

Интерстициальное поражение легких при системной склеродермии (обзор литературы и собственное клиническое наблюдение)

М.С.Нашатырева, И.Н.Трофименко, Б.А.Черняк

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664049, Иркутск, мкр Юбилейный, 100

Информация об авторах

Нашатырева Мария Сергеевна – аспирант кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3952) 22-85-77; e-mail: volga-89@list.ru

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

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

Резюме

Интерстициальное поражение является одним из самых частых вариантов патологии легких у больных системной склеродермией (ССД). В большинстве случаев интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) формируется в период развернутой клинической картины ССД, однако оно может манифестировать с интерстициального поражения легких, что существенно затрудняет раннюю нозологическую диагностику. Среди вариантов интерстициального поражения легких при ССД чаще всего встречаются паттерны неспецифической и обычной интерстициальной пневмонии. Клинические проявления ИЗЛ при ССД неспецифичны и существенно различаются между пациентами от бессимптомных до быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности. Ранняя диагностика субклинического интерстициального поражения легких при ССД осуществляется при проведении компьютерной томографии легких высокого разрешения. При своевременной диагностике прогрессирующих форм ИЗЛ при ССД требуется активная иммуносупрессивная терапия. В представленном клиническом наблюдении продемонстрирован случай поздней диагностики ИЗЛ при ССД.

Ключевые слова: интерстициальное заболевание легких, системная склеродермия.

Для цитирования: Нашатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Интерстициальное поражение легких при системной склеродермии (обзор литературы и собственное клиническое наблюдение). *Пульмонология*. 2020; 30 (1): 102–108. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-102-108

Interstitial lung lesion in systemic scleroderma (literature review and personal observation)

Mariya S. Nashatyreva, Irina N. Trofimenko, Boris A. Chernyak

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training; mkr Yubileyny 100, Irkutsk, 664079, Russia

Author information

Mariya S. Nashatyreva, Postgraduate student, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training; tel.: (3952) 22-85-77; e-mail: volga-89@list.ru

Irina N. Trofimenko, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training; tel.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru

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

Abstract

Interstitial lesion is one of the most common lung pathologies in patients with systemic scleroderma (SS) In most cases, interstitial lung disease (ILD) is formed during the detailed clinical picture of SS, but it can manifest from interstitial lung disease, which significantly complicates early nosological diagnosis. Patterns of non-specific and common interstitial pneumonia are most often found among the variants of interstitial lung lesion at SS Clinical manifestations of ILD-SS are non-specific and vary significantly between patients from asymptomatic to rapidly progressing respiratory failure. Early diagnosis of subclinical interstitial pulmonary lesion at SS is carried out using high-resolution computed tomography. Active immunosuppressive therapy is required for timely diagnosis of progressive forms of ILD-SS The presented clinical study demonstrates a case of late diagnosis of ILD-SS

Key words: interstitial lung disease, systemic scleroderma.

For citation: Nashatyreva M.S., Trofimenko I.N., Chernyak B.A. Interstitial lung lesion in systemic scleroderma (literature review and personal observation). *Russian Pulmonology*. 2020; 30 (1): 102–108 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-102-108

Поражение легких является одним из самых частых висцеральных проявлений у больных системной склеродермией (ССД) и встречается более чем у 80 % пациентов, занимая 2-е место по частоте после поражения пищевода [1, 2]. Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) при ССД встречаются чаще, чем при других системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ) и характеризуется более тяжелым течением [3, 4]. Основными вариантами поражения респираторной системы при ССД являются интерстициальные пневмонии и легочная артериальная гипертензия [5, 6]. Нередко осложнения, обусловленные вовлечением интерстиция легких, при ССД становятся ведущими при определении прогноза [7–10]. Развитие легочного фиброза и / или легочного васкулита при ССД является определяющим предиктором неблагоприятного течения заболевания, а по клинической значимости превосходит поражение почек [11, 12]. Так, кумулятивная 10-летняя выживаемость пациентов с ССД составляет 74,9 %, тогда как в случае ИЗЛ при ССД выживаемость больных в течение 10 лет существенно ниже – 29–69 % [13, 14].

