

# Значение компьютерной томографии высокого разрешения в оценке эффективности ритуксимаба у пациентов с интерстициальным поражением легких при системной склеродермии

Конева О.А., Десинова О.В., Ананьева Л.П., Ковалева Н.В.

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

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

**Контакты:** Ольга Александровна Конева; alloy75@yandex.ru

**Contact:** Olga Koneva; alloy75@yandex.ru

Поступила 07.02.18

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК) является золотым стандартом для подтверждения интерстициальных изменений в легких, однако роль данного метода для оценки эффективности терапии при системной склеродермии (ССД) до конца не определена.

**Цель** исследования – оценить динамику изменений легких по данным МСКТ ОГК и показателей функциональных легочных тестов (ФЛТ) у больных ССД с интерстициальным поражением легких (ИПЛ) на фоне активной терапии.

**Материал и методы.** В исследование включено 42 пациента с достоверным диагнозом ССД, имевших признаки ИПЛ по данным МСКТ ОГК. Средний возраст пациентов составил  $48 \pm 2$  года; соотношение мужчин и женщин – 1:6, пациентов с диффузной и лимитированной формой болезни – 1,5:1 (25 и 17); средняя длительность ССД составляла  $6,6 \pm 5,9$  года. У всех пациентов на момент включения в исследование и в среднем через  $29 \pm 15,3$  мес (от 9 до 70 мес) в динамике на фоне терапии исследовались форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), диффузионная способность легких (ДСЛ) и выполнялась МСКТ ОГК. Клинически значимым считалось изменение показателей ФЛТ на 10% и более. За период наблюдения пациенты получали терапию ритуксимабом (РТМ) в средней суммарной дозе  $2,5 \pm 1,3$  г (от 500 мг до 5 г) в сочетании с глюкокортикоидами в средней дозе  $11,7 \pm 3,9$  мг в пересчете на преднизолон; 10 (24%) пациентов также получали иммуносупрессанты.

Анализ МСКТ ОГК проводился на 5 уровнях. На каждом уровне по 4-балльной системе (0–3 балла) оценивались выраженность изменений по типу «матового стекла», «медовых сот», ретикулярных изменений. Отдельно оценивалась динамика этих параметров и показателей ФЛТ у пациентов с поражением до 20% (группа А; 31%, n=13) и больше 20% (группа В, 69%, n=29) легочной ткани.

**Результаты и обсуждение.** Полуколичественная оценка изменений по данным МСКТ ОГК у больных ССД с ИПЛ не выявила какой-либо динамики их общего счета. По субъективной оценке рентгенолога, положительная динамика при МСКТ отмечена у 8 (19%), отрицательная – у 11 (26%), не было динамики у 23 (55%) пациентов. Нарастание ФЖЕЛ на 10% и более выявлено у 16 (38%), снижение – у 3 (7%) пациентов. Положительная динамика ДСЛ выявлена у 5 (12%) пациентов, отрицательная – у 1 (2,4%). В среднем по группе наблюдались достоверное нарастание ФЖЕЛ с  $73,2 \pm 18,8$  до  $82 \pm 21,8\%$  ( $p=0,000031$ ) и стабилизация ДСЛ. Ни у одного из пациентов с положительной МСКТ-динамикой не отмечено ухудшения ФЖЕЛ. На фоне терапии в группе А положительная динамика при МСКТ выявлена в 5 (38%), а в группе В – в 3 (10%) случаях ( $p=0,08$ ), отрицательная динамика в группе А не отмечена ни в одном случае, в группе В – наблюдалась у 11 (38%) пациентов. ФЖЕЛ клинически значимо увеличилась в группе А у 6 (46%) пациентов, в группе В – у 10 (34%), снизилась – у 1 (8%) и 2 (7%) соответственно. ФЖЕЛ была достоверно выше в группе А по сравнению с группой В как на момент включения в исследование ( $88,8 \pm 18,6$  и  $65,4 \pm 14,5\%$ ,  $p=0,0002$ ), так и в отдаленном периоде ( $103,3 \pm 15,9$  и  $74,1 \pm 18,5\%$ ,  $p=0,0009$ ), при этом на фоне терапии она статистически значимо увеличилась в обеих группах ( $p=0,016$  и  $p=0,0014$  соответственно). Медиана прироста ФЖЕЛ в группе А составила  $10,2$  [4,7; 21,9] %, в группе В –  $5,9$  [2,75; 14,7] % ( $p>0,05$ ). Средний счет «матового стекла» в группе А по сравнению с группой В был достоверно ниже как на момент включения в исследование ( $2,9 \pm 2,3$  и  $6,6 \pm 2,7$ ;  $p=0,01$ ), так и в отдаленном периоде ( $1,6 \pm 1,4$  и  $6,4 \pm 3,0$  соответственно,  $p=0,000006$ ) и имел тенденцию к уменьшению на фоне терапии. Аналогичная закономерность наблюдалась и при оценке ретикулярных изменений ( $4,3 \pm 2,7$  и  $8,7 \pm 3,2$ ,  $p=0,001$ ;  $3,1 \pm 2,5$  и  $8,8 \pm 2,0$  соответственно,  $p=0,00000$ ). У больных группы В достоверно увеличился счет «медовых сот» ( $p=0,047$ ).

**Заключение.** Полуколичественная оценка структурных изменений по данным МСКТ ОГК у больных ССД с ИПЛ не выявила какой-либо динамики их общего счета за достаточно продолжительный период наблюдения. В то же время в группе больных с распространенностью ИПЛ <20% достоверно снижались счет «матового стекла», а у больных при поражении >20% легочной ткани достоверно нарастал счет «медовых сот». В целом по группе на фоне активной терапии происходило нарастание ФЖЕЛ и стабилизация ДСЛ, а медиана их прироста была выше при распространенности ИПЛ <20%. Эти данные позволяют рассматривать исходную площадь легочного поражения в качестве потенциального предиктора ответа на терапию у больных ССД с ИПЛ.

**Ключевые слова:** системная склеродермия; интерстициальное поражение легких; мультиспиральная компьютерная томография; функциональные легочные тесты.

**Для ссылки:** Конева ОА, Десинова ОВ, Ананьева ЛП, Ковалева НВ. Значение компьютерной томографии высокого разрешения в оценке эффективности ритуксимаба у пациентов с интерстициальным поражением легких при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):591–599.

## THE IMPORTANCE OF HIGH-RESOLUTION COMPUTED TOMOGRAPHY IN EVALUATING THE EFFICACY OF RITUXIMAB IN PATIENTS WITH INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Koneva O.A., Desinova O.V., Ananyeva L.P., Kovaleva N.V.

