Взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и интерстициального поражения легких при системной склеродермии

А.В.Сосновская✉, В.В.Фомин, М.В.Лебедева, Е.Н.Попова, Н.А.Мухин

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Системная склеродермия – это системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани с поражением кожи и вовлечением различных органов. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является частым клиническим проявлением системной склеродермии, так же как и интерстициальное поражение легких, одна из ведущих причин смертности при системной склеродермии. Во многих исследованиях изучалось возможное влияние ГЭРБ на прогрессирование поражения легких в результате микроаспирации желудочного содержимого, ведущей к развитию воспаления и последующего фиброза. Цель этого обзора – описать данные о возможной взаимосвязи между ГЭРБ и интерстициальным поражением легких и подчеркнуть необходимость ранней диагностики и начала лечения с целью замедления прогрессирования интерстициального поражения легких при системной склеродермии.

Ключевые слова: системная склеродермия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, интерстициальное поражение легких.

✉antonina.sosnovskaya@live.de

Для цитирования: Сосновская А.В., Фомин В.В., Лебедева М.В. и др. Взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и интерстициального поражения легких при системной склеродермии. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 73–76.

The association between gastroesophageal reflux disease and interstitial lung fibrosis in systemic sclerosis

A.V.Sosnovskaya✉, V.V.Fomin, M.V.Lebedeva, E.N.Popova, N.A.Muhin

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Systemic sclerosis (SSc) is a rare autoimmune connective tissue disease characterized by thickening of the skin and multiple organ involvement. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common disease manifestation of SSc, as well as interstitial lung disease (ILD), the latter is the main cause of SSc related mortality. Several studies broached the issue of a potential association of GERD with SSc-ILD and indicated that microaspiration of gastric acid may cause inflammation consecutively leading to lung fibrosis. The aim of this review is to recapitulate current evidence for a link between GERD and ILD in SSc patients and emphasize the necessity of early diagnosis and treatment in order to hopefully slow down the progression of mortality driving SSc-ILD.

Key words: systemic sclerosis, gastroesophageal reflux disease, interstitial lung disease.

✉antonina.sosnovskaya@live.de

For citation: Sosnovskaya A.V., Fomin V.V., Lebedeva M.V. et al. The association between gastroesophageal reflux disease and interstitial lung fibrosis in systemic sclerosis. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 73–76.

Введение

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз, – это системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани с разнообразными клиническими проявлениями, высокими риском развития осложнений и смертностью [1].

В основе патогенеза ССД лежит развитие воспаления, фиброза и генерализованной васкулопатии, что обусловливает многообразие клинических проявлений, в частности склеродермический почечный криз, легочную артериальную гипертензию, дигитальные язвы, диффузный фиброз кожи и внутренних органов с преимущественным поражением легких и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Заболевание чаще развивается у женщин в возрасте 30–50 лет. Частота смертности при ССД несмотря на некоторую тенденцию к снижению по-прежнему остается высокой. В последнее время на первое место в причине смертности, по данным Steen и соавт., вышли легочные осложнения. Одной из наиболее частых причин заболеваемости и смертности при системном склерозе остается интерстициальное поражение легких.

Во многих зарубежных работах проводятся исследования, направленные на оценку вклада длительной аспирации содержимого желудка в развитие легочного фиброза и прогрессирование интерстициальной болезни легких (ИБЛ) при ССД. У пациентов с ССД и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) отмечается более тяжелое прогрессирующее поражение легких по сравнению с пациентами с ССД без ГЭРБ. В связи с этим представляет интерес изучение возможности предотвращения развития легочного фиброза у пациентов с ССД путем своевременной диагностики и раннего начала адекватной терапии ГЭРБ, что позволит снизить заболеваемость и смертность у пациентов с ССД.

