

Л.П. Ананьева, Л.В. Теплова, В.Н. Лесняк, О.А. Конева,
О.Б. Овсянникова, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова

Учреждение Российской академии медицинских наук
Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОЯВЛЕНИЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

Контакты: Лидия Петровна Ананьева ananieva@iramn.ru

Цель — оценить частоту выявления и дать характеристику проявлений интерстициального поражения легких (ИПЛ) по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) у больных системной склеродермией (ССД).

Материал и методы. Обследованы 138 больных ССД, средний возраст 47 ± 13 лет, медиана длительности заболевания (от появления первых симптомов, не считая феномена Рейно) — 6 (2,5; 11) лет, средний уровень систолического давления в легочной артерии — 25 (25; 32) мм рт. ст. КТВР грудной клетки была выполнена на аппарате Siemens Somatom Emotion 6.

Результаты. ИПЛ обнаружено у 82% больных ССД. Частота обнаружения ИПЛ не зависела от давности ССД и была высокой уже в первые годы болезни. В дебюте ССД больные с поражением легких были достоверно старше, чем больные без поражения легких (соответственно 39 лет и 31 год; $p < 0,03$), а интенсивность фиброзных изменений в легких была более выраженной у лиц старшего возраста при одинаковой длительности ССД. Поражение паренхимы легких было симметричным и отличалось высокой частотой выявления линейных и ретикулярных изменений (100%), симптома матового стекла (64%), бронхоэктазов (58%), признаков сотового легкого (33%). Показано строго последовательное распространение определяемых на КТ изменений от базальных сегментов нижних долей к VI сегменту и далее на вышележащие отделы. При распространении ИПЛ на вышележащие отделы и при увеличении длительности болезни происходило нарастание частоты симптомов необратимого фиброза.

Заключение. КТВР грудной клетки у больных ССД выявляет характерные симптомы ИПЛ и отражает разные фазы фиброзирующего процесса в легких. Необходимо углубленное обследование с использованием КТВР всех больных ССД, независимо от клинической формы, в возможно более ранние сроки для своевременного выявления и лечения ИПЛ.

Ключевые слова: системная склеродермия, интерстициальное поражение легких, компьютерная томография высокого разрешения

CLINICAL EVALUATION OF THE MANIFESTATIONS OF INTERSTITIAL LUNG INJURY
IN SYSTEMIC SCLERODERMA FROM HIGH-RESOLUTION COMPUTER TOMOGRAPHY DATA
L.P. Ananyeva, L.V. Teplova, V.N. Lesnyak, O.A. Koneva, O.B. Ovsyannikova, M.N. Starovoirova, O.V. Desinova
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Lidiya Petrovna Ananyeva ananieva@iramn.ru

Objective: to estimate the detection rate of interstitial lung injury (ILI) and to characterize its manifestations from high-resolution computed tomography (HRCT) data in patients with systemic scleroderma (SSD).

Subjects and methods. One hundred and thirty-eight patients with SSD (mean age 47 ± 13 years, median disease duration (from the onset of the first signs but for Raynaud's phenomenon) 6 (range 2.5—11) years; mean systolic pulmonary artery pressure 25 (range 25—32) mm Hg) were examined. Chest HRCT was performed on a Siemens Somatom Emotion 6 apparatus.

Results. ILI was found in 82% of the patients with SSD. The detection rate for ILI did not depend on the duration of SSD and was high just in the first years of the disease. The patients with lung injury at the onset of SSD were significantly older than those without lung injury (39 and 31 years, respectively; $p < 0.03$); and the rate of lung fibrous changes was higher in the older subjects who had the same duration of SSD. Lung parenchymal damage was symmetrical and characterized by the high detection rates of linear and reticular changes (100%), frosted glass symptom (64%), bronchiectases (58%), and signs of honeycomb lung (33%). There was a strictly sequential spread of CT changes from the basal segments of the lower lobes to segment VI and then to the overlying portions. When ILI afflicted the overlying portions, there was an increase in the frequency of the symptoms of irreversible fibrosis.

Conclusion. Chest HRCT reveals the characteristic symptoms of ILI and reflects different phases of a fibrosing process in the lung. It is essential to make an in-depth examination using HRCT in all patients with SSD, irrespective of its clinical form in the earliest periods for the timely detection and treatment of ILI.

Key words: systemic scleroderma, interstitial lung injury, high-resolution computed tomography

Системная склеродермия (ССД)*, или прогрессирующий системный склероз (в МКБ-10 — М34.0) — системное заболевание соединительной ткани, при котором на фоне аутоиммунных расстройств развиваются пролиферирующая/облитерирующая генерализованная васкулопатия и прогрессирующий склероз кожи и внутренних органов. Развитие тяжелой органной патологии при этом заболевании ассоциируется с плохим прогнозом [1, 2]. Общая выживаемость от момента установления диагноза значительно снижена в сравнении с популяцией, сопоставимой по полу и возрасту. Так, 5-летняя выживаемость составляет 78%, а 10-летняя — всего 55% [3]. Причина смерти в 55% случаев связана со склеродермическим поражением внутренних органов, из них на долю интерстициального легочного фиброза приходится 19% [4].

Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) при ССД характеризуется поражением интерстициальной ткани легкого с различным сочетанием процессов воспаления и фиброза. Морфологическая картина изменений в легочной ткани детально описана в работах отечественных и зарубежных авторов и заключается в разрастании соединительной ткани в междольковых перегородках, стенках сосудов, периваскулярно, перибронхиально, преимущественно в базальных отделах, и субплеврально [5]. В зависимости от остроты течения и длительности процесса при микроскопическом исследовании обнаруживаются различной степени септоальвеолярный склероз и поражение микроциркуляторного русла. При остром течении в утолщенных альвеолярных перегородках и соединительнотканых прослойках наблюдается инфильтрация лимфоидными, плазматическими клетками, часто находящимися в состоянии дегенерации, пропитывание плазменными белками; в просвете альвеол — альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, в артериолах — мукоидное набухание стенки, продуктивные васкулиты. При хронизации процесса нарастает структурная перестройка легочной ткани с формированием на поздних стадиях полостей, с гиперэластозом в стенках альвеол, большим количеством сидерофагов в просвете, склерозом стенок сосудов, периваскулярным склерозом, что на поздних стадиях формирует картину так называемого сотового легкого.