Multi-slice spiral computed tomography (MSCT) of the chest is the gold standard for confirming interstitial changes in the lung; but the role of this technique in evaluating the efficiency of therapy for systemic sclerosis (SSc) has not been fully defined.

**Objective:** to assess the time course of changes in the lung according to chest MSCT findings and pulmonary function test (PFT) results in SSc patients and interstitial lung disease (ILD) during of active treatment.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 42 patients with a reliable diagnosis of SSc who had signs of ILD, confirmed by chest MSCT. The patients' mean age was  $48 \pm 2$  years; the male-to-female ratio was 1:6; that of diffuse-to-localized SSc patients was 1.5:1 (25 and 17); the mean duration of SSc was  $6.6 \pm 5.9$  years. Over time during therapy, forced lung capacity (FVC) and lung diffusing capacity (LDC) were studied and chest MSCT was performed in all the patients at the time of inclusion in the study and after an average of  $29 \pm 15.3$  months (9 to 70 months). A 10% or more change in PFT results was considered to be of clinical significance. During the follow-up period, the patients were treated with rituximab (RTM) at a mean total dose of  $2.5 \pm 1.3$  g (500 mg to 5 g) in combination with glucocorticoids at a mean dose of  $11.7 \pm 3.9$  mg calculated with reference to prednisolone; 10 (24%) patients also received immunosuppressants.

Chest MSCT data were analyzed at 5 levels. The magnitude of changes following the pattern seen in frosted glass, honeycomb, and reticular alterations was estimated using a 4-point (0–3 points) scale at each level. The time course of changes in these parameters and PFT results was separately assessed in patients with less and more than 20% of lung tissue injury in Group A ( $n=13$  (31%) and in Group B ( $n=29$  (69%).

**Results and discussion.** Semiquantitative assessment of changes as evidenced by chest MSCT in SSc patients with ILD did not reveal any changes in their total scores. According to a radiologist's subjective assessment, there were positive and negative MSCT changes in 8 (19%) and 11 (26%) patients, respectively; the changes were present in 23 (55%) patients. A 10% and more increase in FVC was observed in 16 (38%) patients; its decrease was seen in 3 (7%). Positive and negative LDC changes were found in 5 (12%) and 1 (2.4%) patients, respectively. On average, the group showed a significant FVC increase from  $73.2 \pm 18.8$  to  $82 \pm 21.8\%$  ( $p=0.000031$ ) and LDC stabilization. None of the patients with positive MSCT changes exhibited FVC deterioration. During therapy, Groups A and B had positive MSCT changes in 5 (38%) and 3 (10%) cases, respectively ( $p=0.08$ ); no negative changes were noted in Group A while Group B had negative changes in 11 (38%) cases. FVC increased clinically significantly in 6 (46%) patients in Group A and in 10 (34%) in Group B; this decreased in 1 (8%) and 2 (7%) patients, respectively. FVC was significantly higher in Group A than that in Group B both at the time of study inclusion ( $88.8 \pm 18.6$  and  $65.4 \pm 14.5\%$ , respectively;  $p=0.0002$ ) and in the long-term period ( $103.3 \pm 15.9$  and  $74.1 \pm 18.5\%$ ;  $p=0.0009$ ), while during therapy this increased statistically significantly in both groups ( $p=0.016$  and  $p=0.0014$ , respectively). In Groups A and B, the median FVC increments were 10.2 (4.7; 21.9)% and 5.9 (2.75; 14.7)% , respectively ( $p>0.05$ ). The mean frosted glass score was significantly lower in Group A than that in Group B both at the time of study inclusion ( $2.9 \pm 2.3$  and  $6.6 \pm 2.7$ ;  $p=0.01$ ) and in the long-term period ( $1.6 \pm 1.4$  and  $6.4 \pm 3.0$ , respectively;  $p=0.000006$ ) and this tended to decrease during therapy. A similar pattern was observed with reticular alterations ( $4.3 \pm 2.7$  and  $8.7 \pm 3.2$  ( $p=0.001$ ) and  $3.1 \pm 2.5$  and  $8.8 \pm 2.0$  ( $p<0.00001$ ), respectively). In Group B, honeycomb scores significantly increased ( $p=0.047$ ).

**Conclusion.** Semiquantitative assessment of structural changes by chest MSCT in SSc patients and ILD did not reveal any changes in their total scores for a sufficiently long follow-up period. At the same time, the frosted glass scores significantly decreased in patients with an ILD area of  $<20\%$ , and the honeycomb scores significantly increased in those with  $>20\%$  of lung tissue injury. During active therapy, the entire group displayed an increase in FVC, as well as LDC stabilization, and their median increments were higher in the patients with an ILD area of  $<20\%$ . These findings allow the baseline pulmonary injury area to be considered as a potential predictor for a response to therapy in SSc patients with ILD.

**Keywords:** systemic sclerosis; interstitial lung disease; multi-slice spiral computed tomography; pulmonary function tests.

**For reference:** Koneva OA, Desinova OV, Ananyeva LP, Kovaleva NV. The importance of high-resolution computed tomography in evaluating the efficacy of rituximab in patients with interstitial lung disease in systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):591-599 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-591-599

Системная склеродермия (ССД) – системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся развитием васкулопатии сосудов мелкого и среднего калибра, аутоиммунными нарушениями, генерализованным прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов, ведущим к их функциональной недостаточности [1]. Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) – частое проявление ССД, служащее одной из основных причин смерти при данной нозологии [2–4].

Для оценки легочного поражения при ССД традиционно применяются функциональные легочные тесты (ФЛТ), включая бодиплетизмографию, спирометрию и исследование диффузионной способности легких (ДСЛ), а также компьютерная томография (КТ). При бодиплетизмографии и спирометрии измеряются статические и динамические объемы, среди которых наибольшее прогностическое значение имеет форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) [5, 6]. Исследование ДСЛ необходимо как для диагностики легочного поражения, так и для динамического наблюдения. Снижение ФЖЕЛ и ДСЛ ниже 70% от нормы многими авторами рассматривается в качестве предиктора тяжелого легочного фиброза [7–9]. В то же время снижение ДСЛ при ССД может быть обусловлено не только ИПЛ, но и пато-

логией микроциркуляторного русла легких. Оно является предиктором развития легочной артериальной гипертензии и может с ней ассоциироваться. К снижению ФЖЕЛ также может приводить множество причин, включая мышечное поражение. Таким образом, для адекватной диагностики и динамической оценки ИПЛ при ССД необходим комплексный подход с применением функциональных и рентгенологических методов исследования. Поскольку КТ позволяет обнаружить только структурные изменения легких, более перспективным может оказаться ее использование в сочетании с ФЛТ для получения более полного представления об изменениях в легких у пациентов с ССД.

