=26)	Пацієнти без ІЗЛ (n=15)	p
<i>Загальні характеристики</i>			
Вік, роки	54,3±13,1	59,5±10,9	0,267
Стать: жінки, n (%) чоловіки, n (%)	22 (84,6) 4 (15,4)	10 (66,7) 4 (33,3)	0,248
Куріння, n (%)	4 (15,4)	4 (26,7)	0,697
Середня тривалість захворювання, роки	9,15 ± 5,9	8,4 ± 7,3	0,524
Дифузне ураження шкіри, %	96,2	26,7	<0,001
mRSS	22,9±7,8	15,5±8,9	0,007
Scl-70, n (%)	15 (57,7)	3 (20,0)	0,024
ACA, n (%)	0,0	7 (46,7)	<0,001
СРБ (мг/дл)	1,3±2,3	2,3±2,9	0,069

Примітки: Ж-жінки, Ч-чоловіки, Scl-70 – антитіла до топоізомерази-1, ACA – антицентромерні антитіла, mRSS – модифікована шкала Роднана, СРБ – С-реактивний білок. Дані наведено у форматі середнє ± стандартне відхилення (M ± SD) для кількісних показників або у вигляді n (%) – для категоріальних змінних

регургітації на трикуспідальному клапані у групі з ІЗЛ перевищувала діагностичний поріг 2,8 м/с, що може свідчити про наявність підвищеного тиску в легеневій артерії як потенційного наслідку діастолічної дисфункції. Водночас ФВ ЛШ залишалася збереженою, що відповідає типовому профілю діастолічної, а не систолічної серцевої недостатності.

Гастроінтестинальні прояви ССД, зокрема рефлюкс-езофагіт та дисфагія, спостерігалися з подібною частотою в обох групах. Узагальнені результати наведено в таблиці 2.

Капіляроскопію нігтьового ложа було проведено 28 особам, у решти 13 пацієнтів це дослідження не виконано через обмежену

доступність методу на момент перебування їх на стаціонарному лікуванні. У пацієнтів із ІЗЛ достовірно частіше виявлялися дигітальні виразки та втрата капілярів за даними капіляроскопії порівняно з пацієнтами без ІЗЛ. Аналіз патернів мікроциркуляції показав, що серед пацієнтів із ІЗЛ не було жодного випадку раннього склеродермічного патерну, та переважали активний та пізній склеродермічні патерни. Узагальнені результати наведено в таблиці 3.

Таблиця 2

Показники тестів легеневої функції, ехокардіографічного дослідження пацієнтів з ССД залежно від наявності ІЗЛ

Показник	Пацієнти з ІЗЛ (n=26)	Пацієнти без ІЗЛ (n=15)	P
ФЖЕЛ, %	74,9±23,8	96,5±11,6	0,010
ФЖЕЛ, мл	2223,4±757,5	3476,2±1030,5	0,001
DLCO, %	51,3±19,5	72,6±15,7	0,093
E/A <0.8, n (%)	15 (57,7)	3 (20,0)	0,025
ФВ ЛШ, %	63,0±11,9	59,7±3,3	0,024
СТЛА, мм.рт.ст	39,1±15,7	32,4±6,4	0,127
TAPSE, см	1,93±0,33	1,85±0,10	0,710
Відношення базальних розмірів ПШ/ЛШ	1,08±0,59	0,89±0,22	0,338
Швидкість регургітації на ТК, м/с	2,88±0,57	2,43±0,38	0,139
T6XX, м	281,5±64,5	396,7±59,5	<0,001
Рефлюкс-езофагіт, n (%)	18 (69,2)	11 (78,6)	0,715
Дисфагія, n (%)	8 (30,8)	5 (33,3)	1,0

Примітки: ФЖЕЛ – функціональна життєва ємність легень, DLCO – дифузійна здатність по монооксиду вуглецю, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, СТЛА – систолічний тиск легеневої артерії, TAPSE – систолічний рух кільця трикуспідального клапана, ПШ/ЛШ – правий шлуночок/лівий шлуночок, T6XX – тест 6-хвилинної ходьби. Дані наведено у форматі середнє ± стандартне відхилення (M ± SD) для кількісних показників або у вигляді n (%) – для категоріальних змінних