Среди вариантов интерстициального поражения легких при ССД чаще встречается неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) – 78 %, это значительно реже, чем обычная интерстициальная пневмония (10–15 % случаев) [3, 6, 14, 15]. Рентгеноморфологические паттерны интерстициальных пневмоний в рамках СЗСТ по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), так и по гистологической характеристике существенно не отличаются от идиопатических форм аналогичных вариантов интерстициальных пневмоний [6, 16], поэтому морфологической верификации диагноза ИЗЛ при ССД, как и при других СЗСТ, обычно не требуется, при этом КТВР легких рассматривается в качестве «золотого стандарта» диагностики интерстициальных поражений при ССД [5, 17]. По данным исследований [5, 13] показано, что при КТВР обнаружить патологические изменения паренхимы удается у 90 % больных ССД и почти в 100 % случаев – при аутопсии, тогда как нарушения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) выявляются у 45–70 % пациентов с ССД [18].

В большинстве случаев поражение органов дыхания формируется в период развернутой клинической картины ССД [4, 6, 9]. Вместе с тем ИЗЛ может предшествовать системным признакам болезни (кожные проявления, синдром Рейно и т. д.), которые появляются на фоне изменений легочной паренхимы спустя месяцы и даже годы [4, 16]. Другими словами, ССД может дебютировать как ИЗЛ, при этом существенно затрудняется ранняя нозологическая диагностика. Кроме того, клинические проявления ИЗЛ при ССД существенно различаются – от бессимптомного до агрессивного быстро прогрессирующего легочного фиброза [9]. Трудности диагностики обусловлены также неспецифичностью клинических проявлений, которые обычно сопровождаются одышкой при физической нагрузке, сла-

бостью и непродуктивным кашлем, реже встречаются боль в грудной клетке и кровохарканье [4, 6].

К факторам риска развития и / или прогрессирования ИЗЛ у пациентов с ССД относятся диффузная форма болезни, мужской пол, пожилой возраст в начале заболевания, недавний дебют ССД [3, 19, 20]. Особое значение имеет ассоциация с такими антителами (АТ), как антицентромерные АТ, АТ к топоизомеразе-1 (анти-Scl-70). Так, наличие анти-Scl-70 ассоциируется с высоким риском ИЗЛ быстро прогрессирующего течения, тогда как при обнаружении антицентромерных АТ снижается вероятность ИЗЛ при ССД [1, 4, 6].

При своевременной диагностике прогрессирующих форм ИЗЛ требуется активная иммуносупрессивная терапия. Обычно при клинико-рентгенологическом прогрессировании ИЗЛ при ССД лечение проводится в рамках основного заболевания [8]. Показано, что при приеме циклофосфида и микофенолата мофетила показатели легочной функции у большинства больных ССД в равной степени улучшаются и / или стабилизируются по сравнению с плацебо [21, 22]. В последние годы накапливается все больше наблюдений эффективности и безопасности применения у больных с ИЗЛ при ССД антифибротических препаратов (нинтеданиба и пирфенидона) [23–25]. В настоящее время проводится ряд рандомизированных клинических исследований, по результатам которых оценивается эффективность потенциальной терапии ИЗЛ при ССД с применением таких препаратов, как ритуксимаб, нинтеданиб, пирфенидон, абатацепт, тоцилизумаб и некоторых других молекул [4, 26]. Представлено клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка Р. 56 лет. При поступлении в пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница» пациентка предъявляла жалобы на одышку при незначительном физическом напряжении, навязчивый непродуктивный кашель, слабость, снижение массы тела на 12 кг за последние 6 мес., кровохарканье, повышение температуры тела до 39 °С.

Из анамнеза заболевания: одышку впервые отметила 4 года назад; терапевтом установлен диагноз бронхиальная астма, назначен салметерол / флутиказон 50 / 250 мкг, по 2 вдоха 2 раза в сутки, терапия в течение 3 мес. – без клинического эффекта. Тогда же впервые выполнена КТВР легких, по результатам которой в базальных отделах и верхних долях субплеврально выявлена ретикулярная исчерченность, формирование тракционных бронхоэктазов и «сотового легкого» (рис. 1).

С результатами КТВР легких пациентка обратилась к пульмонологу. При аускультации легких выявлены сухие свистящие хрипы, двусторонняя крепитация, частота дыхательных движений (ЧДД) – 18 в минуту, насыщение крови кислородом по пульсоксиметрии (SpO₂) – 96 %. Дифференциально-диагностический ряд включал идиопатический легочный фиброз, НСИП, саркоидоз; от предложенной морфологической верификации диагноза пациентка отказалась.

По оценке врача-рентгенолога, при повторном КТВР-исследовании легких через 2 года динамика отсутствовала (рис. 2).

В течение последних 1,5 лет одышка нарастала, появился непродуктивный кашель, стала отмечать снижение массы тела, за 1 мес. до госпитализации значительно усилились одышка и кашель, появились кровохарканье и повышение температуры тела.