В настоящее время «золотым стандартом» для выявления интерстициальных изменений в легких при ССД остается компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) [10, 11]. Данный диагностический метод значительно более чувствителен по сравнению с традиционно применяемой рентгенографией ОГК, особенно для выявления болезни на ранних стадиях при наличии слабо выраженных интерстициальных изменений [12, 13]. Наиболее характерными признаками, выявляемыми при КТВР у больных ССД с ранней стадией ИПЛ, являются изменения по типу «ма-

тового стекла» и ретикулярные изменения, обусловленные развитием фиброза междолькового, внутридолькового и центрилобулярного интерстиция, локализующиеся преимущественно в нижних отделах легких [14–16]. При прогрессировании заболевания изменения по типу «матового стекла» могут замещаться грубым фиброзом, приводящим к образованию тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов и кистозной перестройке легочной ткани с формированием «сотового легкого» [17]. В продвинутой стадии заболевания увеличивается площадь интерстициальных изменений, которые могут захватывать средние и верхние отделы легких, приводя к тотальному легочному поражению.

В течение последних 20 лет разрабатываются различные подходы к оценке динамики ИПЛ по данным КТВР у пациентов с ССД, в том числе с применением визуальных сравнительных, полуколичественных и количественных шкал, которые имеют как положительные, так и отрицательные стороны [18]. Применяя такую оценку, можно получить представление о тяжести легочного поражения и сравнить выраженность изменений у разных пациентов. Однако существующие методики довольно сложны и трудоемки. Они имеют низкий уровень внутри- и межоператорской воспроизводимости даже между экспертами-радиологами [19–21]. На сегодняшний день в клинической практике визуальные сравнительные шкалы применяются редко, а результаты их применения в клинических исследованиях для динамической оценки ИПЛ у пациентов ССД противоречивы [22, 23].

«Идеальная» шкала должна отражать распространенность, характер и прогрессирование интерстициальных изменений (фиброз, воспаление), позволяя при этом оценивать эффективность терапии. В то же время она должна быть простой в применении и обладать высокой межоператорской воспроизводимостью. В настоящее время чаще других используются три различных полуколичественных шкалы для оценки легочного фиброза [24–26]. Однако две из них, хотя и применяются при ССД, были валидированы на когортах пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, который существенно отличается от ИПЛ при ССД, протекающего более доброкачественно. Быстро прогрессирующее течение ИПЛ с ранним развитием функциональной недостаточности описано не более чем у 10–15% пациентов с ССД [27]. В остальных случаях скорость прогрессирования фиброзных изменений при ССД незначительна, в связи с чем оценить динамику структурных изменений за короткий промежуток времени затруднительно. Несмотря на то что полуколичественная шкала J.H. Warrick и соавт. [26] изначально разрабатывалась для пациентов с ССД, ее клиническое значение также остается не до конца ясным. В исследовании M. Zompatori и соавт. [28] она не позволила выделить пациентов с высоким риском прогрессирования легочного поражения.

В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой также проведено исследование, целью которого было сравнение трех вышеуказанных полуколичественных шкал оценки выраженности интерстициальных изменений в легких у больных ССД и динамики их значений через 1 год [29]. В анализ включено 12 больных с динамическими изменениями в легких, не вызывавшими сомнений: 6 – с улучшением и 6 – с ухудшением. В данной работе показано, что надежность изученных суммарных индексов

в определении прогрессирования пневмофиброза на протяжении 1 года у больных ССД с ИПЛ оказалась низкой. Изученные методы определения выраженности ИПЛ имели существенные ограничения в связи с возможностью значительной межоператорской ошибки. Таким образом, остается актуальным выбор метода, позволяющего объективно оценить динамику ИПЛ у больных ССД.

Достаточно удобный и быстрый способ оценки распространенности легочного поражения был предложен N.S. Goh и соавт. [30]. Он позволяет выделить распространенный (extensive disease; >20%) и ограниченный (limited disease; <20%) варианты легочного поражения. Оказалось, что выделение указанных вариантов имеет прогностическое значение. Авторы продемонстрировали, что выживаемость пациентов с ИПЛ >20% на момент первого обследования достоверно ниже, чем при менее распространенном легочном поражении. Наличие распространенного ИПЛ на момент первого обследования ассоциируется с 3-кратным повышением риска ухудшения и у пациентов с ССД [31]. В связи с этим представляет интерес анализ функциональных и структурных изменений в динамике у пациентов с разной распространенностью легочного процесса.

В упомянутом выше исследовании N.S. Goh и соавт. [30] помимо подсчета общей распространенности легочного поражения использовалась полуколичественная шкала, позволяющая оценить распространенность отдельных признаков ИПЛ, а именно: «матового стекла», ретикулярных изменений и «сотового легкого». С нашей точки зрения, использованный авторами подход может позволить не только более адекватно оценить динамику структурных изменений легких, но и проанализировать вклад каждого из указанных признаков в развитие функциональных нарушений.

**Цель исследования** – оценить динамику легочных изменений по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОГК и показателей ФЛТ у больных ССД с ИПЛ на фоне активной терапии.

#### Материал и методы

В исследование включено 42 пациента с достоверным диагнозом ССД по критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2013 г. [32] и наличием ИПЛ, подтвержденного данными МСКТ. Средний возраст пациентов составил  $48,0 \pm 2,0$  года; соотношение мужчин и женщин – 1:6, числа больных с диффузной и лимитированной формой болезни – 1,5:1 (25 и 17). Длительность ССД на момент включения в исследование (от появления первых симптомов болезни, не считая феномена Рейно, – «первого не-Рейно синдрома») составляла в среднем  $6,6 \pm 5,9$  года, длительность проспективного наблюдения –  $29 \pm 15,3$  мес. Всем пациентам при включении в исследование и на момент последнего осмотра выполнялась МСКТ ОГК, а также исследовались ФЖЕЛ и ДСЛ. За период наблюдения пациенты получали комплексную терапию глюкокортикоидами в средней суточной дозе  $11,7 \pm 3,9$  мг (в пересчете на преднизолон), а также ритуксимабом (РТМ) в средней суммарной дозе  $2,5 \pm 1,3$  г (от 500 мг до 5 г). Десять (24%) пациентов одновременно получали иммуносупрессанты (5 – циклофосфамид, 5 – микофенолата мофетил). Оценка эффективности тера-

пии проведена врачом при последнем осмотре по следующей градации: нет эффекта, удовлетворительный эффект, хороший эффект, отличный эффект.

МСКТ выполнялась на мультиспиральном компьютерном томографе GE LightSpeed Pro 32, с толщиной среза 5 мм, реконструкцией изображения 1,25 мм. Экспертная оценка парных сканограмм проведена врачом-рентгенологом (Н.В. Ковалева).