В настоящее время прототипом ИПЛ при ревматических заболеваниях считают идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП). Все морфологические варианты ИИП (обычная, неспецифическая, альвеолярная макрофагальная, организующая, лимфоидная, диффузное альвеолярное повреждение, респираторный бронхиолит) встречаются при ревматических заболеваниях и мало отличаются от идиопатических по клиническим и гистопатологическим проявлениям. Поэтому не только деление на морфологические варианты, но и

принципы диагностики ИПЛ при ревматических заболеваниях во многом заимствованы из этого раздела пульмонологии.

Клиническая картина ИПЛ маломанифестна, не отличается какой-либо специфичностью, и по клиническим симптомам заболевание диагностируется лишь на поздних стадиях, поэтому на первое место в диагностике ИПЛ выступают данные радиологического исследования. Рентгенография органов грудной клетки недостаточно информативна для выявления ИПЛ. Так, при ССД фиброз легких при помощи компьютерной томографии в режиме высокого разрешения (КТВР) был обнаружен в 91% случаев и только в 39% — с использованием рентгенографии органов грудной клетки [6]. По сравнению с обычной рентгенографией грудной клетки КТВР является более информативным методом выявления патологии паренхимы легких и признана одним из самых чувствительных неинвазивных методов выявления ИПЛ при ССД [7–10]. Использование тонких срезов (1–2 мм) и высокопространственный алгоритм реконструкции позволяют увеличить пространственную разрешающую способность. КТВР дает возможность детально визуализировать паренхиму легкого, уточнить особенности локализации, распространенности и тяжести патологического процесса, сочетанного изменения плевры и средостения [11, 12]. По данным зарубежных авторов, ИПЛ при проведении КТВР обнаруживается у 60–90% пациентов с ССД [9, 13–15]. Сегодня КТВР является рутинным методом диагностики ИПЛ, однако при трактовке полученных данных имеются определенные трудности и ограничения.

Известно, что типичное компьютерно-томографическое отображение ИПЛ включает ретикулярные изменения вследствие уплотнения внутридолькового интерстиция (ранний признак фиброза при многих диффузных заболеваниях легкого) и утолщения междольковых перегородок, снижение прозрачности легочной ткани по типу матового стекла, тракционные бронхоэктазы и бронхиолоэктазы и образование полостей по типу сотового легкого, что сопровождается разрушением нормальной архитектуры легочных структур [6, 7, 9, 16, 17].

Показано, что определенные рентгенологические симптомы с достаточно большой вероятностью отражают гистологическую основу происходящих в легких процессов. Многие исследователи интерстициальных болезней легких признают роль симптома матового стекла как индикатора гистологической воспалительной активности, а значит — обратимости легочного процесса. Обнаружение ретикулярных изменений ассоциируется с морфологической картиной фиброзных явлений, а симптом сотового легкого и бронхоэктазы являются конечной стадией грубых фиброзных перерождений [18]. Морфологическая основа рентгенологических симптомов продолжает изучаться и обсуждаться.

Полагают, что патологическое уплотнение внутридольковых и междольковых перегородок связано с инфильтрацией, отеком и/или фиброзными изменениями, однако большинство авторов рассматривают внутридольковые ретикулярные изменения как один из признаков фиброза, особенно если они выявляются на фоне патологической перестройки архитектоники легочной ткани [8, 10, 19]. В то же время в исследовании A.U. Wells и соавт. ретикулярные изменения ассоциировались с нейтрофилией при бронхо-

*В России термин «системная склеродермия» является синонимом прогрессирующего системного склероза (М34.0 по МКБ 10-го пересмотра). Широкое применение этого названия болезни в отечественной литературе и в клинической практике исторически сложилось в связи с использованием его в рабочей номенклатуре и классификации ревматических болезней 1985 г. В тот период развития отечественной ревматологии это название было более удобным, поскольку позволяло не смешивать прогрессирующий склероз (т. е. системную склеродермию) и рассеянный склероз (неврологическое заболевание) и исключало путаницу между названиями этих разных болезней. Согласно исторически сложившемуся предпочтению и сегодня в отечественной ревматологии продолжает использоваться название болезни «системная склеродермия».

альвеолярном лаваже (БАЛ) — косвенным признаком интерстициального воспаления [20]. Недавно показано, что ретикулярные изменения у больных ССД могут иметь положительную рентгенологическую динамику под влиянием лечения [21]. Эти последние данные изменили представление о необратимости таких нарушений. На рис. 1 приведен пример начальных проявлений диффузного интерстициального процесса в легких у недавно заболевшей пациентки 23 лет.

Один из общих КТ-признаков для всех ИПЛ — **симптом матового стекла**, отображающий патологические изменения на уровне альвеол и межальвеолярных перегородок. Симптом отражает снижение воздушности (прозрачности) альвеолярной ткани. Участки «матового стекла» отчетливо отграничены от непораженной ткани и чаще локализуются в зонах ретикулярных изменений, в кортикальных отделах, вдоль диафрагмальной поверхности плевры (субплеврально). Подобные явления иногда могут быть доминирующими по сравнению с ретикулярными процессами. Важно, что изменения по типу матового стекла не сопровождаются нарушением архитектоники легочной ткани и выявляются на фоне сохраненных бронховаскулярных структур легкого. Морфологической основой «матового стекла» являются утолщение интерстиция межальвеолярных перегородок, частичное заполнение альвеол патологическим содержимым или оба процесса одновременно [22]. Пример симптома матового стекла приведен на рис. 2.

Ранее предполагалось, что рентгенологический признак матового стекла указывает на активную, острую стадию развития воспаления и соответствует альвеолиту, т. е. наличию в просвете альвеол макрофагов, лимфоцитов и др. Симптом матового стекла рассматривался как эквивалент альвеолита, а в литературе получил распро-

странение термин «альвеолит по КТВР». Поэтому обнаружение «матового стекла» расценивалось как прогностически благоприятное, поскольку предполагало обратимые и, соответственно, более перспективные в плане терапии изменения [16, 21]. Однако в процессе накопления опыта оказалось, что среди пациентов с наличием данного рентгенологического признака активное легочное воспаление наблюдается далеко не всегда. Только в 40% случаев альвеолит подтвердился при одновременном использовании БАЛ [14], хотя слабые корреляции между воспалительными изменениями клеточного состава при БАЛ и наличием симптома матового стекла прослеживаются и в более поздних работах [23]. При изучении морфологической картины легких на ранней стадии поражения описаны скопления воспалительных клеток, инфильтрирующих интерстиций и альвеолярные пространства наравне с фиброзом альвеолярных стенок [24], т. е. воспаление было «неотделимо» от фиброзирующего процесса. Очевидно, что за «матовым стеклом» скрываются разнородные микроскопические изменения, сущность которых не может быть определена по КТВР, так как находится за пределами разрешающей способности метода. Наряду с клеточной воспалительной инфильтрацией феномен матового стекла может отражать и признаки фиброза. Возможно, у части больных изначально тонкий вну-



Рис. 1. КТВР грудной клетки больной П., 19 лет.