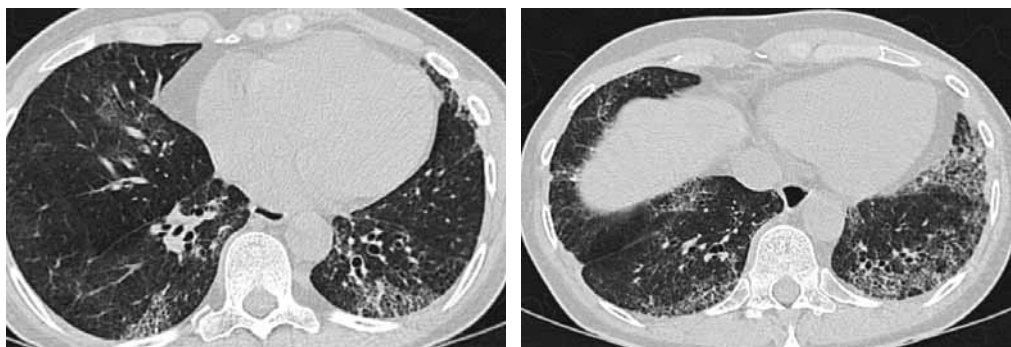


Рис. 1. Аксиальные сканы пациентки Р. (2014), полученные при проведении компьютерной томографии высокого разрешения
Figure 1. Axial scans of patient R. (2014), obtained by using a high-resolution computed tomography

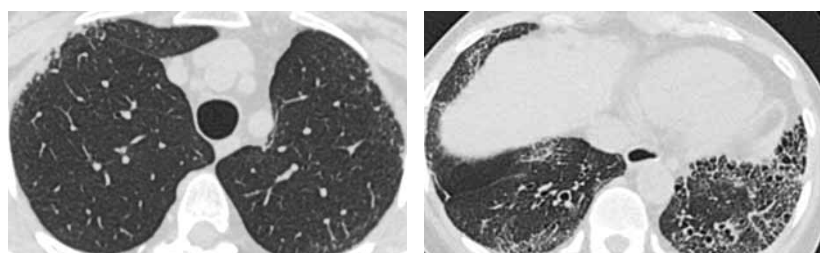


Рис. 2. Аксиальные сканы пациентки Р. (2016), полученные при проведении компьютерной томографии высокого разрешения
Figure 2. Axial scans of patient R. (2016), obtained using a high-resolution computed tomography

Из анамнеза жизни: никогда не курила, работала медицинской сестрой. По поводу хронических заболеваний не наблюдалась. Проживает в квартире без кондиционера и признаков загрязнения плесневыми грибами, домашние животные и птицы отсутствуют.

Дополнительно к анамнезу выяснено, что зябкость пальцев кистей и стоп, посинение пальцев на холоде беспокоят больную около 10 лет.

Общее состояние тяжелое. Индекс массы тела – 19,0 кг / м². Кожные покровы бледные, высыпаний нет. Симптом «кисета». В нижних отделах легких с обеих сторон выслушивается крепитация. ЧДД – 20 в минуту, SpO₂ – 84 %, при инсуффляции O₂ – 99 %. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 86 в минуту, артериальное давление (АД) – 100 / 60 мм рт. ст.

При фибробронхоскопии обнаружено поступление свежей крови со всех сегментов справа. Выполнена бронхиальная артериография и эмболизация бронхиальных артерий.

По данным КТВР легких (рис. 3) установлено, что воздушность паренхимы правого легкого снижена за счет зон консолида-

ции, по периферии – симптом *halo*. В верхней доле левого легкого аналогичное очаговое снижение воздушности. В паренхиме обоих легких – мелкие очаги размерами от 2 × 1 до 4 × 3 мм. В кортикальных отделах обоих легких – «сотовое легкое». Медиастинальные лимфатические узлы увеличены до 19 × 11 мм.

Общий анализ крови: лейкоцитоз – 15,1 × 10⁹ / л, нейтрофилы – 85,5 %, гемоглобин – 99 г / л, тромбоциты – 486 × 10⁹ / л. Биохимические показатели крови – без особенностей. Общий анализ мочи: белок – 0,5 г / л. Микроскопия мазка: эритроциты – 135 в поле зрения (п. з.), лейкоциты – 10 в п. з. Коагулограмма: антитромбин III – 68,3 % (75,0–125,0), D-димер – 14,69 мг / л (0,0–0,49). Прокальцитонин – 0,05 нг / мл (0,00–0,50).