Анализ парных изображений МСКТ ОГК проводился с использованием полуколичественного метода N.S. Goh и соавт. [30], который применялся и в других исследованиях [33]. Оценка проводилась на 5 уровнях: выход крупных сосудов, бифуркация трахеи, слияние легочных вен, середина расстояния между 3-м и 5-м уровнями, сразу над правым куполом диафрагмы. На каждом уровне по 4-балльной системе (0–3 балла) оценивали выраженность рентгенологических признаков: «матового стекла», ретикулярных изменений и изменений по типу сотового легкого («медовых сот»). Посредством суммации баллов на каждом уровне был получен счет «матового стекла», ретикулярных изменений и «медовых сот» (максимум по 15 баллов справа и слева). Общий КТ-счет был получен в результате суммации баллов по трем указанным выше признакам (максимум 90).

Кроме того, после изучения и анализа реконструкции изображений рентгенологом давалось субъективное заключение по общей картине изменений следующим образом: «улучшение», «ухудшение» и «состояние без существенных изменений».

Для определения общей распространенности ИПЛ суммировались соответствующие показатели (с точностью до 5%) на каждом из пяти указанных уровней справа и слева и выводилось среднее значение. В зависимости от полученного результата больные были разделены на две группы [30]. В первой (А) распространенность изменений не превышала 20% (n=13), во второй (В) она была >20% (n=29).

Исследование функции внешнего дыхания осуществлялось на аппарате MasterScreen PFT (VIASYS Healthcare GmbH, Германия). ДСЛ измерялась методом одиночного вдоха. Параметры ФЛТ были выражены как процент от должного значения для данного пола, возраста и роста пациента. Клинически значимыми считались изменения исходных показателей ФЖЕЛ и ДСЛ на 10% и более [34–36]. Активность ССД определялась по индексу активности [37], заболевание считалось активным при индексе  $\geq 3$  баллов. Иммунологическое исследование: антинуклеарный фактор (АНФ) определялся методом непрямой иммунофлюоресценции на НЕР-2 (норма

<1/160), ССД-специфические аутоантитела (антитела к топоизомеразе 1, норма 0–25 ЕД/мл; антицентромерные антитела, норма 0–10 ЕД/мл) – иммуноферментным методом, С-реактивный белок (СРБ) – с помощью нефелометрии (норма 0–5 мг/л).

**Статистика.** Результаты исследования обрабатывались с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft, США). Для анализа достоверности различий параметрических показателей при нормальном распределении изучаемого параметра использовался t-критерий Стьюдента, при распределении изучаемого параметра, отличном от нормального, – U-критерий Манна–Уитни. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

**Характеристика пациентов на момент включения в исследование.** У всех пациентов имелась высокая иммунологическая активность, все были позитивны по АНФ. Особенностью группы была высокая частота позитивности по анти топоизомеразным антителам (81%). Их концентрация составила в среднем  $167 \pm 60$  ед/мл (при верхней границе нормы 25 ед/мл). Лабораторные показатели воспалительной активности были умеренно повышены: медиана СРБ – 9 [2,5; 5,9] мг/мл, среднее значение СОЭ (по Панченкову) –  $22 \pm 15$  мм/ч. Согласно индексу активности, у 8 (43%) пациентов заболевание расценивалось как активное. Легочное поражение занимало ведущее место в клинической картине ССД. У большинства пациентов (69%) ИПЛ носило распространенный характер и захватывало >20%. Общий счет интерстициальных изменений в среднем по группе составил  $14,4 \pm 7,8$  балла (табл. 1). ФЖЕЛ была снижена умеренно в отличие от ДСЛ, дефицит которой практически достигал тяжелой степени ( $42,6 \pm 15,7\%$ ). Распространенность интерстициальных изменений по данным МСКТ обратно коррелировала как с ФЖЕЛ ( $r = -0,569$ ;  $p < 0,05$ ), так и с ДСЛ ( $r = -0,5$ ;  $p < 0,05$ ), что может быть обусловлено снижением легочной функции при нарастании фиброзных изменений в паренхиме легких.

На момент включения в исследование по данным МСКТ у всех пациентов имелись основные признаки ИПЛ в разных сочетаниях. Чаще всего выявлялись ретикулярные изменения, несколько реже встречались изменения по типу «матового стекла». Выраженность изменений по типу сотового легкого в среднем по группе была незначительной (счет «медовых сот» –  $1,9 \pm 2,0$  балла), свидетельствуя о том, что необратимые фиброзные изменения со структурной перестройкой легочной ткани занимали скромное место в общей картине поражения (см. табл. 1).

Таблица 1 Динамика изменений по данным МСКТ и показателей ФЛТ на фоне терапии,  $M \pm \sigma$

| Параметры                   | Вся группа (n=42) |                    |        | Группа А (n=13) |                    |       | Группа В (n=29) |                    |       |
|-----------------------------|-------------------|--------------------|--------|-----------------|--------------------|-------|-----------------|--------------------|-------|
|                             | исходно           | в конце наблюдения | p      | исходно         | в конце наблюдения | p     | исходно         | в конце наблюдения | p     |
| Общий счет                  | 14,4±7,8          | 14,1±8,1           | 0,7    | 7,3±4,5         | 4,7±3,5            | 0,03  | 19±7            | 18,8±6,2           | 0,56  |
| Счет «матового стекла»      | 5,1±3,3           | 4,95±3,3           | 0,6    | 2,9±2,3         | 1,6±1,4            | 0,04  | 6,6±2,7         | 6,4±3,0            | >0,05 |
| Счет ретикулярных изменений | 7,4±3,7           | 7,0±3,4            | 0,4    | 4,3±2,7         | 3,1±2,5            | 0,07  | 8,7±3,2         | 8,8±2,0            | >0,05 |
| Счет «медовых сот»          | 2,0±1,9           | 2,3±2,1            | 0,048  |                 |                    |       | 2,7±1,96        | 3±2,2              | 0,047 |
| ФЖЕЛ, % от должных значений | 73,2±18,8         | 82,0±21,8          | 0,0003 | 88,8±18,6       | 103,3±15,9         | 0,016 | 65,4±14,5       | 74,1±18,5          | 0,001 |
| ДСЛ, % от должных значений  | 42,6±15,7         | 44,7±14,6          | 0,2    | 58,4±16,4       | 59,3±15,2          | 0,8   | 36,3±10,1       | 38,9±9,7           | 0,12  |



Общий счет структурных изменений за время наблюдения не изменился. При анализе отдельных рентгенологических признаков отмечено достоверное, но весьма незначительное увеличение счета «медовых сот» ( $p=0,048$ ). Таким образом, в целом существенного «количественного» нарастания фиброзирующего процесса в легких за период наблюдения не произошло. По субъективной оценке рентгенолога, общая положительная динамика выявлена у 8 (19%), отрицательная – у 11 (26%) и отсутствие какой-либо динамики – у 23 (55%) пациентов, т. е. у 81% больных прогрессирования заболевания не было.