Диагноз: ССД, диффузная форма, давность болезни 3 года.
На срезе — начальные проявления диффузного интерстициального процесса в легких.

В заднебазальных отделах обоих легких нерезко выраженные тонкие ретикулярные изменения, обусловленные утолщением внутри- и междолькового интерстиция, здесь же — минимальное снижение воздушности легочной паренхимы по типу матового стекла. Незначительное диффузное обогащение и деформация легочного рисунка за счет сосудистого и интерстициального компонентов. Стенки бронхов уплотнены, не утолщены

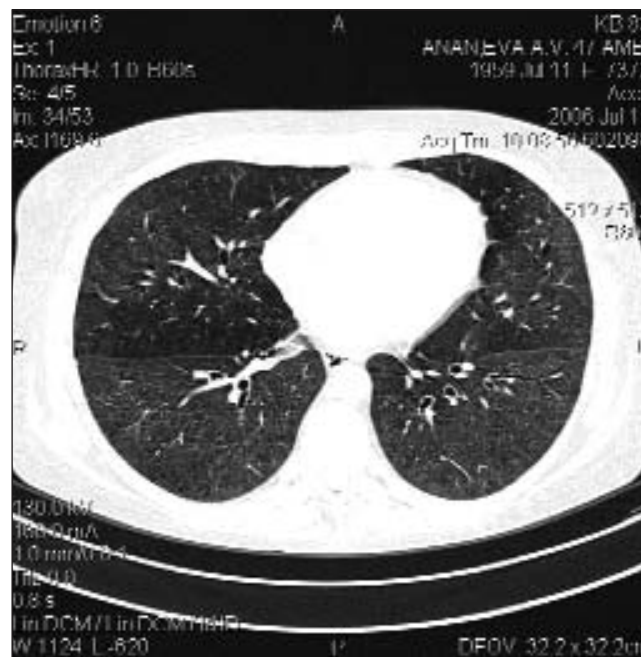


Рис. 2. КТВР грудной клетки больной А., 47 лет.

Диагноз: лимитированная форма ССД в течение 8 лет.

На срезе представлен фрагмент диффузного интерстициального процесса в нижних долях легких, включающего как ретикулярные и линейные изменения, так и «матовое стекло».

Во всех отделах нижних долей обоих легких, в базальных отделах средних долей легких — мелкосетчатая интерстициальная деформация легочного рисунка, снижение воздушности легочной паренхимы по типу нежного «матового стекла», множественные тонкие ретикулярные изменения, обусловленные утолщением междольковых перегородок. Стенки бронхов утолщены и уплотнены. На этом фоне прослеживаются множественные бронхиолоэктазы

тридольковый фиброз в процессе болезни может увеличивать плотность легочной ткани легкого настолько, что в КТ-изображении это дает картину, неотличимую от «матового стекла» [16]. В настоящее время представление о симптоме матового стекла пересмотрено и этот признак уже не воспринимается как «рентгенологический синоним» альвеолита, т. е. активного обратимого воспаления в альвеолах [25, 26]. Таким образом, в последние годы, с одной стороны, появились данные о возможности обратного развития ретикулярных изменений, которые ранее рассценивались как признак необратимого фиброза легочной ткани. С другой стороны, феномен матового стекла потерял свое значение как предиктор безусловной курательности ИПЛ. Поскольку нет строгого соответствия КТ-признаков гистопатологическим находкам, неправомерно делать выводы об активности легочного процесса по наличию того или иного рентгенологического признака при КТВР. По-видимому, общепринятый принцип отбора больных для клинических испытаний по наличию симптома матового стекла должен быть пересмотрен. В уже цитированной работе D.P. Tashkin и соавт. [21] именно больные с выраженными ретикулярными изменениями при первом исследовании имели лучший ответ на лечение в сравнении с больными, имевшими симптом матового стекла. Возможно, скромные результаты клинических испытаний сегодня отчасти связаны с неадекватными критериями отбора больных.

Один из характерных признаков прогрессирующего фиброза паренхимы легких — **бронхо- и бронхиолоэктазы**, которые могут иметь вид цилиндров, мешочков и т. д. Компьютерная томография выявляет утолщение, неравномерность толщины стенки, неровность просвета бронхов. Наиболее типичные — с неравномерными «четкообразными» расширениями — носят название тракционных бронхоэктазов. Причиной их формирования является неравномерное расширение стенки бронха в результате ее растягивания окружающей фиброзирующей тканью. В отличие от «матового стекла», по поводу бронхоэктазов при ИПЛ нет разногласий и общепризнана их принадлежность к выраженной стадии фиброзирующего процесса в паренхиме легких.

Кисты легочной ткани при сотовом легком, которые представляют собой полостные образования с толстыми стенками, — один из важных выявляемых при КТ симптомов интерстициальной пневмонии, и разночтений по поводу их генеза также нет. Полости образуются при расширении альвеол и при потере их гроздьевидной структуры. Их формирование обусловлено легочным фиброзом, деструкцией легочной ткани и гибелью альвеол. Постепенно кистозные воздушные пространства группируются, разделяясь фиброзной тканью, замещающей интерстиций. Конечной стадией фиброзирующего процесса в интерстиции является замещение кист сотовым легким, т. е. агрегатами кист различного размера по типу пчелиных сот. Типичное **сотовое легкое** (легкое терминальной стадии) характеризуется сочетанием кистозных полостей больших размеров, тракционных бронхоэктазов, формированием полей фиброза с дезорганизацией макроструктуры легкого, редукцией микроциркуляторного русла, уменьшением диаметра магистральных сосудов по периферии легкого и расширением в области корней при развитии вторичной легочной гипертензии. На рис. 3 представлена характерная картина ИПЛ у больной, длительно страдающей ССД с поражением легких.

При ассоциированном со склеродермией ИПЛ наиболее часто обнаруживают признаки матового стекла в сочетании с элементами умеренно выраженного легочного фиброза, что характерно для гистологического варианта идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии — nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) [17, 19, 27]. В то же время у больных ССД нередко (в 11–37% случаев) обнаруживают и элементы сотового легкого, что не характерно для NSIP [28], но типично для обычной интерстициальной пневмонии (usual interstitial pneumonia, UIP) [29]. На основании этих данных полагают, что при ССД черты UIP и NSIP могут смешиваться. Об этом свидетельствуют и другие авторы, изучавшие гистологические (в том числе по данным аутопсий) признаки ИПЛ при ССД и описавшие разные признаки легочного фиброза, включая сотовое легкое [8, 28, 30].