Современная диагностика и факторы прогрессирования поражения легких при ССД

Наиболее частым поражением легких при ССД является ИБЛ, выявляемая, по данным разных авторов, в 25–70% случаев заболевания. При этом у 91% пациентов отмечается также снижение диффузионной способности легких для оксида углерода (DL_{CO}) [2]. Клинические проявления ИБЛ при ССД в большинстве случаев неспецифичны, отмечаются нарастание одышки, кашель с отделением большого количества слизисто-гнойной мокроты, обусловленной рецидивирующей бронхолегочной инфекцией. Аускультативно выслушиваются хрипы, крепитация, шум трения плевры. Для ИБЛ при ССД характерно быстрое развитие легочной гипертензии, первые признаки которой могут проявляться даже при незначительных изменениях в интерстиции легких [2].

В ходе рентгенологического исследования при ИБЛ, связанной с ССД, выявляются двусторонние симметричные затемнения, при быстро прогрессирующем варианте течения заболевания отмечается появление симптома «сотового легкого» и бронхоэктазов. Однако рентгенологическое исследование не является достаточно чувствительным методом и не позволяет исключить наличие легочного фиброза у пациентов с ИБЛ при ССД. Так, при рентгенографии легких ИБЛ выявляется только у 37% пациентов с ССД, тогда как при компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) – у 97% [45].

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики поражения легких при системном склерозе считается КТВР. Данное исследование необходимо для более детальной характеристики поражения легких, выявления ранних признаков поражения легких и исключения поражения других органов, в частности легочной гипертензии, поражения пищевода, а также оценки эффективности проводи-

мой терапии и прогноза заболевания. Интерстициальное поражение легких встречалось с одинаковой частотой при разных формах ССД, что обусловливает необходимость проведения КТВР у всех пациентов с ССД в максимально ранние сроки независимо от клинической формы [3].

Другим важным методом диагностики ИБЛ при ССД являются функциональные легочные тесты. Наиболее чувствительным диагностическим тестом при ИБЛ, связанной с ССД, является измерение DL_{CO}, снижение которой указывает на нарушение функций аэрогематического барьера [2]. Для диагностики и уточнения активности заболевания применяют также исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). По данным Strange и соавт., признаки воспаления в БАЛ (нейтрофилия, эозинофилия) ассоциируются с ухудшением функции легких, снижением DL_{CO} и форсированной жизненной емкости легких. На основании данных трех ретроспективных исследований (B.White и соавт., 2000; D.Bouros и соавт., 2002; N.Goh и соавт., 2007) был сделан вывод, что гранулоцитоз БАЛ ассоциировался с увеличенным риском смертности у пациентов с ИБЛ при ССД [9, 19]. Для уточнения характера и активности патологического процесса также может использоваться открытая биопсия легкого.

К факторам риска интерстициального поражения легких тяжелой формы относят диффузную форму склеродермии, наличие антител к топоизомеразе-1 (Scl-70). Также риск развития рака легкого у пациентов с ССД в 3–5 раз выше по сравнению с аналогичными возрастными группами в популяции [1].

Основные признаки поражения пищевода при ССД

Поражение ЖКТ у пациентов с ССД, по данным литературы, отмечается у 90% пациентов. Возможно поражение всех отделов пищеварительного тракта, но наиболее характерно поражение пищевода с нарушением моторики и развитием дисфункции. К наиболее частым последствиям дисфункции пищевода при ССД относят развитие ГЭРБ.

Имеются данные о том, что поражение пищевода является ранним и часто бессимптомно протекающим проявлением ССД. В связи с этим необходимо максимально раннее выявление признаков вовлечения пищевода у пациентов с ССД и раннее начало терапии. В настоящее время имеется ряд методов, использующихся для выявления поражения пищевода. В частности, расширение пищевода, характерное для поражения при ССД, может быть выявлено при проведении КТВР. К признакам поражения пищевода по КТВР относят расширение пищевода с заполнением газом, жидкостью, остатками пищи (см. рисунок). Наличие данных изменений является важным дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим также отличить поражение пищевода, ассоциированное с заболеваниями соединительной ткани, от поражения пищевода другой этиологии. Имеются данные о том, что бессимптомное расширение пищевода и нарушение моторики отмечаются у 80% пациентов с ССД [32], в связи с чем поражение пищевода у больных ССД часто не диагностицируется и пациенты не получают соответствующего лечения.