При сопоставлении изменений по данным МСКТ с динамикой ФЛТ в целом по группе отмечены достоверное нарастание ФЖЕЛ ( $p=0,00031$ ) и стабилизация ДСЛ, что подтверждает улучшение легочной функции после лечения на фоне в целом стабильной картины фиброза легких. У 16 (38%) больных показатели ФЖЕЛ клинически значимо выросли, у 3 (7%) – снизились. Положительная динамика ДСЛ выявлялась значительно реже – у 5 (12%) пациентов, отрицательная – у 1 (2,4%). Ни у одного из пациентов с положительной динамикой по МСКТ не отмечено ухудшения показателей ФЖЕЛ. Среди пациентов с отрицательной динамикой структурных изменений в двух случаях отмечалось клинически значимое снижение, в четырех – клинически значимое нарастание ФЖЕЛ, в остальных – динамика ФЖЕЛ отсутствовала. ДСЛ значимо не менялась у пациентов как с положительной, так и с отрицательной динамикой по данным МСКТ.

Для оценки клинического значения различных рентгенологических признаков был проведен корреляционный анализ общего счета каждого из них с данными ФЛТ (табл. 2).

Как видно из табл. 2, и ФЖЕЛ, и ДСЛ обратно коррелировали с общим счетом каждого из анализируемых МСКТ-признаков. При этом сила корреляционной связи была приблизительно одинаковой для «матового стекла», ретикулярных изменений и изменений по типу «медовых сот». Полученные данные свидетельствуют о том, что на выраженность функциональных нарушений в большей степени влияет не вариант интерстициальных изменений, а их распространенность.

Согласно общей оценке эффективности терапии врачом, эффект отсутствовал только в двух случаях (4,8%). Удовлетворительный эффект отмечен у 14 (33,3%), хороший – у 12 (28,6%), отличный – у 14 (33,3%) пациентов. Совпадение общей оценки эффективности терапии врачом с динамикой ФЖЕЛ выявлено в 28 случаях (66,7%). Только у двух пациентов (4,8%) с клинически значимым снижением показателей ФЖЕЛ в целом эффект терапии оценивался врачом как положительный. У 12 (28,6%) пациентов с положительной оценкой результатов терапии врачом динамика ФЖЕЛ отсутствовала. В то же время общая оценка эффективности терапии врачом совпадала с динамикой структурных изменений легких только в 10 случаях (24%). У 9 (21%) из 11 пациентов с отрицательной динамикой по данным МСКТ врачами отмечено наличие эффекта на фоне терапии. При отсутствии КТ-динамики врачи по-разному оценивали эффективность лечения.

**Динамика структурных изменений и показателей функциональных легочных тестов на фоне терапии в группах с различной распространенностью ИПЛ.** Частота выявления признака «матовое стекло» и ретикулярных изменений в группах больных с разной распространенностью ИПЛ практически не различалась. В группе с поражением >20% легочной ткани изменения по типу «сотового легкого» обнаруживались у большинства пациентов, в то время как у пациентов с менее распространенным легочным поражением – только в одном случае (табл. 3). Следует отметить, что в группе В длительность болезни была в среднем на 3 года больше по сравнению с группой А ( $7,8\pm 6,3$  и  $4,1\pm 3,8$  года соответственно;  $p=0,06$ ). В отличие от признака «матовое стекло» и ретикулярных изменений, счет «медовых сот» достоверно коррелировал с длительностью болезни ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ). В свою очередь, длительность ССД также коррелировала с распространенностью ИПЛ ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ).

Счет «матового стекла» и ретикулярных изменений в группе А по сравнению с группой В был достоверно ниже как на момент включения в исследование, так и в конце наблюдения. В группе А отмечалось достоверное уменьшение счета «матового стекла», в то время как в группе В достоверно увеличился счет «сотового легкого».

На фоне терапии в группе А положительная динамика структурных изменений выявлена у 5 (38%) больных, в группе В – только у 3 (10%;  $p=0,01$ ), при этом отрицательная динамика в группе А не отмечена ни в одном случае, а в группе В наблюдалась у 11 (38%) пациентов. Сходные изменения в группах обнаружены и при оценке функции легких. Так, в группе А ФЖЕЛ клинически значимо увеличилась у 6 (46%) больных, в группе В – у 10 (34%), а снизилась – у 1 (8%) и 2 (7%) соответственно. ДСЛ значимо не изменилась у пациентов обеих групп.

**Таблица 2** Корреляционный анализ общего счета рентгенологических признаков с данными ФЛТ в динамике

| Признак                 | ФЖЕЛ  | ДСЛ   |
|-------------------------|-------|-------|
| «Матовое стекло»:       |       |       |
| исходно                 | -0,45 | -0,49 |
| в конце наблюдения      | -0,62 | -0,57 |
| Ретикулярные изменения: |       |       |
| исходно                 | -0,46 | -0,58 |
| в конце наблюдения      | -0,64 | -0,62 |
| «Сотовое легкое»:       |       |       |
| исходно                 | -0,44 | -0,46 |
| в конце наблюдения      | -0,5  | -0,6  |

*Примечание.* Во всех случаях  $p<0,05$ .

**Таблица 3** Частота выявления структурных признаков ИПЛ до и после лечения в группах с разной распространенностью поражения легочной паренхимы, n (%)

| Признак                | Исходно  |          | p     | В конце наблюдения |          | p     |
|------------------------|----------|----------|-------|--------------------|----------|-------|
|                        | группа А | группа В |       | группа А           | группа В |       |
| «Матовое стекло»       | 12 (92)  | 28 (97)  | >0,05 | 9 (69)             | 29 (100) | 0,052 |
| Ретикулярные изменения | 11 (85)  | 29 (100) | >0,05 | 10 (77)            | 29 (100) | 0,073 |
| «Медовые соты»         | 1 (8)    | 23 (79)  | <0,01 | 1 (8)              | 24 (83)  | 0,08  |

ФЖЕЛ и ДСЛ были достоверно выше в группе А по сравнению с группой В, как на момент включения в исследование, так и в конце наблюдения, при этом в обеих группах отмечены статистически значимое увеличение ФЖЕЛ и стабилизация ДСЛ (см. табл. 1). Медиана прироста ФЖЕЛ в группе А была несколько выше, чем в группе В (соответственно 10,2 [4,7; 21,9] и 5,9 [2,75; 14,7] %), однако эти различия недостоверны.