Таблиця 3

Показники відеокапіляроскопії нігтьового ложа у пацієнтів з ССД залежно від наявності ІЗЛ

Показник	Пацієнти з ІЗЛ (n=26)	Пацієнти без ІЗЛ (n=15)	P
Дигітальні виразки, n (%)	18 (69,2)	5 (33,3)	0,049
Втрата капілярів за даними капіляроскопії, n (%)	13 (76,5)	3 (27,3)	0,033
Ранній склеродермічний патерн, n (%)	0	2 (18,2)	–
Активний склеродермічний патерн, n (%)	7 (41,2)	6 (54,5)	–
Пізній склеродермічний патерн, n (%)	10 (58,8)	3 (27,3)	–

Примітка. Дані наведено у вигляді n (%) – для категоріальних змінних

ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження виявлено низку клінічних та лабораторних ознак, що асоціюються з наявністю ССД-ІЗЛ. Отримані результати підтверджують та розширюють існуючі літературні дані.

Зокрема, не виявлено статистично достовірного зв'язку між віком, статтю або тривалістю захворювання та наявністю ІЗЛ, що узгоджується з результатами попередніх досліджень [10, 17]. У нашій вибірці відзначено достовірну асоціацію між ІЗЛ та дифузною формою ССД, вищими показниками mRSS та позитивністю anti-Scl-70, що відповідає вже наявним даним про роль цих чинників як маркерів тяжчого перебігу захворювання та вищого ризику ураження легень [3, 10, 12, 14].

Відомо, що ССД-ІЗЛ має серйозні наслідки для пацієнтів, суттєво впливаючи на якість життя, функціональний статус і виживання. У пацієнтів із ССД-ІЗЛ у нашому аналізі було виявлено достовірне зниження показників ФЖЄЛ у порівнянні з пацієнтами без ІЗЛ, що відображає зменшення об'єму легень та свідчить про порушення вентиляційної функції. DLCO у групі з ІЗЛ також був знижений, однак відмінність не досягла статистичної достовірності, хоча спостерігалася виражена тенденція до нижчих значень. Згідно з аналізом даних, DLCO було визначено не у всіх пацієнтів, що, ймовірно, могло вплинути на результати порівняння. Такі зміни з боку функціональних тестів дихання є характерними для ураження легень при ССД і раніше були описані як важливі маркери ураження альвеоло-капілярної мембрани та зниження еластичності легеневої паренхіми [2, 10].

Зниження DLCO та ФЖЄЛ у пацієнтів із ССД-ІЗЛ не лише відображає ступінь ураження легень, але також асоціюється з несприятливим прогнозом. Зокрема, у проспективному когортному дослідженні, проведеному Volkman et al., було показано, що раннє зниження ФЖЄЛ $\geq 10\%$ протягом першого року спостереження достовірно передбачає підвищений ризик смертності

протягом наступних років [2]. Крім того, результати метааналізу, проведеного Winston et al., підтверджують, що DLCO $< 60\%$ від належного є незалежним фактором ризику прогресування та летальності у пацієнтів із ССД-ІЗЛ [18].

У ході дослідження виявлено, що пацієнти з ССД-ІЗЛ значно частіше мали зниження співвідношення E/A $< 0,8$, що може свідчити про порушення релаксації лівого шлуночка - одну з форм ДД ЛШ I типу згідно з критеріями ASE/EACVI [19]. Отримані дані підтверджують зростаючі докази ролі ДД ЛШ при ССД-ІЗЛ. Як зазначено у дослідженнях Ross et al., саме ранній релаксаційний тип діастолічної дисфункції є найпоширенішим у хворих на ССД та асоціюється з прогресуючим ремоделюванням міокарда, навіть при збереженій ФВ ЛШ [20]. Важливим у контексті наших результатів є також підвищення швидкості регургітації на трикуспідальному клапані у групі з ІЗЛ, що, хоча й не досягло статистичної достовірності, може вказувати на підвищений тиск у легеневій артерії. Це опосередковано підтверджує взаємозв'язок між ДД ЛШ і розвитком легеневої гіпертензії, що було раніше виявлено Hinze et al. як один із предикторів підвищеної смертності в когорті пацієнтів з ССД [21].