Несмотря на то что изучению КТВР при ССД посвящено много работ, их результаты трудно обобщить, поскольку (вследствие большой клинической гетерогенности ССД как нозологии) изучавшиеся группы были неоднородны. Для отбора больных использовались разные подходы с произвольно выбранными критериями включения (разные клинические формы ССД; клинически значимое, субклиническое или тяжелое поражение легких; снижение показателей функциональных легочных тестов; наличие биопсийного материала и т. д.), поэтому имеющиеся данные трудно сопоставить. В связи с вышесказанным место КТ в оценке поражения легких при ССД продолжает изучаться и обсуждаться. Так, не стандартизован протокол обследования; не решен вопрос, должна ли КТВР быть скрининговым методом, т. е. назначаться больным ССД без клинических проявлений поражения легких; не определены показания для проведения КТВР при динамическом наблюдении; нет единого подхода в оценке качественной и, особенно, количественной выра-



Рис. 3. КТВР грудной клетки больной С., 55 лет. Диагноз: лимитированная форма ССД в течение 18 лет. Картина выраженного диффузного интерстициального процесса в легких с наличием множественных бронхо- и бронхиолоэктазов, а также мелких кист в нижних отделах легких, обусловленных развитием сотового легкого

женности изменений. Во многом остается неясным клиническое значение выявляемых при КТ основных изменений в легких. Активно изучаются возможности КТВР для оценки прогрессирования ИПЛ и прогнозирования исхода поражения легких.

В связи с относительно недавним появлением современной компьютерно-томографической технологии в России углубленного изучения легких при ССД с использованием КТВР в нашей стране не проводилось. В то же время это изучение необходимо, так как российские ревматологи не имеют достаточного опыта в клинической оценке семиотики ИПЛ по данным КТВР. Следует подчеркнуть, что сегодня КТВР рекомендована для диагностики ИПЛ при ССД и динамического наблюдения при проведении многоцентровых клинических испытаний [31], что также требует соответствующего уровня подготовки. Цель данной работы состояла в том, чтобы оценить частоту выявления и дать характеристику проявлений ИПЛ по данным КТВР у больных ССД. Клиническая характеристика ИПЛ у больных этой группы была дана нами ранее [32].

Материал и методы

Работа основана на изучении 138 больных с достоверным диагнозом ССД, последовательно поступавших на стационарное обследование и лечение в НИИ ревматологии РАМН в 2006–2008 гг. Диагноз ССД устанавливался на основании диагностических признаков, выделенных Н.Г. Гусевой [5], и диагностических критериев Американской коллегии ревматологов [33]. Деление больных на группы по клиническим формам осуществлялось по общепринятым принципам классификации [34]. Средний возраст больных составил 47 ± 13 лет, соотношение мужчин и женщин — 1:9, медиана длительности заболевания (от появления первых симптомов, не считая феномена Рейно) — 6 (2,5; 11) лет. По данным эхокардиографии средний уровень систолического давления в легочной артерии (СДЛА) в целом по группе был нормальным — 25 (25; 32) мм рт. ст.

КТВР была выполнена с использованием аппарата Siemens Somatom Emotion 6 (Германия) на базе рентгенологического отделения клинической больницы №83 ФМБА России, Москва (зав. рентгенологическим отделением — канд. мед. наук. В.Н. Лесняк). Применялась методика КТ грудной клетки с высоким разрешением, с максимальной четкостью отображающая мелкие анатомические объекты. Напряжение питания рентгеновской трубки 130 кВ, экспозиция 100–188 мАс, толщина среза 1 мм, инкремент 5 мм. Положение пациента на спине, с руками, заведенными за голову. Направление сканирования выбирали от ног к голове для обеспечения максимально возможной неподвижности при сканировании нижних отделов грудной клетки, исходя из того, что изменения у больных с системными заболеваниями соединительной ткани чаще всего локализуются в нижних зонах легких. В случаях дыхательной недостаточности, одышки пациенту иногда трудно задержать дыхание на время сканирования (18–30 с), в этих случаях применялось кластерное сканирование: выполнялось несколько циклов спирального сканирования (как правило, два) с небольшим временным интервалом. Исследования в положении пациента на животе применяли для уменьшения эффекта гравитации, что позволяло дифференцировать зоны физиоло-

гической гиповентиляции от патологического уплотнения легочной ткани в кортикальном слое задненижних отделов легких.

Диагноз ИПЛ, ассоциированного с системной склеродермией, устанавливался при выявлении типичных признаков поражения паренхимы легких по данным КТВР органов грудной клетки и при исключении других возможных причин вовлечения легочного интерстиция. Так как при КТ создаются послойные изображения объекта на одном уровне, а, как известно легкие — это парный, но несимметричный орган, для облегчения оценки данных о локализации патологических изменений легкие были условно разделены по анатомическому признаку на 4 симметричных «зоны интереса» (В.Н. Лесняк). Зона 1 соответствовала верхним отделам легких и включала всю верхнюю долю правого легкого и I—III сегменты верхней доли левого легкого. Зона 2 (средние отделы) включала среднюю долю правого легкого и язычковые сегменты верхней доли левого легкого. Нижние отделы, соответствующие нижним долям легких, подразделялись на зону 3 — VI (верхушечные) сегменты нижних долей — и зону 4 — базальные сегменты нижних долей.

В данной работе приведены результаты качественно-го аспекта изменений (т. е. наличие или отсутствие КТ-признака), при этом регистрировались даже минимальные симптомы вовлеченности паренхимы. Под распространенностью изменений подразумевалось число вовлеченных в патологический процесс «зон интереса».