### Обсуждение

ИПЛ — одно из ведущих висцеральных проявлений ССД, прогноз которого во многом зависит от раннего назначения адекватной терапии [38, 39]. МСКТ ОГК позволяет диагностировать легочное поражение на самых ранних этапах его развития. Высокая чувствительность данного метода делает его крайне привлекательным в качестве потенциального инструмента для оценки эффективности проводимой терапии как в рутинной клинической практике, так и, особенно, в клинических испытаниях. Однако в настоящее время не существует общепринятого метода оценки структурных изменений при ИПЛ. Пока не ясно, как следует оценивать прогрессирование интерстициального процесса в легких. В клинической практике наиболее применимы методики визуальной полуколичественной оценки рентгенологом по определенным схемам парных КТ-срезов, позволяющие охарактеризовать выраженность изменений в различных областях легких. Компьютерные программы подсчета площади легочного поражения, основанные на измерении плотности легочной ткани, более объективны и точны. По-видимому, в будущем они смогут вытеснить визуальные полуколичественные методики, однако в настоящее время они не стандартизованы и не валидированы [40]. Пока вопрос об объективной оценке динамики ИПЛ остается актуальным и в значительной степени дискуссионным.

До настоящего времени клиническое значение различных рентгенологических симптомов изучено недостаточно. Изменения по типу «матового стекла» ранее расценивались как признаки активного альвеолита, а ретикулярные изменения большинством авторов рассматривались как один из признаков «мягкого», но необратимого фиброза. Однако при изучении морфологической картины легких на ранней стадии поражения оказалось, что, помимо скоплений воспалительных клеток, инфильтрирующих интерстиций и альвеолярных пространств, имеется и фиброз альвеолярных стенок, т. е. воспаление трудно отделить от фиброзирующего процесса [41]. В то же время имеются данные о возможности обратного развития ретикулярных изменений под влиянием лечения [23]. В нашей группе пациентов на фоне терапии отмечено достоверное уменьшение как счета «матового стекла», так и счета ретикулярных изменений, что свидетельствует о потенциальной обратимости указанных проявлений.

Если прогностическое значение таких признаков, как «матовое стекло» и ретикулярные изменения, обсуждается, то «сотовое легкое» большинством исследователей расценивается как необратимые изменения и относится к важным предикторам неблагоприятного течения фиброзирующего легочного процесса.

В 2010 г. бразильские ученые изучали динамику результатов ФЛТ у 35 пациентов с ССД. Оказалось, при наличии «сотового легкого» ФЖЕЛ и ДСЛ через 5 лет стали достоверно ниже, чем при его отсутствии, из чего авторы

делают вывод, что такие изменения имеют ключевое значение для прогнозирования ухудшения легочной функции [42]. В 2012 г. М. de Santis и соавт. [43] изучали факторы риска неблагоприятного течения ИПЛ у 110 пациентов с ССД. Прогрессирование ИПЛ оценивалось по данным ФЛТ и МСКТ через 12 мес. Анализировалась 36-месячная выживаемость. Оказалось, что распространенность изменений по типу «медовых сот» была единственным независимым фактором риска смертности, обусловленной легочным поражением, а их наличие, наряду с эозинофилией, нарушением соотношения CD4/CD8 и положительной микробиологической культурой в промывных водах бронхоальвеолярного лаважа, ассоциировалось с прогрессированием ИПЛ [43]. В 2014 г. опубликован систематический обзор, посвященный анализу предикторов смертности и прогрессирования ИПЛ, ассоциированного с ССД. В анализ включено 27 исследований с общим числом пациентов 1616. Данная работа также подтвердила роль изменений по типу «медовых сот» в качестве предиктора смертности и прогрессирования ИПЛ [44]. Следует отметить, что распространенность изменений по типу «медовых сот» у пациентов нашей группы была незначительной, данный признак у большинства из них выявлялся только на 4-м и 5-м уровнях оценки и достиг максимального значения в 3 балла всего у трех пациентов. В то же время у большинства больных на фоне терапии отмечена отчетливая положительная динамика ФЖЕЛ и стабилизация по данным КТ ОГК. Таким образом, полученные данные подтверждают тот факт, что отсутствие изменений по типу «медовых сот» ассоциируется с лучшим прогнозом и более благоприятным результатом лечения.

Учитывая относительно медленное прогрессирование ИПЛ у большинства пациентов с ССД, для лучшего понимания возможностей той или иной методики КТ-оценки по выявлению клинически значимых изменений выраженности ИПЛ в исследуемую когорту должны быть включены пациенты с отчетливо прогрессирующим течением легочного процесса. Это также может способствовать выявлению факторов риска неблагоприятного течения ИПЛ и определению показаний для раннего назначения активной терапии [45].

В нашу группу были включены пациенты с достаточным обширным легочным поражением, приведшим к развитию функциональной недостаточности в виде снижения ДСЛ тяжелой степени и начальной степени снижения легочных объемов. Выраженность изменений показателей ФЛТ [6, 31, 46], распространенное легочное поражение на момент включения в исследование у большинства пациентов [30, 31, 44, 46] наряду с высоким уровнем антитопоизомеразных антител [47] и наличием воспалительной активности [48] указывали на высокий риск дальнейшего прогрессирования легочного процесса, что требовало назначения активной терапии. Учитывая накопленный международный клинический опыт, в том числе данные многоцентровых исследований, а также собственные результаты, подтверждающие отчетливое положительное влияние анти-В-клеточной терапии на кожный и легочный фиброз [49–56], помимо традиционной терапии пациентам нашей группы было проведено лечение РТМ.

С учетом вышеперечисленных факторов можно было прогнозировать вероятность отчетливых динамических изменений, необходимых для визуальной оценки парных сканограмм. Однако даже в специально подобранной ко-

горте пациентов использование полуколичественной шкалы для динамической оценки оказалось малоинформативным. В итоге субъективный взгляд рентгенолога оказался более чувствительным, «уловив» изменения, которые не нашли отражения при формализованном подсчете баллов.

Несмотря на то что частота выявления ИПЛ по данным КТВР у пациентов с ССД составляет от 60 до 91% [57–59], только у части больных отмечается прогрессирующее течение легочного процесса с ухудшением дыхательной функции [6, 60]. В связи с этим необходимо идентифицировать факторы, позволяющие оценивать прогноз ИПЛ и определять подходы к терапии.

Следует отметить, что сила корреляционной связи показателей ФЛТ с различными структурными признаками была приблизительно одинаковой для «матового стекла», ретикулярных изменений и «медовых сот». Полученные данные позволяют предположить, что на выраженность функциональных нарушений в большей степени влияет не определенный вариант интерстициальных изменений, а их распространенность.