Оцінка фізичної витривалості за допомогою 6MWT виявила суттєве зниження дистанції у пацієнтів з ІЗЛ у порівнянні з пацієнтами без ураження легень. Це узгоджується з результатами метааналізу Vandecasteele E. et al., у якому було показано, що пацієнти з ССД-ІЗЛ або легеневою гіпертензією мають достовірно нижчі показники у цьому тесті, що пов'язано з обмеженням кисневого транспорту, м'язовою слабкістю та кардіореспіраторною недостатністю [22]. У нашій вибірці це зниження переносимості навантаження може бути зумовлене комплексним впливом легеневого фіброзу, діастолічної дисфункції та, ймовірно, прихованої легеневої гіпертензії, яка потребує подальшої оцінки.

Важливим аспектом у контексті патогенезу та прогнозування ССД-ІЗЛ є зміни капіляроскопічного патерну. У дослідженні

Velauthapillai A. et al. було проведено аналіз даних із реєстру Європейської групи з клінічних випробувань та досліджень системної склеродермії (EUSTAR) з метою оцінки взаємозв'язку між капіляроскопічними показниками та ризиком розвитку ІЗЛ. Встановлено, що виражена втрата капілярів на нігтьовому ложі є достовірним предиктором формування ССД-ІЗЛ [23].

У дослідженні Rajendran A. et al. здійснено порівняльний аналіз капіляроскопічних змін у пацієнтів із змішаним захворюванням сполучної тканини (ЗЗСТ) та ССД-ІЗЛ. У пацієнтів із ССД-ІЗЛ було зафіксовано достовірно більше зниження щільності капілярів, тоді як у групі ЗЗСТ-ІЗЛ частіше спостерігалися розширені капіляри [24].

У дослідженні Guillén-Del-Castillo A. et al. підтверджено, що зниження щільності капілярів у пацієнтів з ІЗЛ супроводжується активним неоангіогенезом, а пізній капіляроскопічний патерн корелює зі зниженими показниками ФЖЄЛ. Наявність гігантських капілярів асоціювалася з нижчими значеннями DLCO, що свідчить про взаємозв'язок мікросудинної патології з функціональним ураженням легень [25].

Отримані результати не лише підтверджують дані попередніх досліджень, але й мають кілька важливих аспектів, які підсилюють їх клінічну значущість. Насамперед, дослідження базувалося на мультифакторному підході, що поєднав клінічну, серологічну, функціональну, ехокардіографічну та капіляроскопічну оцінку. Такий дизайн дозволив комплексно охарактеризувати пацієнтів із ССД та виявити асоціації між різними клініко-інструментальними проявами захворювання.

Крім того, наше дослідження встановило нові асоціації між мікроангіопатією та ІЗЛ. Зокрема, наявність активних і пізніх склеродермічних капіляроскопічних патернів та втрата капілярів були достовірно пов'язані з ІЗЛ. Це свідчить про потенційну роль капіляроскопії як інструменту стратифікації ризику у пацієнтів із ССД і підкреслює доцільність її регулярного застосування у клінічній практиці.

ВИСНОВКИ

1. При системній склеродермії характерно розвиток ССД-ІЗЛ, яке асоціюється з дифузною формою ССД та більш вираженим ступенем ураження шкіри за шкалою Роднана.
2. Наявність антитіл до топоізомерази-I корелювала з підвищеним ризиком формування ССД-ІЗЛ, тоді як антицентромерні антитіла частіше зустрічалися у пацієнтів без ураження легень.
3. Пацієнти з ССД-ІЗЛ мали достовірно нижчі показники ФЖЄЛ, тенденцію до зниження DLCO, а також зменшення співвідношення $E/A < 0,8$, що може вказувати на початкові прояви діастолічної дисфункції лівого шлуночка.
4. Ураження мікроциркуляторного русла у пацієнтів із ССД-ІЗЛ характеризувалося активними та пізніми капіляроскопічними патернами, зниженням щільності капілярів та більш частою появою дигітальних виразок.
5. Отримані дані підтверджують необхідність ранньої комплексної діагностики, стратифікації ризику та персоналізованого ведення пацієнтів із ССД-ІЗЛ. Подальші дослідження мають бути спрямовані на збільшення вибірки, довготривале проспективне спостереження та вивчення ролі мікроангіопатії у прогресуванні легеневого ураження, що сприятиме розробці нових діагностичних та терапевтичних стратегій.