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) обнаружено расширение правых отделов сердца, признаки легочной гипертензии III степени. Выполнена КТВР-ангиография, данных за тромбоэмболию легочной артерии не получено.

В течение 2 дней в стационаре дыхательная недостаточность нарастала (SpO₂ – 73 %), пациентка переведена на искусственную вентиляцию легких.

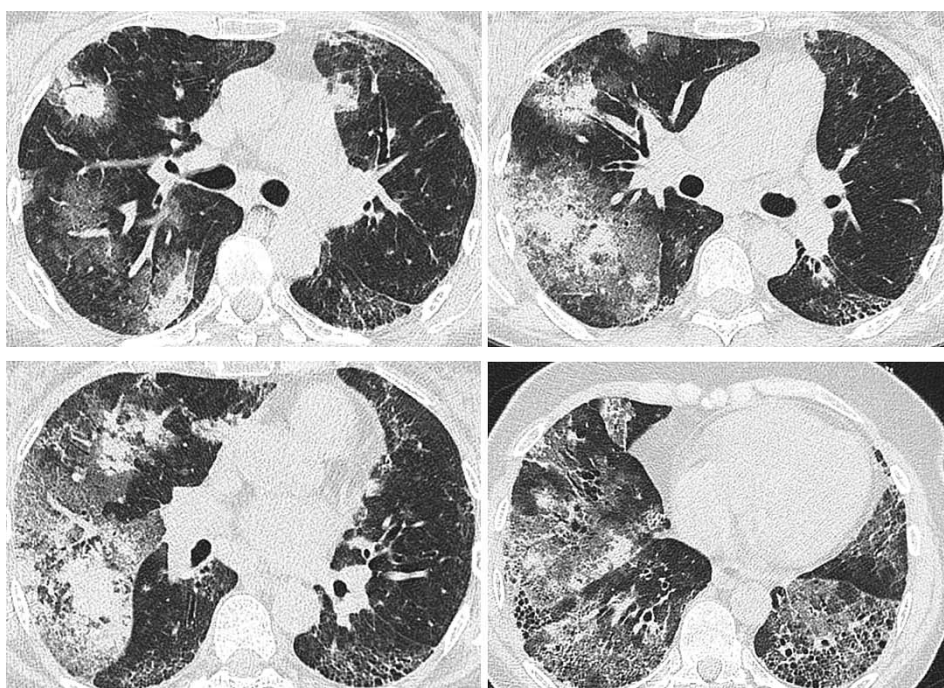


Рис. 3. Аксиальные сканы пациентки Р. на фоне легочного кровотечения (2017), полученные при проведении компьютерной томографии высокого разрешения
Figure 3. Axial scans of patient R. against the background of pulmonary hemorrhage (2017), obtained by high-resolution computed tomography

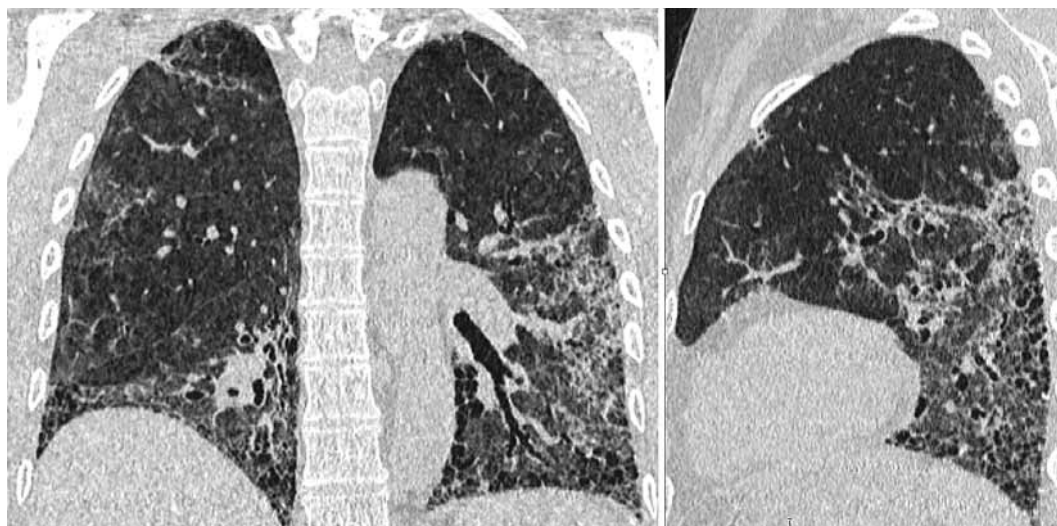


Рис. 4. Корональный и сагиттальный сканы пациентки Р. на фоне иммуносупрессивной терапии (2018), полученные при проведении компьютерной томографии высокого разрешения