При ССД многими исследователями подтверждена высокая прогностическая ценность подсчета распространенности легочного поражения. В 2008 г. N. Goh и соавт. [30] продемонстрировали, что выживаемость пациентов с распространенностью ИПЛ >20% на момент первого обследования достоверно ниже, чем при менее распространенном легочном поражении. При дальнейшем анализе оказалось, что распространенность ИПЛ >20% по КТВР ассоциируется с трехкратным повышением риска ухудшения и смертности у больных ССД с ИПЛ [31].

В нашей группе динамика структурных изменений и показателей ФЛТ на фоне терапии также отчетливо коррелировала с распространенностью легочного поражения. В группе, где она не превышала 20%, прирост ФЖЕЛ достиг клинически значимого уровня, тогда как при больших значениях он составил в среднем лишь 5,9%. Кроме того, было показано, что только при поражении <20% легочной ткани отмечалось существенное уменьшение общего счета структурных изменений, а также счета «матового стекла» и ретикулярных изменений. При этом в группе А положительная динамика по данным МСКТ наблюдалась у достоверно большего числа пациентов (38%) по сравнению с группой В (10%;  $p=0,01$ ). Эти данные позволяют рассматривать исходную площадь легочного поражения в качестве потенциального предиктора ответа на терапию у больных ССД с ИПЛ. Таким образом, наш опыт раздельной оценки структурных и функциональных нарушений также продемонстрировал важность определения распространенности ИПЛ у пациентов с ССД.

Несмотря на то что значение КТВР для подтверждения наличия ИПЛ у пациентов с ССД не вызывает сомнений, имеется лишь ограниченное число работ, посвященных оценке клинической роли этого метода в динамиче-

ском обследовании таких больных [31, 61]. В исследовании О. Моог и соавт. [31] было продемонстрировано, что динамика и КТ-изменений, и показателей ФЛТ может давать прогностическую информацию у пациентов ССД с ИПЛ. Однако в клинической практике для динамического наблюдения более применимы ФЛТ. В первую очередь, это обусловлено высокой дозой радиации и потенциальным риском развития онкологических заболеваний при проведении повторных КТ-исследований [62–64]. ФЛТ являются более доступными, хорошо воспроизводимыми и менее дорогими, по сравнению с КТВР, методами обследования легких [65]. Важно, что, по данным нашего исследования, ни у одного из пациентов с положительной динамикой по результатам МСКТ не отмечено ухудшения ФЖЕЛ. Также необходимо отметить, что совпадение общей оценки эффективности терапии врачом с динамикой ФЖЕЛ отмечено в 66,7% случаев, тогда как с динамикой КТ-картин легких, по визуальной оценке рентгенолога, – в 24% случаев, а применение полуколичественной оценки, в частности, у пациентов с распространенностью легочного процесса >20%, вообще не позволило оценить динамику. В то же время ФЖЕЛ эффективно отражала динамику функциональных нарушений при различной распространенности легочного процесса, что дало возможность более адекватно оценить эффект терапии.

### Заключение

Полуколичественная оценка по данным МСКТ ОГК у больных ССД с ИПЛ не выявила какой-либо динамики общего счета структурных изменений за достаточно продолжительный период наблюдения. В то же время в группе больных с распространенностью легочного фиброзирующего процесса <20% достоверно снижались счет «матового стекла», а у больных с распространенностью легочного фиброзирующего процесса >20% достоверно нарастал счет сотового легкого. В целом по группе на фоне активной терапии происходили нарастание ФЖЕЛ и стабилизация ДСЛ, а медиана прироста этих показателей была выше при распространенности ИПЛ <20%. Эти данные позволяют рассматривать исходную площадь легочного поражения в качестве потенциального предиктора ответа на терапию у больных ССД с ИПЛ.

### Прозрачность исследования.

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest.* 2007;117(3):557–67. doi: 10.1172/JCI31139
- Wells AU. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2014;43:329–43. doi: 10.1016/j.lpm.2014.08.002
- Capelli S, Bellando Randone S, Camiciottoli G, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *Eur Respir Rev.* 2015;24(137):411–9. doi: 10.1183/16000617.00002915
- Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis. 1972–2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:940–4. doi: 10.1136/ard.2006.066068
- Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1809–15. doi: 10.1136/ard.2009.114264



6. Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Ziakas PD, et al. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum.* 2006;55(4):598-602.
7. Franssen J, Popa-Diaconu D, Hesselstrand R, et al. Clinical prediction of 5-year survival in EUSTAR sclerosis: validation of a simple prognostic model in EUSTAR centres. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1788-92. doi: 10.1136/ard.2010.144360
8. Khanna D, Clements PJ, Furst DE, et al. Correlation of the degree of dyspnea with health-related quality of life, functional abilities, and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with systemic sclerosis and active alveolitis: Results from the scleroderma lung study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):592-600. doi: 10.1002/art.20787
9. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(1):71-5. doi: 10.1093/rheumatology/keg033
10. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:1076-82. doi: 10.1164/ajrccm/148.4\_Pt\_1.1076
11. Wells AU, Hansell DM, Corrin B, et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax.* 1992;47:738-42. doi: 10.1136/thx.47.9.738
12. Pignone A, Maticci-Cerinic M, Lombardi A, et al. High resolution computed tomography in systemic sclerosis. Real diagnostic utilities in the assessment of pulmonary involvement and comparison with other modalities of lung investigation. *Clin Rheumatol.* 1992;11:465-72. doi: 10.1007/BF02283100
13. Sergiacomi G, De Nardo D, Carpia A, et al. Non-invasive diagnostic and functional evaluation of cardiac and pulmonary involvement in systemic sclerosis. *In Vivo.* 2004;18:229-35.
14. Chan TY, Hansell DM, Rubens MB, et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis: morphological differences on computed tomographic scans. *Thorax.* 1997;52:265-70. doi: 10.1136/thx.52.3.265
15. Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:40-4. doi: 10.1093/rheumatology/kep109
16. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology.* 2004;232:560-7. doi: 10.1148/radiol.2322031223
17. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006;33:1789-801.
18. Assayag D, Kadury S, Hudson M, et al. High resolution computed tomography scoring systems for evaluating interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Rheumatology.* 2012;51:003. doi: 10.4172/2161-1149. S1-003
19. Walsh SLF, Sverzellati N, Devaraj A, et al. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax.* 2014;69(3):216-22. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203843
20. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology.* 2013;266(3):936-44. doi: 10.1148/radiol.12112516
21. Sundaram B, Gross BH, Martinez FJ, et al. Accuracy of high-resolution CT in the diagnosis of diffuse lung disease: effect of predominance and distribution of findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(4):1032-9. doi: 10.2214/AJR.07.3177
22. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology.* 2010;49:271-80. doi: 10.1093/rheumatology/kep093
23. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PG, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354:2655-66. doi: 10.1056/NEJMoa055120
24. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(7):962-9. doi: 10.1164/rccm.2111053
25. Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169(4):977-83. doi: 10.2214/ajr.169.4.9308447
26. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol.* 1991;18(10):1520-8.
27. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger T. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1283-9. doi: 10.1002/art.1780370903
28. Zompatori M, Leone MB, Giannotta M, et al. Pulmonary hypertension and systemic sclerosis: the role of high-resolution computed tomography. *Radiol Med.* 2013;118:1360-72. doi: 10.1007/s11547-013-0934-1
29. Лесняк ВН, Ананьева ЛП, Конева ОА и др. Полуколичественные визуальные методы оценки выраженности интерстициальных поражений легких по данным компьютерной томографии при системной склеродермии. Пульмонология. 2017;27(1):41-50 [Lesnyak VN, Anan'eva LP, Koneva OA, et al. Semi-quantification image methods for assessing severity of scleroderma-associated interstitial lung disease according to computed tomography data. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology.* 2017;27(1):41-50 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869\_0189\_2017\_27\_1\_41\_50.
30. 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(11):1248-54. doi: 10.1164/rccm.200706-877OC
31. Moore O, Goh N, Corte T, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis – related interstitial lung disease. *Rheumatology.* 2013;52:155-60. doi: 10.1093/rheumatology/kes289
32. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737-47. doi: 10.1002/art.38098
33. Fischer A, Swigris JJ, Bolster MB, et al. Pulmonary hypertension and interstitial lung disease within PHAROS: impact of extent of fibrosis and pulmonary physiology on cardiac haemodynamic parameters. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32 Suppl. 86:109-14.
34. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relations to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1229-36.
35. Davas EM, Peppas C, Maragou M, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol.* 1999;18(6):455-61. doi: 10.1007/s100670050138
36. White B, Moore WC, Wigley FM, et al. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med.* 2000;132(12):947-54. doi: 10.7326/0003-4819-132-12-200006200-00004
37. Valentini G, Della Rossa A, Bombardier S, et al. European multicentre study of define disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:592-8. doi: 10.1136/ard.60.6.592
38. Nichtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, et al. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM.* 2010;103:109-15. doi: 10.1093/qjmed/hcp174
39. Van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. High dose immunoblation and autologous hematopoietic stem cell transplantation versus monthly intravenous pulse therapy cyclophosphamide in severe systemic sclerosis [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2012;64:4167.