Обмеження дослідження

Наше дослідження має кілька обмежень, які варто враховувати при інтерпретації результатів. По-перше, вибірка пацієнтів була відносно невеликою ($n=41$) та одноцентровою, що може впливати на узагальнення висновків, хоча навіть за таких умов виявлено достовірні відмінності між групами. По-друге, оцінка діастолічної дисфункції лівого шлуночка ґрунтувалася лише на показнику $E/A < 0,8$, без використання розширених

ехокардіографічних параметрів. Крім того, не включено визначення біомаркерів серцевої недостатності (зокрема NT-proBNP), що могло б доповнити аналіз. По-третє, відсутність довгострокового проспективного спостереження обмежує можливість оцінити динаміку прогресування захворювання та його взаємозв'язок із серцево-судинними проявами.

Подяка. Автори висловлюють вдячність лікарям-ревматологам ревматологічного відділення КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня» м. Києва, які були залучені до клінічного спостереження та лікування пацієнтів із системною склеродермією, включених у аналіз.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання аналізу та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Дослідження проведено в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

REFERENCES

1. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, Chung JH, Danoff SK, George MD, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Screening and Monitoring of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(8):1201–13. doi: 10.1002/art.42860.
2. Volkman ER, Tashkin DP, Sim M, Li N, Goldmuntz E, Keyes-Elstein L, et al. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):122–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213708.
3. Qiu M, Nian X, Pang L, Yu P, Zou S. Prevalence and risk factors of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in East Asia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(12):1449–59. doi: 10.1111/1756-185X.14206.
4. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest.* 2008;134(3):601–5. doi: 10.1378/chest.08-0053.
5. Konopka KE, Myers JL. Interstitial lung disease pathology in systemic sclerosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X211032437. doi: 10.1177/1759720X211032437.
6. Hao Y, Hudson M, Baron M, Carreira P, Stevens W, Rabusa C, et al. Early Mortality in a Multinational Systemic Sclerosis Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):1067–77. doi: 10.1002/art.40027.
7. Zhao W, Wang L, Wang Y, Yuan H, Zhao M, Lian H, et al. Injured Endothelial Cell: A Risk Factor for Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10):8749. doi: 10.3390/ijms24108749.
8. Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2020;55(5):1902026. doi: 10.1183/13993003.02026-2019.
9. De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P, Hoyles R, Hansell DM, Goh NS, et al. Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2013;40(4):435–46. doi: 10.3899/jrheum.120725.
10. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J. Etiology, risk factors, and biomarkers in systemic sclerosis with interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;201(6):650–60. doi: 10.1164/rccm.201903-0563CI.
11. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(2):219–27. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217455.
12. Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, Leslie A, Derrett-Smith EC, Fonseca C, et al. Using Autoantibodies and Cutaneous Subset to Develop Outcome-Based Disease Classification