Figure 4. Coronal and sagittal scans of patient R. in the background of immunosuppressive therapy (2018), obtained by high-resolution computed tomography

Проведен консилиум с участием пульмонолога, ревматолога; предварительный диагноз – васкулит неясного генеза, болезнь Гудпасчера (?), гранулематоз Вегенера (?). Для уточнения диагноза определены следующие маркеры СЗСТ: антинейтрофильные цитоплазматические АТ – 0,6 (норма < 1,0); АТ к двуспиральной ДНК – 7,7 МЕ / мл (норма < 10); антиядерные АТ – 0,2 (норма < 0,7); АТ IgG к фосфолипидам – 2,5 Ед / мл (норма 0–10); АТ IgM к фосфолипидам – 1,1 Ед / мл (норма 0–10); АТ к базальной мембране клубочков почек – 0,9 Ед / мл (норма – 0–19,9). Взята биопсия слизистой носа, гистологических данных за гранулематоз с полиангиитом не обнаружено.

Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1 000 мг № 3 с последующим переходом на прием перорального преднизолона 50 мг в сутки. На фоне лечения состояние с положительной динамикой, легочное кровотечение не рецидивировало.

По данным общего анализа мочи сохранялась протеинурия 0,028–0,067 г / л. При повторном исследовании серологических маркеров СЗСТ клинически значимых титров АТ не выявлено. Ревматологами установлен диагноз системный васкулит (изолированный легочный капиллярит), активность 3. В отделении проведена пульс-терапия метипредом 250 мг + циклофосфамид 600 мг внутривенно, доза преднизолона снижена до 40 мг.

По результатам КТВР легких в динамике установлено уменьшение инфильтрации на фоне распространенного интерстициального фиброза (рис. 4).

По результатам впервые проведенной спирометрии отмечено, что показатель ФЖЕЛ составил 70 %, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 74 %.

Для уточнения диагноза пациентке рекомендовано дообследование в медицинском учреждении федерального уровня, госпитализирована в 4-е терапевтическое отделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

При поступлении в стационар получены следующие данные: SpO₂ – 92–95 %; пройденная дистанция при выполнении 6-минутного шагового теста составила 434 м; десатурация – ≤ 89 %; давление в легочной артерии по данным ЭхоКГ – 39 мм рт. ст.; показатели функции внешнего дыхания (ФВД) – ФЖЕЛ – 70 %, ОФВ₁ – 69 %, диффузионная способность легких (DL_{CO}) – 33 %.

Пациентка консультирована в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой», установлен диагноз ССД, лимитированная форма, хроническое течение. Синдром Рейно, интерстициальное поражение легких по типу НСИП, кардиопатия (легочная гипертензия), капилляроскопические изменения. Дыхательная недостаточность I–II степени.

Доза преднизолона снижена до 20 мг в сутки, добавлен микофенолата мофетил 2 000 мг в сутки.

В настоящее время состояние пациентки удовлетворительное, она продолжает назначенное лечение. Жалобы на редкий кашель, одышку при умеренной физической нагрузке. По данным КТВР – без отрицательной динамики. Исследование ФВД: ФЖЕЛ – 78 %, ОФВ₁ – 77 %, DL_{CO} – 42 % (положительная динамика).

По данным представленного клинического наблюдения продемонстрировано интерстициальное поражение с формированием легочного фиброза у пациента с лимитированной формой ССД. Необходимо отметить, что риск развития и прогрессирования ИЗЛ наиболее высок на ранних стадиях ССД, в связи с чем для обеспечения раннего выявления и оценки динамики ИЗЛ показатели ФВД в первые годы заболевания должны контролироваться каждые 3–6 мес. (рис. 5) [4].

Если в дебюте клинических проявлений ИЗЛ при ССД показатели ФЖЕЛ приближаются к нормальным величинам, риск прогрессирования ИЗЛ остается низким [27].