Одним из важных методов диагностики гастроэзофагеальных нарушений является эзофагогастродуоденоскопия, преимуществом которой является возможность непосредственной визуализации слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и взятия биопсии. При данном методе исследования можно оценить наличие эзофагита и пищевода Барретта. Одним из наиболее информативных методов диагностики ГЭРБ, особенно неэрозивной рефлюксной болезни, является суточная pH-метрия пищевода. По данным этого метода можно судить о частоте, продолжительности и выраженности рефлюкса. Чувствительность метода составляет 88–95%. Основные методы исследования пищевода и легких при ССД представлены в таблице.

Расширение пищевода по данным КТ.

Влияние ГЭРБ на прогрессирование поражения легких при ССД

Большую практическую значимость для улучшения диагностики и развития эффективных стратегий лечения могут иметь данные зарубежной литературы о том, что аспирация желудочного содержимого в легкие может способствовать развитию и прогрессированию легочного фиброза при ИБЛ, ассоциированной с ССД [2, 12, 34, 44].

В частности, по данным Salaffi и соавт., заброс содержимого желудка в дыхательные пути усугубляет легочное поражение и способствует персистированию бронхолегочной инфекции. Нарушение моторики пищевода и снижение иммунитета также способствуют росту анаэробной и грибковой флоры, что увеличивает риск образования абсцессов и развития пневмониегенных септических осложнений.

В другом исследовании I.Marie и соавт. оценивалась взаимосвязь нарушения моторики пищевода и ИБЛ у пациентов с системным склерозом на основании данных функциональных легочных тестов и КТВР в течение 2 лет [34]. В исследовании данные функциональных легочных тестов и КТВР сравнивались у 43 пациентов с ССД, поделенных на 3 группы: с выраженным нарушением моторики пищевода (отсутствие перистальтики, снижение давления нижнего сфинктера пищевода), с умеренным нарушением функции пищевода (гипокинезия пищевода) и без нарушения моторики пищевода по данным эзофагоманометрии. В ходе исследования было выявлено, что у пациентов с выраженным нарушением моторики пищевода по сравнению с группами пациентов с умеренным и без нарушения моторики пищевода значительно снижена медиана DL_{CO} (68, 94 и 104% соответственно) и увеличена частота обнаружения признаков ИБЛ по КТВР (57, 27 и 18%). Спустя 2 года у пациентов с ССД с нарушением моторики пищевода отмечается более быстрое снижение медианы DL_{CO} по сравнению с пациентами без нарушения моторики пищевода (16 и 11%) и большая частота наличия признаков ИБЛ по КТВР (70 и 25%). На основании полученных данных был сделан вывод, что гастроэзофагеальный рефлюкс может быть одним из факторов, имеющих значение в патогенезе развития ИБЛ при ССД, и высказано предположение, что у пациентов с ССД с выраженным нарушением моторики пищевода необходимо проведение дополнительных исследований возможного интерстициального поражения легких.

Основные методы исследования пищевода и легких у пациентов с ССД		
Исследуемый орган	**Вид поражения**	**Метод обследования**
Легкие	Интерстициальный фиброз	Рентгенография, КТВР, функциональные легочные тесты, DL_{CO}, функция внешнего дыхания, сцинтиграфия легких
	Легочная гипертензия	Катетеризация правых отделов сердца, допплер-эхокардиография, электрокардиография, рентгенография, DL_{CO}
Пищевод	Гастроэзофагеальный рефлюкс	Эндоскопия, pH-метрия
	Гипотония	Манометрия, рентгенография
	Стриктуры	Рентгенография, эндоскопия

Также обсуждался вопрос влияния ранней адекватной терапии ГЭРБ на прогноз ИБЛ при ССД [34].