40. Ariani A, Silva M, Seletti V, et al. Quantitative chest computed tomography is associated with two prediction models of mortality in interstitial lung disease related to systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2017;56:922-7. doi: 10.1093/rheumatology/kew480
41. Harrison NK, Myers AR, Corrin B, et al. Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(3 Pt 1):706-13. doi: 10.1164/ajrccm/144.3\_Pt\_1.706
42. Lopes AJ, Capone D, Mogami R. Systemic sclerosis-associated interstitial pneumonia: evaluation of pulmonary function over five-year period. *J Bras Pneumol*. 2011 Mar-Apr;37(2):144-51. doi: 10.1590/S1806-37132011000200003
43. De Santis M, Bosello SL, Peluso G, et al. Bronchoalveolar lavage fluid and progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clin Respir J*. 2012 Jan;6(1):9-17. doi: 10.1111/j.1752-699X.2010.00228.x
44. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease. Systematic review. *Chest*. 2014;146(2):422-36. doi: 10.1378/chest.13-2626
45. Khanna D, Brown KK, Klements PJ, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung diseases – proposed recommendations for future randomized clinical trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(2 Suppl 58):55-62.
46. Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3078-85. doi: 10.1002/art.30467
47. Diot E, Giraudeau B, Diot P, et al. Is anti-topoisomerase I a serum marker of pulmonary involvement in systemic sclerosis? *Chest*. 1999 Sep;116(3):715-20. doi: 10.1378/chest.116.3.715
48. Liu X, Mayes MD, Pedroza C, et al. Does C-reactive protein predict the long-term progression of interstitial lung disease and survival in patients with early systemic sclerosis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1375-80. doi: 10.1002/acr.21968
49. McQueen FM, Solanki K. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: should we be using it today? *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(5):757-67. doi: 10.1093/rheumatology/keu463
50. Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(2 Suppl 71):17-22.
51. Bosello S, De Santis M, Lama G, et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):54. doi: 10.1186/ar2965
52. Smith V, van Praet JT, Vandooren B, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):193-7. doi: 10.1136/ard.2008.095463
53. Smith V, Piette Y, van Praet JT, et al. Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. *J Rheumatol*. 2013;40(1):52-7. doi: 10.3899/jrheum.120778
54. Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1188-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522
55. Keir GJ, Maher TM, Ming D, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19(3):353-9. doi: 10.1111/resp.12214
56. Ананьева ЛП, Десинова ОВ, Конева ОА и др. Лечение ритуксимабом интерстициального поражения легких при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):514-23 [Ananyeva LP, Desinova OV, Koneva OA, et al. Rituximab treatment for interstitial lung injury in scleroderma systematica. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):514-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1542.
57. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology*. 1990;176:755-9. doi: 10.1148/radiology.176.3.2389033
58. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, et al. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology*. 1993;188:499-506. doi: 10.1148/radiology.188.2.8327704
59. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest*. 2007;134:358-67. doi: 10.1378/chest.07-2444
60. Овсянникова ОБ. Клинико-инструментальная характеристика интерстициального поражения легких при системной склеродермии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2017. С. 10-5 [Ovsyannikova OB. *Kliniko-instrumentalnaya kharakteristika interstitsial'nogo porazheniya legkikh pri sisttemnoi sklerodermii* [Clinical and instrumental characteristics of interstitial lung lesions in systemic scleroderma]: Author's abstract. dis. ... cand. med. science. Moscow; 2017. P. 10-5 (In Russ.)].
61. Wells AU. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology*. 2008;47 Suppl. 5:59-61. doi: 10.1093/rheumatology/ken271
62. Van der Bruggen-Bogaarts BAHA, Broerse JJ, Lammers JWJ, et al. Radiation exposure in standard and high-resolution chest CT scans. *Chest*. 1995;107:113-5. doi: 10.1378/chest.107.1.113
63. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007;357:2277-84. doi: 10.1056/NEJMr072149
64. Mayo JR. CT evaluation of diffuse infiltrative lung disease: dose considerations and optimal technique. *J Thorac Imaging*. 2009;24:252-9. doi: 10.1097/RTI.0b013e3181c227b2
65. Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatology*. 2008;47 Suppl. 5:65-7. doi: 10.1093/rheumatology/ken313