Данные КТВР оценивались экспертом-рентгенологом (В.Н. Лесняк) без знания клинико-лабораторной характеристики пациентов. Результаты исследования обрабатывались с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. В связи с тем что распределение изучаемых параметров отличалось от нормального, при оценке статистической значимости различий в группах использовали U-критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена, анализ качественных признаков осуществлен с помощью таблиц сопряженности, при этом применялся двусторонний точный критерий Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Компьютерно-томографические признаки ИПЛ были обнаружены у 113 (82%) из 138 больных, что совпадает с данными мировой литературы, приведенными в начале статьи. При различных клинических формах болезни ИПЛ встречалось с одинаково высокой частотой: у 60 (77%) из 78 больных с лимитированной ССД, у 36 (90%) из 40 больных с диффузной формой и у 17 (85%) из 20 больных с overlap-синдромом. Хорошо известны существенные патогенетические и клинические различия между диффузной и лимитированной формами ССД. Так, больные с диффузной формой имеют более высокий риск развития тяжелого поражения внутренних органов, в частности сердца и почек, чем больные с лимитированной формой [35, 36]. В то же время недавно показано, что ИПЛ по данным КТВР не только одинаково часто встречается при диффузной и лимитированной формах (89 и 91% соответственно), но и имеет сходную симптоматику [37]. Эти данные свидетельствуют о том, что, при существ-

венных клинико-патогенетических особенностях разных клинических форм, поражение легочного интерстиция относится к таким же частым и характерным проявлениям ССД, как поражение кожи и желудочно-кишечного тракта. Это диктует необходимость углубленного обследования с использованием КТВР всех больных ССД, независимо от клинической формы, для своевременного выявления и лечения ИПЛ.

Нами было отмечено, что частота выявления ИПЛ не зависела от давности заболевания и была практически одинаковой как у больных с небольшой давностью болезни, так и у длительно страдающих ССД (рис. 4).

Независимо от давности болезни, обширное и тяжелое ИПЛ встречалось как у больных с ранней стадией (длительность ССД <4 лет), так и у длительно болеющих, т. е. «массивность» поражения не коррелировала прямо с длительностью ССД. Примерно у 15% наших больных поражение легких по типу ИПЛ не развилось совсем даже при длительном течении болезни (при диагностике по данным КТВР). Так как со временем частота выявления ИПЛ не нарастает, т. е. накопления новых случаев не происходит, можно заключить, что поражение легких у больных началось уже в первые годы болезни.

Данные литературы свидетельствуют о том, что первые годы болезни являются определяющими в плане возникновения и развития висцеритов. Так, на большом клиническом материале было показано, что развитие тяжелой висцеральной патологии у большинства больных наблюдалось в течение первых 3 лет болезни [38]. Эти общие наблюдения в полной мере относятся и к поражению легких. Известно, что начало фиброзирующего процесса в легких приходится на первые 3 года болезни у большинства больных [36, 39, 40]. При этом у 45–55% больных развивались тяжелые формы поражения. Наибольшая потеря легочных объемов (основной функциональный признак фиброзирующего процесса) произошла в первые 2 года, даже если у больных не было клинических проявлений поражения легких. В последующем темпы снижения легочных объемов существенно замедляются, при этом давность болезни становится тем фактором, по которому можно предположительно оценить степень утраты дыхательной функции легких [40]. A.J. Geirsson и соавт. также полагали, что после 5 лет заболевания темп прогрессирования висцеральной патологии замедляется [41]. Наши наблюдения согласуются с цитируемыми выше и позволяют с большим основанием полагать, что вовлечение легких в фиброзирующий процесс и степень его выраженности детерминируются изначально и реализуются уже на ранних стадиях, независимо от клинической формы болезни (диффузной, лимитированной или другой). В этом контексте становятся очевидными важность и необходимость применения КТВР у всех больных ССД в возможно ранние сроки и обязательного направления на это исследование впервые выявленных больных ССД.

Изучение локализации рентгенологических проявлений ИПЛ показало определенные закономерности

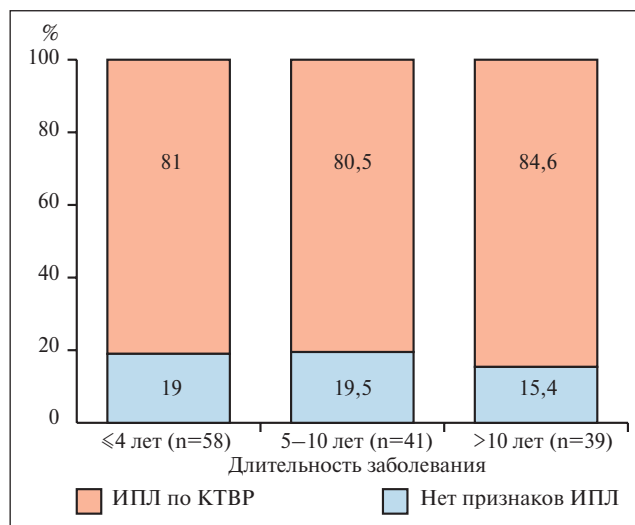


Рис. 4. Частота поражения паренхимы легких при разной длительности заболевания (%)

сти в процессе распространения фиброзирующего процесса в легких.

Как видно из табл. 1, частота выявления интерстициальных изменений уменьшалась от нижних отделов легких к верхним. Базальные отделы нижней доли были вовлечены у всех больных. Вторым по частоте было поражение VI сегментов нижних долей легких, изменения в которых всегда сочетались с процессом в базальных отделах. Существенно, что у 45 и 46% больных были поражены только нижние доли легких (соответственно справа и слева), т. е. почти у половины процесс был весьма ограниченным. Важно отметить, что вышележащие зоны 1 и 2 никогда не вовлекались изолированно, без одновременного поражения VI сегмента и нижележащей зоны 4. При этом поражение всех четырех зон обнаружено у 27% больных. Поражение базальных отделов легких характерно и для идиопатической обычной интерстициальной пневмонии, и для ее неспецифического варианта, однако определенная последовательность вовлечения зон не имеет такой строгой закономерности. При идиопатических пневмониях одновременное с нижними вовлечение средних и верхних отделов встречается значительно чаще (до 70%), возможно (хотя и редко) изолированное или преи-

Таблица 1

Частота выявления рентгенологических признаков ИПЛ в условно выделяемых зонах легких у 113 больных ССД

Исследуемые зоны легких	Правое легкое	Левое легкое
Зона 1 – верхние отделы	Верхняя доля 30 (27%)	I–III сегменты верхней доли 30 (27%)
Зона 2 – средние отделы	Средняя доля 62 (55%)	Язычковые сегменты верхней доли 61 (54%)
Нижние отделы Зона 3	VI сегмент нижней доли 83 (73,5%)	VI сегмент нижней доли 82 (73%)
Зона 4	Базальные сегменты нижней доли 113 (100%)	Базальные сегменты нижней доли 113 (100%)

мущественное поражение верхних отделов, а в целом отдельные гистоморфологические варианты идиопатических ИПЛ существенно отличаются локализацией поражения. Так, для острой интерстициальной пневмонии характерно диффузное поражение легких, для десквамативной — многоочаговое, а для лимфоцитарной пневмонии никакой доминантности в распространении не отмечено совсем [42].