На ранних стадиях ИЗЛ при ССД часто протекает бессимптомно, что отмечалось в представленном клиническом наблюдении, а при 1-м указании на одышку по данным КТВР легких уже отмечаются

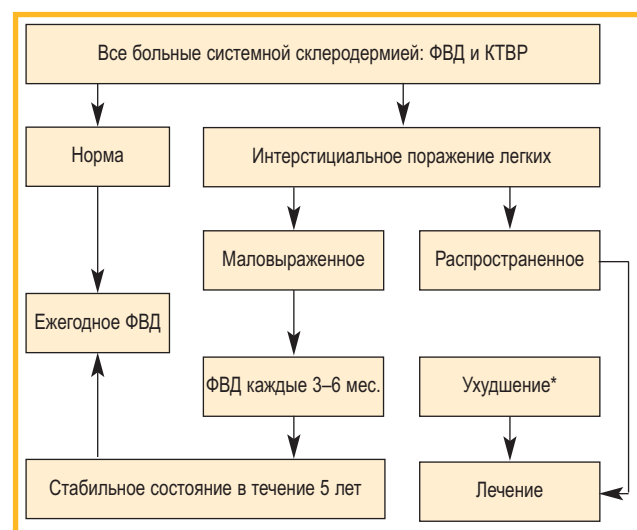


Рис. 5. Алгоритм наблюдения больных системной склеродермией [1]

Примечание: ССД – системная склеродермия; ФВД – функция внешнего дыхания; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; * – снижение форсированной жизненной емкости легких > 10 %, диффузионной способности легких по монооксиду углерода > 15 % в год.

Figure 5. Algorithm of patients follow-up with systemic sclerosis [1]
Note: * – reduction of forced vital capacity >10%, the diffusion capacity of lungs on carbon monoxide > 15% per year.

Таблица
Клинико-морфологические варианты интерстициальных заболеваний легких при системных заболеваниях соединительной ткани [29]
Table
Clinical and morphological variants of interstitial lung diseases in systemic diseases of connective tissue [29]

Вариант	Склеродермия	Полимиозит / дерматомиозит	Синдром Шегрена	РА	СКВ
ОИП	++	++	+	++	+
НСИП	++++	++++	+	+	++
ОП	+	++	+	+	+
ДАП	+	++	+	+	++
ЛИП	-	-	+++	-	-
Альвеолярные геморрагии	-	-	-	-	+++

Примечание: ОИП – обычная интерстициальная пневмония; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ОП – организующаяся пневмония; ДАП – диффузное альвеолярное повреждение; ЛИП – лимфоцитарная интерстициальная пневмония; РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка.

признаки фиброза. Проведение КТВР легких при ССД дает возможность ранней диагностики субклинического поражения интерстиция.

Снижение DL_{CO}, как и при многих других ИЗЛ, может быть первым проявлением ИЗЛ при ССД, однако этот показатель будет снижаться также при легочной артериальной гипертензии.

К редким клиническим проявлениям ИЗЛ при ССД относится легочный геморрагический синдром [6, 28]. По данным литературы, среди всех СЗСТ альвеолярные геморрагии встречаются в основном при системной красной волчанке [29], что, вероятнее всего, вызывало трудности при своевременной диагностике ССД в представленном клиническом случае (см. таблицу).

Заключение

Таким образом, диагностика ИЗЛ при ССД основывается на клинико-anamnestических и физикальных данных, КТВР легких, показателях функциональных и лабораторных тестов.

Должная клиническая настороженность и своевременная эффективная лечебно-диагностическая тактика в отношении ИЗЛ при ССД со стороны как пульмонолога, так и ревматолога позволят значительно оптимизировать диагностику, терапию и последующую реабилитацию пациентов с этим заболеванием. Наряду с базисной терапией ССД интерстициальные поражения легких необходимо рассматривать как важную мишень для терапевтического воздействия, что подтверждается результатами многочисленных рандомизированных клинических исследований, инициированных в последние годы.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Литература