- in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(3):465–76. doi: 10.1002/art.41153.
13. Al-Sheikh H, Ahmad Z, Johnson SR. Ethnic Variations in Systemic Sclerosis Disease Manifestations, Internal Organ Involvement, and Mortality. *J Rheumatol.* 2019;46(9):1103–8. doi: 10.3899/jrheum.180042.
 14. Joy GM, Arbiv OA, Wong CK, Lok SD, Adlerley NA, Dobosz KM, et al. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2023;32(167):220210. doi: 10.1183/16000617.0210-2022.
 15. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747–55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
 16. Cutolo M, Herrick AL, Distler O, Becker MO, Beltran E, Carpentier P, et al. Nailfold Videocapillaroscopic Features and Other Clinical Risk Factors for Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: A Multicenter, Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(10):2527–39. doi: 10.1002/art.39718.
 17. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, Dunne JV, Hague CJ, Leipsic J, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: A systematic review. *Chest.* 2014;146(2):422–36. doi: 10.1378/chest.13-2626.
 18. Ahmed SS, Johnson SR, Meaney C, Chau C, Marras TK. Lung function and survival in systemic sclerosis interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2014;41(11):2326–8. doi: 10.3899/jrheum.140156.
 19. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Apr;29(4):277–314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
 20. Ross L, Patel S, Stevens W, Burns A, Prior D, La Gerche A, et al. The clinical implications of left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40(10):1986–92. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/irc0ih.
 21. Hinze AM, Perin J, Woods A, Hummers LK, Wigley FM, Mukherjee M, et al. Diastolic Dysfunction in Systemic Sclerosis: Risk Factors and Impact on Mortality. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(5):849–59. doi: 10.1002/art.42054.
 22. Vandecasteele E, De Pauw M, De Keyser F, Decuman S, Deschepper E, Piette Y, et al. Six-minute walk test in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;212:265–73. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.084.
 23. Velauthapillai A, de Vries-Bouwstra JK, Henes J, Czirjak L, Dagna L, Riemekasten G, et al. Longitudinal association between nailfold capillaroscopy and incident interstitial lung disease: A EUSTAR database analysis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2025;23971983241307692. doi: 10.1177/23971983241307692.
 24. Rajendran A, Maikap D, Padhan P, Misra R, Singh P. A comparison of nailfold video capillaroscopy findings in mixed connective tissue disease interstitial lung disease vs systemic sclerosis interstitial lung disease: A single-centre study. *Mediterr J Rheumatol.* 2024;35(2):263–71. doi: 10.31138/mjr.260423.cnv.
 25. Guillén-Del-Castillo A, Simeón-Aznar CP, Callejas-Moraga EL, Tolosa-Vilella C, Alonso-Vila S, Fonollosa-Pla V, et al. Quantitative videocapillaroscopy correlates with functional respiratory parameters. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):281. doi: 10.1186/s13075-018-1775-9.

INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS: ASSESSMENT OF POTENTIAL RISK FACTORS AND ASSOCIATION WITH CLINICAL AND INSTRUMENTAL MANIFESTATIONS

^{1,2}Dzhus M.B., ¹Karasevska T.A., ²Ivashkivskiy O.I., ²Potomka R.A.,
²Novitska G.L., ¹Mulik K.S.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²St. Michael's Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Background. Interstitial lung disease (ILD) is one of the most frequent and life-threatening manifestations of systemic sclerosis (SSc), significantly worsening the prognosis and quality of life of patients. Identification of risk factors for its development, particularly serological and microcirculatory alterations, is crucial for optimizing patient management and preventing progression of pulmonary fibrosis.

Aim: to identify potential risk factors for ILD development in patients with SSc and to evaluate its association with clinical, laboratory, and instrumental features of the disease.

Materials and methods. Data from 41 patients with SSc were analyzed. Depending on the presence of ILD according to multislice computed tomography (MSCT) of the chest, patients were divided into two groups. The assessment included forced vital capacity (FVC), diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), nailfold videocapillaroscopy, echocardiography, serological profile, and the degree of skin involvement evaluated using the modified Rodnan skin score (mRSS). Statistical analysis was performed using Jamovi 2.3.28.0.

Results. ILD was significantly associated with the diffuse form of SSc (96.2% vs. 26.7%; $p < 0.001$), higher mRSS values (22.9 vs. 15.5; $p = 0.007$), anti-Scl-70 positivity (57.7% vs. 19.2%; $p = 0.024$), lower FVC (74.9% vs. 96.5%; $p = 0.010$), and a reduced E/A ratio < 0.8 , indicating early signs of left ventricular diastolic dysfunction (57.7% vs. 20.0%; $p = 0.025$). Patients with ILD more frequently demonstrated active and late capillaroscopic patterns (41.2% and 58.8%, respectively), accompanied by decreased capillary density (76.5% vs. 27.3%; $p = 0.033$). In addition, digital ulcers were observed more often in this group (69.2% vs. 33.3%; $p = 0.049$).

Conclusion. The presence of ILD in SSc is significantly associated with several unfavorable clinical and instrumental features, including the diffuse disease subtype, more severe skin fibrosis, reduced FVC and DLCO, decreased E/A ratio < 0.8 as a potential marker of diastolic dysfunction, as well as active/late capillaroscopic patterns and higher prevalence of digital ulcers. These findings emphasize the importance of early comprehensive diagnostics, risk stratification, and a personalized approach to the management of patients with SSc.

Key words: systemic sclerosis, interstitial lung disease, nailfold capillaroscopy, diffuse cutaneous systemic sclerosis, microcirculation.