Как уже было указано выше, в нашей группе больных частота вовлечения легочной паренхимы не нараста-

ла при увеличении длительности болезни, в то же время у определенной части больных (но не у всех) распространенность и выраженность ИПЛ зависела от длительности болезни. При небольшой давности ИПЛ у всех больных (100%) выявлялось поражение базальных сегментов (зона 4), которое у половины (54–55% больных) распространялось на вышележащие зоны по мере прогрессирования заболевания. При этом доля больных с поражением всех отделов легких (включая верхние) оказалась значимо больше среди лиц с длительностью заболевания ≥ 10 лет,

чем у пациентов с давностью ССД до 4 лет: соответственно 42 и 15% ($p < 0,006$).

Нами была отмечена определенная связь между возрастом больных и развитием ИПЛ. Так, в дебюте ССД больные с поражением легких были достоверно старше, чем больные без поражения легких (соответственно 39 лет и 31 год, $p < 0,03$). У больных с ИПЛ выявлена положительная корреляция распространенности интерстициальных изменений с возрастом дебюта ССД ($r = 0,29$; $p < 0,0001$), т. е. чем старше они были в момент возникновения болезни, тем более массивным оказывалось поражение интерстиция в момент первого обследования. Эти наблюдения согласуются с ранее обоснованным представлением о том, что у больных ССД старшего возраста прогноз жизни хуже, чем у более молодых [43]. Сравнение кумулятивных частот выживаемости больных ССД в возрасте до 40 лет и старше 40 лет выявило существенное снижение выживаемости во второй группе уже в первые годы наблюдения, что не может быть обусловлено лишь естественным увеличением летальности с возрастом [44]. Интересно, что при сравнении больных, заболевших ССД в пожилом возрасте, т. е. после 75 лет, и до 75 лет, летальность оказалась выше в первой группе, а выживаемость после установления диагноза — примерно одинаковой [45]. Недавно при сравнении больных с ранним и поздним началом ССД было показано, что заболевшие в более молодом возрасте имеют меньшую частоту развития легочного фиброза (по совокупным данным рентгенографии и/или КТВР), легочной артериальной и ренальной гипертензии и миокардиальной дисфункции, т. е. более благоприятное течение ССД. При этом увеличение летальности ассоциировалось с увеличением возраста, в котором дебютировал феномен Рейно [4]. В нашей группе частота выявления фиброзирующего поражения

Таблица 2

Частота выявления основных радиологических признаков у больных с интерстициальным поражением легких ($n = 113$)

Радиологический признак	Абс. число (%)
Линейные и ретикулярные изменения	
Утолщение центрального интерстиция	51 (45)
Утолщение стенок бронхов	90 (80)
Перибронховаскулярные муфты	48 (43)
Утолщение междольковых перегородок равномерное	87 (77)
Утолщение междольковых перегородок очаговое	6 (5)
Утолщение внутридольковых перегородок	111 (98)
Очаговые изменения	
Перилимфатические очаги	2 (2)
Центрилобулярные очаги	1 (1)
Локальное увеличение плотности легочной ткани	
Инфильтраты	2 (2)
Симптом матового стекла	72 (64)
Зоны консолидации	13 (12)
Локальное понижение плотности легочной ткани	
Центрилобулярная эмфизема	1 (1)
Панлобулярная эмфизема	4 (4)
Буллезная эмфизема	1 (1)
Мешотчатые и цилиндрические бронхоэктазы	43 (38)
Тракционные бронхоэктазы	23 (20)
Сотовое легкое	37 (33)
— мелкие кисты при сотовом легком	37 (33)
— крупные кисты при сотовом легком	8 (7)
Небольшие буллы	8 (7)
Очаги с распадом	0
Внепаренхиматозные изменения	
Утолщение плевры	57 (50)
Плевральный выпот	0
Плевральный выпот организованный	2 (2)
Увеличенные лимфатические узлы средостения	6 (5)

легких у больных разного возраста была одинаковой (при установлении диагноза по данным КТВР), но интенсивность фиброзных изменений в легких была более значительной у лиц старшего возраста.

Особый интерес представило детальное изучение семиотики ИПЛ в нашей группе больных, поскольку подобные исследования в России единичны. Нами детально изучен спектр выявляемых признаков ИПЛ и их частота, которые приведены в табл. 2. Из 113 человек с ИПЛ у 98 (86,7%) наличие изменений в легких было строго симметричным. Большинство рентгенологических признаков на разных уровнях выявлялись в обоих легких с близкой частотой, поэтому в табл. 2 приведены средние значения по обоим легким.

Интересно, что при локализации процесса только в базальных сегментах — «стартовой площадке» ИПЛ — утолщение внутридольковых перегородок обнаружено у всех больных, при этом другие признаки встречались гораздо реже, а изменения центрального интерстиция, перибронховаскулярные муфты, бронхоэктазы, утолщение плевры не встречались совсем. У 1/3 (30%) больных линейные и ретикулярные изменения были единственным проявлением ИПЛ, а у 1/5 части больных они были ограничены только базальными сегментами и не распространялись на другие отделы.

Наиболее часто регистрируемыми КТ-признаками ИПЛ в настоящем исследовании оказались характерные черты фиброза паренхимы легких: линейные и ретикулярные изменения, симптомом матового стекла, бронхоэктазы (тракционные, мешотчатые), сотовое легкое. Редкими находками были очаговые инфильтративные изменения, зоны консолидации, буллы и основные типы эмфизематозной перестройки паренхимы. Изменения интерстиция в половине случаев сочетались с уплотнением плевры, по-видимому, вследствие ее фиброзных изменений. Ни в одном случае не наблюдался плевральный выпот (экссудативный плеврит). Увеличенные лимфатические узлы средостения встречались редко. Общая семиотика поражения интерстиция у больных ССД оказалась очень характерной для ИПЛ и во многом близка к описываемой в других когортах. По данным разных авторов, у больных ССД с ИПЛ частота выявления ретикулярных изменений достигает 80–90%, при этом симптом матового стекла определяют у 35–50% больных, а симптомы сотового легкого — в 30–37% случаев [6, 7, 9, 16]. При большом качественном сходстве изученной нами группы больных ССД с данными зарубежных исследователей, в целом она отличалась более высокой частотой таких интерстициальных изменений, как феномен матового стекла (64%), бронхоэктазы (58%), несомненно свидетельствуя о «продвинутых» фиброзных изменениях в момент обследования. Это подтверждает и высокая частота выявления участков сотового легкого — у 1/3 больных (33%), при этом мешотчатые, цилиндрические и тракционные бронхоэктазы имелись у 75% из них.