- Ананьева Л.П. Диагностика и лечение интерстициального поражения легких при системной склеродермии. *Современная ревматология*. 2018; 12 (2): 12–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-2-12-21.
- Ferri C., Valentini G., Cozzi F. et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine* (Baltimore). 2002; 81 (2): 139–153. DOI: 10.1097/00005792-200203000-00004.
- Chowanec M., Skoczyńska M., Sokolik R. et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: challenges in early diagnosis and management. *Reumatologia*. 2018; 56 (4): 249–254. DOI: 10.5114/reum.2018.77977.
- Cottin V., Brown K.K. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir. Res.* 2019; 20: 13. DOI: 10.1186/s12931-019-0980-7.
- Cappelli S., Bellando Randone S., Camiciottoli G. et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (137): 411–419. DOI: 10.1183/16000617.00002915.
- Varga J. Clinical manifestations, evaluation, and diagnosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). *UpToDate*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-evaluation-and-diagnosis-of-interstitial-lung-disease-in-systemic-sclerosis-scleroderma>
- Valeyre D., Duchemann B., Nunes H. et al. Interstitial lung diseases. *Respiratory Epidemiology*. ERS Monogr., chapter 6. 2014; 65: XIV–XVII.
- Mathai S.C., Danoff S.K. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Br. Med. J.* 2016; 352: h6819. DOI: 10.1136/bmj.h6819.
- Jung E., Suh C.H., Kim H.A., Jung J.Y. Clinical characteristics of systemic sclerosis with interstitial lung disease. *Arch. Rheumatol.* 2018; 33 (3): 322–327. DOI: 10.5606/Arch Rheumatol.2018.6630.
- Khanna D., Nagaraja V., Tseng C.H. et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res. Ther.* 2015; 17: 372. DOI: 10.1186/s13075-015-0872-2.
- Antonioni K.M., Margaritopoulos G., Economidou F. et al. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (4): 882–896. DOI: 10.1183/09031936.00152607.
- Steen V.D., Medsger T.A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (7): 940–944. DOI: 10.1136/ard.2006.066068.
- Rubio-Rivas M., Royo C., Simeón C.P. et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014; 44 (2): 208–219. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.010.
- Bouros D., Wells A.U., Nicholson A.G. et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am. J. Respir.*

- Crit. Care Med.* 2002; 165 (12): 1581–1586. DOI: 10.1164/rccm.2106012.
15. Лесняк В.Н., Ананьева Л.П., Конева О.А. и др. Полуколичественные визуальные методы оценки выраженности интерстициальных поражений легких по данным компьютерной томографии при системной склеродермии. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 41–50. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-41-50.
 16. Cottin V. Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: a review. *Respirology.* 2016; 21 (2): 245–258. DOI: 10.1111/resp.12588.
 17. 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): 738–742. DOI: 10.1136/thx.47.9.738.
 18. Steen V.D., Conte C., Owens G.R., Medsger T.A. Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37 (9): 1283–1289. DOI: 10.1002/art.1780370903.
 19. Jaeger V.K., Wirz E.G., Allanore Y. et al. Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study. *PLoS One.* 2016; 11 (10): e0163894. DOI: 10.1371/journal.pone.0163894.
 20. Nihtyanova S.I., Schreiber B.E., Ong V.H. et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66 (6): 1625–1635. DOI: 10.1002/art.38390.
 21. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J. et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (25): 2655–2666. DOI: 10.1056/NEJMoa055120.
 22. Tashkin D.P., Roth M.D., Clements P.J. et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease: scleroderma lung study II (SLS-II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (9): 708–719. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7.
 23. Huang H., Feng R., Li S. et al. A case report: The efficacy of pirfenidone in a Chinese patient with progressive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a CARE-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (27): e4113. DOI: 10.1097/MD.0000000000004113.
 24. Miura Y., Saito T., Fujita K. et al. Clinical experience with pirfenidone in five patients with scleroderma-related interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2014; 31 (3): 235–238.
 25. Duarte A.C., Santos M.J., Cordeiro A. Anti-fibrotic nintedanib – a new opportunity for systemic sclerosis patients? *Clin. Rheumatol.* 2018; 37 (4): 1123–1127. DOI: 10.1007/s10067-017-3867-3.
 26. Distler O., Brown K.K., Distler J.H.W. et al. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS™). *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017; 35, Suppl. 106 (4): 75–81.
 27. Plastiras S.C., Karadimitrakis S.P., Ziakas P.D. et al. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum.* 2006; 55 (4): 598–602. DOI: 10.1002/art.22099.
 28. Kallenbach J., Prinsloo I., Zwi S. Progressive systemic sclerosis complicated by diffuse pulmonary haemorrhage. *Thorax.* 1977; 32 (6): 767–770. DOI: 10.1136/thx.32.6.767.
 29. Fischer A., du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet.* 2012; 380 (9842): 689–698. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61079-4.
- ## References
1. Anan'eva L.P. [Diagnosis and treatment of interstitial lung disease in scleroderma systematica]. *Sovremennaya revmatologiya.* 2018; 12 (2): 12–21/ DOI: 10.14412/1996-7012-2018-2-12-21 (in Russian).
 2. Ferri C., Valentini G., Cozzi F. et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002; 81 (2): 139–153. DOI: 10.1097/00005792-200203000-00004.
 3. Chowaniec M., Skoczyńska M., Sokolik R. et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: challenges in early diagnosis and management. *Reumatologia.* 2018; 56 (4): 249–254. DOI: 10.5114/reum.2018.77977.
 4. Cottin V., Brown K.K. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir. Res.* 2019; 20: 13. DOI: 10.1186/s12931-019-0980-7.
 5. Cappelli S., Bellando Randone S., Camiciottoli G. et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (137): 411–419. DOI: 10.1183/16000617.00002915.
 6. Varga J. Clinical manifestations, evaluation, and diagnosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). *UpToDate.* Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-evaluation-and-diagnosis-of-interstitial-lung-disease-in-systemic-sclerosis-scleroderma>
 7. Valeyre D., Duchemann B., Nunes H. et al. Interstitial lung diseases. *Respiratory Epidemiology.* ERS Monogr., chapter 6. 2014; 65: XIV–XVII.
 8. Mathai S.C., Danoff S.K. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Br. Med. J.* 2016; 352: h6819. DOI: 10.1136/bmj.h6819.
 9. Jung E., Suh C.H., Kim H.A., Jung J.Y. Clinical characteristics of systemic sclerosis with interstitial lung disease. *Arch. Rheumatol.* 2018; 33 (3): 322–327. DOI: 10.5606/Arch Rheumatol.2018.6630.
 10. Khanna D., Nagaraja V., Tseng C.H. et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res. Ther.* 2015; 17: 372. DOI: 10.1186/s13075-015-0872-2.
 11. Antoniou K.M., Margaritopoulos G., Economidou F. et al. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (4): 882–896. DOI: 10.1183/09031936.00152607.
 12. Steen V.D., Medsger T.A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (7): 940–944. DOI: 10.1136/ard.2006.066068.
 13. Rubio-Rivas M., Royo C., Simeón C.P. et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014; 44 (2): 208–219. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.010.
 14. Bouros D., Wells A.U., Nicholson A.G. et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (12): 1581–1586. DOI: 10.1164/rccm.2106012.
 15. Lesnyak V.N., Anan'eva L.P., Konewa O.A. et al. [Semi-quantification image methods for assessing severity of scleroderma-associated interstitial lung disease according to computed tomography data]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (1): 41–50. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-41-50 (in Russian).
 16. Cottin V. Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: a review. *Respirology.* 2016; 21 (2): 245–258. DOI: 10.1111/resp.12588.