В изучаемой нами когорте феномен матового стекла ни в одном случае не был изолированным симптомом ИПЛ, а всегда обнаруживался одновременно с другими основными КТ-признаками ИПЛ — линейными и ретикулярными изменениями и/или очагами сотового легкого. Более того, у всех больных с признаками сотового легкого и различными видами бронхоэктазов (т. е. безусловными признаками фиброза) одновременно имелись и

зоны матового стекла. Это позволяет рассматривать признак матового стекла как близкую предстadium сотового легкого. Мы также полагаем, что у ряда больных ретикулярные изменения могут быть отнесены к более ранним признакам, чем «матовое стекло». По-видимому, различные КТ-проявления ИПЛ отражают разные количественные уровни или стадии фиброзирующего процесса (т. е. ретикулярные изменения возникают раньше, чем «матовое стекло») либо разные патогенетические варианты ИПЛ при ССД, отличающиеся разной степенью превалирования процессов воспалительной инфильтрации и фиброза.

Как уже отмечалось выше, по данным морфологических исследований, включающих аутопсийный материал, было показано, что у большинства больных ССД с ИПЛ определяются выраженные признаки фиброза легких, в том числе участки сотового легкого. Это совпадает с данными оценки прижизненного биопсийного материала. Несмотря на то что у больных ССД чаще выявляются гистоморфологические изменения, классифицируемые как NSIP, превалирует ее преимущественно фиброзный вариант, мало отличающийся от обычной интерстициальной пневмонии, для которой характерны выраженные и тяжелые фиброзные изменения легочной ткани [8, 28, 30, 46, 47]. Это дает основание полагать, что воспаление не всегда и не обязательно предшествует развитию фиброза. Фиброзирующий процесс может быть изначально «первичным», отражая прямую активацию фибробластов профиброзными медиаторами. Об этом свидетельствуют клинические формы ИПЛ, морфологически характеризующиеся наличием выраженного фиброза и полным отсутствием признаков воспаления. Так, описано быстрое прогрессирование интерстициального поражения легких, которое было нечувствительным к традиционному лечению глюкокортикоидами и циклофосфаном, у 36-летней женщины с ССД. Больная погибла от дыхательной недостаточности менее чем через полгода от начала ССД. Аутопсия показала превалирование паренхиматозных фиброзных изменений и полное отсутствие потенциально курабельного тканевого воспаления [48]. Авторы этого трагического наблюдения высказали мнение, что легочное воспаление может быть эпифеноменом к основному фиброзному процессу, характеризующемуся пролиферацией и дифференциацией миофибробластов — основных эффекторных клеток, осуществляющих избыточный синтез коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

При детальной характеристике поражения паренхимы легких нами отмечена большая гетерогенность в проявлениях ИПЛ по данным КТВР. Почти у половины больных интерстициальная пневмония как по выраженности, так и по распространенности носила в момент обследования весьма скромный характер. В то же время почти у 1/3 больных выявлено распространение фиброзных изменений (включая элементы сотового легкого) на все отделы легких. Частота выявления характерных признаков ИПЛ в значительной степени зависела от его распространенности: чем больше была распространенность ИПЛ, тем тяжелее были его проявления (табл. 3).

При тотальном вовлечении легких частота всех проявлений фиброзирующего процесса была самой высокой. У таких больных участки сотового легкого обнаруживались в 5 раз чаще, чем у больных с поражением

Таблица 3

Частота основных КТ-признаков поражения паренхимы легких при различной распространенности фиброзирующего процесса

Определяемые при КТ признаки	Зоны поражения легких			
	только базальные сегменты — зона 4 (n=26)	базальные и VI сегменты — зоны 3 и 4 (n=24)	нижние и средние отделы — зоны 2—4 (n=32)	вовлечение всех отделов — зоны 1—4 (n=31)
Утолщение междольковых перегородок	10 (39%)	20 (83%)	28 (88%)	29 (94%)
Утолщение центрального интерстиция	0	7 (29%)	15 (47%)	29 (94%)
Утолщение стенок бронхов	11 (42%)	19 (79%)	27 (84%)	31 (100%)
Перибронховаскулярные муфты	0	5 (21%)	17 (53%)	26 (84%)
Симптом матового стекла	5 (19%)	12 (50%)	25 (78%)	30 (97%)
Мешотчатые, цилиндрические бронхоэктазы	0	4 (17%)	15 (47%)	24 (77%)
Тракционные бронхоэктазы	0	1 (4%)	6 (19%)	16 (52%)
Сотовое легкое	3 (12%)	5 (21%)	10 (31%)	19 (61%)
Утолщение плевры	0	8 (33%)	20 (63%)	29 (94%)

только базальных сегментов. Таким образом, распространение снизу вверх носило не только количественный, но и качественный характер, а между распространенностью и частотой проявлений фиброза существует прямая зависимость. Поэтому наличие изменений в средних и, особенно, в верхних отделах легких обязательно ассоциируется с более выраженным фиброзным процессом, чем при изолированном поражении нижних долей. Закономерным представляется тот факт, что по мере вовлечения средних и верхних отделов легких клинические проявления ИПЛ становились более очевидными, свидетельствуя о прогрессировании процесса в паренхиме легких [32].

Заключение. С помощью КТВР интерстициальное поражение легких обнаружено у 82% больных ССД. Частота обнаружения ИПЛ не зависит от давности ССД и высока уже в первые годы болезни. Проявления ИПЛ зависят от объема поражения легочной паренхимы, степени превалирования фиброзных изменений, темпов прогрессирования и т. д. Общими чертами ИПЛ при ССД является строго последовательное распространение КТ-

изменений от базальных к VI сегменту и далее на вышележащие отделы, а также нарастание частоты симптомов необратимого фиброза при увеличении длительности болезни. Это дает основание утверждать, что даже при скромных рентгенологических проявлениях ИПЛ в момент обследования большинство больных находятся в стадии формирования развернутой картины ИПЛ, т. е. изменения в легких носят прогрессирующий характер, а данные КТВР отражают разные фазы фиброзирующего процесса в легких. Проведение КТВР у больных ССД позволяет не только выявить характерные симптомы ИПЛ, но и оценить стадию развития патологического процесса в легких у данного больного, поэтому оценка исходных рентгенологических проявлений и динамическое наблюдение больных представляются исключительно важными с точки зрения выбора терапевтической стратегии и тактики. Это диктует необходимость углубленного обследования с использованием КТВР всех больных ССД, независимо от клинической формы, в возможно более ранние сроки для своевременного выявления и лечения ИПЛ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Altman R.D., Medsger T.A.Jr., Bloch D.A. et al. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthr Rheum* 1991;34(4):403–13.
- Bulpitt K.J., Clements P.J., Lachenbruch P.A. et al. Early undifferentiated connective tissue disease: III. Outcome and prognostic indicators in early scleroderma (systemic sclerosis). *Ann Intern Med* 1993;118(8):602–9.
- Mayes M.D., Lacey J.V. Jr., Beebe-Dimmer J. et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthr Rheum* 2003;48:2246–55.
- Tyndall A.J., Bannet 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;69:1809–15.
- Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина 1993;75–140.
- Schurawitzki H., Stiglbauer R., Graninger W. et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990;176(3):755–59.
- 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.
- Desai S.R., Veeraraghavan S., Hansell D.M. et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and non-specific interstitial pneumonia. *Radiology* 2004;232:560–7.
- Goldin J.G., Lynch D.A., Strollo D.C. et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 2008;134(2):358–67.
- Kim E.A., Johkoh T., Lee K.S. et al. Interstitial pneumonia in progressive systemic sclerosis: serial high-resolution CT findings with functional correlation.

- J Comput Assist Tomogr 2001;25:757–63.
11. Warrick J.H., Bhalla M., Schabel S.I. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol* 1991;18(10):1520–8.
 12. Георгиади С.Г., Котляров П.М. Компьютерно-томографические признаки диффузных заболеваний легких. *Вестн РНЦПР МЗ РФ* 2004;4:20–5.
 13. Ooi G.C., Mok M.Y., Tsang K.W. et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Acta Radiol* 2003;44(3):258–64.
 14. De Santis M., Bosello S., La Torre G. et al. Functional, radiological and biological markers of alveolitis and infections of the lower respiratory tract in patients with systemic sclerosis. *Respir Res* 2005;17:96–107.
 15. Afeltra A., Zennaro D., Garzia P. et al. Prevalence of interstitial lung involvement in patients with connective tissue diseases assessed with high-resolution computed tomography. *Scand J Rheumatol* 2006;35(5):388–94.
 16. 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.
 17. Latsi P.I., Wells A.U. Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:748–55.
 18. Wells A.U., Hansell D.M., Corrin B. et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax* 1992;47(9):738–42.
 19. Bouros D., Wells A.U., Nicholson A.G. et al. Histopathologic subset of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1581–6.
 20. Wells A.U., Hansell D.M., Rubens M.B. et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. Bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(2):462–8.
 21. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J. et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655–66.
 22. Тюрин И.Е. Методы визуализации. В кн.: Респираторная медицина: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007;1:306–16.
 23. Strange C., Bolster M.B., Roth M.D. et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:91–8.
 24. Harrison N.K., Myers A.R., Corrin B. et al. Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(3 Pt 1):706–13.
 25. Strollo D., Goldin J. Imaging lung disease in Systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:156–61.
 26. Wells A.U. High-resolution computer tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology* 2008;47:59–61.
 27. Lynch D.A. Nonspecific interstitial pneumonia: evolving concepts. *Radiology* 2001;221:583–6.
 28. Kim D.S., Yoo B., Lee J.S. et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19:121–7.
 29. Hunninghake G.W., Lynch D.A., Gallivan J.R. et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003;124:1215–23.
 30. Piper W.N., Helwig E.B. Progressive systemic sclerosis: visceral manifestation in generalized scleroderma. *AMA Arch Derm* 1955;72:535–46.
 31. Khanna D., Drown K.K., Clements P.J. et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease – proposed recommendations for future randomized clinical trials. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(Suppl. 58):55–62.
 32. Теплова Л.В., Ананьева Л.П., Лесняк В.Н. и др. Системная склеродермия с интерстициальным поражением легких: сравнительная клиническая характеристика с больными без поражения легких. *Науч-практич ревматол* 2010;3:41–7.
 33. Masi A.T., Rodnan G.P., Medsger T.A. et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthr Rheum* 1980;23(5):581–90.
 34. LeRoy E.C., Black C., Fleischmajer R. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15(2):202–5.
 35. Clements P.J., Medsger T.A. Jr. Cutaneous involvement. In: Clements P.J., Furst D.E., eds. *Systemic sclerosis*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004;129–50.
 36. Steen V.D., Medsger T.A. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthr Rheum* 2000;43:2437–44.
 37. Clements P.J., Roth M.D., Elashoff R. et al. Scleroderma Lung Study (SLS): differences in presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1641–7.
 38. Lally E.V., Jimenez S.A., Kaplan S.R. Progressive systemic sclerosis: mode of presentation, rapidly progressive disease course, and mortality based on an analysis of 91 patients. *Semin Arthr Rheum* 1988;18(1):1–13.
 39. Greidinger E.L., Flaherty K.T., White B. et al. African-American race and antibodies to topoisomerase I are associated with increased severity of scleroderma lung disease. *Chest* 1998;114(3):801–7.
 40. Steen V.D., Conte C., Owens G.R. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 1994;37(9):1283–9.
 41. Geirsson A.J., Steinsson K., Guthmundsson S. et al. Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 1994;53:502–5.
 42. Gotway M.B., Freemer M.M., King T.E. Jr. Challenges in pulmonary fibrosis. 1: Use of high resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 2007;62(6):546–53.
 43. Hochberg M.C., Lopez-Acyna D., Gittelsohn A.M. Mortality from systemic sclerosis (scleroderma). Ed. by C.M. Blsck et al. New York, 1985;61–70.
 44. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. В кн.: Сигидин Я.А., Иванова М.М., Гусева Н.Г. Диффузные болезни соединительной ткани. М.: Медицина, 2004;446.
 45. Hügler T., Schuetz P., Daikeler T. et al. Late-onset systemic sclerosis – a systematic survey of the EULAR scleroderma trials and research group database. *Rheumatology (Oxford)* 2010, Sep 30 [Epub. ahead of print].
 46. Fisher A., Swigris J.J., Groshong S.D. et al. Clinically significant Interstitial lung disease in limited scleroderma. *Chest* 2008;134:601–5.
 47. Colby T.V., Carrington C.B. Interstitial lung disease. Thurlbeck W.M., Churg A.M., eds. *Pathology of the lung*. New York: Thieme Medical Publishers, 1995;589–737.
 48. Phillips K., Byrne-Dugan C., Batterson E., Seibold J.R. Rapidly progressive fatal interstitial lung disease in a patient with systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:225–8.

Поступила 22.12.10