Поступила 30.01.19

17. 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): 738–742. DOI: 10.1136/thx.47.9.738.
18. Steen V.D., Conte C., Owens G.R., Medsger T.A. Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1994; 37 (9): 1283–1289. DOI: 10.1002/art.1780370903.
19. Jaeger V.K., Wirz E.G., Allamore Y. et al. Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study. *PLoS One*. 2016; 11 (10): e0163894. DOI: 10.1371/journal.pone.0163894.
20. Nihtyanova S.I., Schreiber B.E., Ong V.H. et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66 (6): 1625–1635. DOI: 10.1002/art.38390.
21. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J. et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N. Engl. J. Med*. 2006; 354 (25): 2655–2666. DOI: 10.1056/NEJMoa055120.
22. Tashkin D.P., Roth M.D., Clements P.J. et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease: scleroderma lung study II (SLS-II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir. Med*. 2016; 4 (9): 708–719. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7.
23. Huang H., Feng R., Li S. et al. A case report: The efficacy of pirfenidone in a Chinese patient with progressive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a CARE-compliant article. *Medicine* (Baltimore). 2016; 95 (27): e4113. DOI: 10.1097/MD.0000000000004113.
24. Miura Y., Saito T., Fujita K. et al. Clinical experience with pirfenidone in five patients with scleroderma-related interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis*. 2014; 31 (3): 235–238.
25. Duarte A.C., Santos M.J., Cordeiro A. Anti-fibrotic nintedanib – a new opportunity for systemic sclerosis patients? *Clin. Rheumatol*. 2018; 37 (4): 1123–1127. DOI: 10.1007/s10067-017-3867-3.
26. Distler O., Brown K.K., Distler J.H.W. et al. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS™). *Clin. Exp. Rheumatol*. 2017; 35, Suppl. 106 (4): 75–81.
27. Plastiras S.C., Karadimitrakis S.P., Ziakas P.D. et al. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum*. 2006; 55 (4): 598–602. DOI: 10.1002/art.22099.
28. Kallenbach J., Prinsloo I., Zwi S. Progressive systemic sclerosis complicated by diffuse pulmonary haemorrhage. *Thorax*. 1977; 32 (6): 767–770. DOI: 10.1136/thx.32.6.767.
29. Fischer A., du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet*. 2012; 380 (9842): 689–698. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61079-4.

Received: January 30, 2019