Сходные данные были получены и в другом исследовании E.Savarino и соавт., в котором была доказана роль ГЭРБ в патогенезе интерстициального поражения легких у пациентов с системным склерозом. Целью исследования было описание ГЭРБ у пациентов с системным склерозом с интерстициальным поражением легких и без него. Пациентам с системным склерозом выполнялась КТВР и суточная pH-метрия пищевода при лечении ингибиторами протонной помпы. Наличие фиброза легких оценивалось по шкале признаков КТВР. Оценка рефлюкса включала в себя подсчет эпизодов кислотных и некислотных рефлюксов, оценку проксимальной миграции содержимого желудка, распространение кислоты на дистальный отдел пищевода. На основании полученных данных авторы делают заключение, что у пациентов с ССД с большим объемом легочного фиброза ГЭРБ выражена сильнее, у таких пациентов чаще возникают эпизоды рефлюксов и больше частота высоких рефлюксов, достигающих проксимального отдела пищевода, по сравнению с пациентами с умеренно выраженной ГЭРБ, у которых объем поражения легких был меньше [44].

В еще одном проспективном исследовании R.de Souza и соавт. описывается развитие центролобулярного фиброза у пациентов с ИБЛ при ССД, возникшего, вероятно, в результате заброса содержимого желудка в легкие. В ходе данного исследования было проведено 28 открытых биопсий легкого у пациентов с ССД с подтвержденным по КТВР легочным фиброзом [12]. Для подтверждения теории о влиянии гастроэзофагеального рефлюкса на развитие легочного фиброза пациенты с изолированным центролобулярным легочным поражением в течение 12 мес получали терапию высокими дозами ингибиторов протонной помпы и прокинетиками в отличие от пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией, которым ежемесячно вводили циклофосфамид. Через год от начала лечения были получены неожиданные данные об одинаковом стабильном улучшении функции легких в обеих группах, что свидетельствует о положительном влиянии на функцию легких терапии ГЭРБ.

В исследовании Nora и соавт. на основании опросника SSc GIT 1.0 оценивались 7 параметров: рефлюкс, вздутие живота, запоры, боль, диарея, эмоциональное состояние и функциональная активность. В исследовании были собраны результаты опросов 402 пациентов (357 женщин, средний возраст 55 лет), из которых 69% – с лимитированной формой ССД, 30% – с диффузной формой ССД. Длительность заболевания – 11 лет. По данным опросника, у большинства пациентов отмечались симптомы поражения ЖКТ: у 79% – симптомы поражения нижнего пищеварительного тракта, у 94% – симптомы поражения верхнего пищеварительного тракта, у 3% симптомов поражения ЖКТ не отмечалось и у 10% выявлялись ежедневные симптомы поражения ЖКТ. По результатам исследования отмечалась корреляция между наличием диареи и легочным фиброзом (r=0,134, p=0,0068). Связи между другими симптомами поражения ЖКТ и легочным фиброзом выявлено не было. Однако в ходе исследования было отмечено, что пациенты с легочным фиброзом чаще получают препараты, подавляющие секрецию соляной кислоты, чем пациенты без легочного фиброза (78 и 66% соответственно; p=0,01). Было высказано предположение, что лечение легочного фиброза оказывает протективное действие на вовлечение пищевода при ССД. Однако при анализе данных связи между получаемыми пациентами препаратами, в том числе иммуносупрессантами, и симптомами поражения ЖКТ выявлено не было. Также в отличие от данных предыдущих исследований не было выявлено более выраженных симптомов рефлюксной болезни у пациентов с легочным фиброзом [38]. Возможно, полученные результаты связаны с тем, что пациенты с легочным фиброзом получали более агрессивную терапию рефлюксной болезни. Это предположение подтверждают данные о том, что многие из пациентов с легочным фиброзом, участвующих в исследовании, получали препараты, подавляющие секрецию соляной кислоты. Однако, несмотря на значимый интерес и практическую значимость исследования при помощи опросников, необходимо принимать во внимание также ограничения, с которыми столкнулись авторы данного вида исследования. А именно, отсутствие объективных методов подтверждения не позволяло оценить активность и тяжесть заболевания. Кроме того, поражение пищевода при ССД часто протекает бессимптомно, что диктует необходимость использования у таких пациентов объективных методов обследования.

К настоящему времени данные о прогностическом значении ГЭРБ в развитии и прогрессировании легочного фиброза противоречивы.

По данным одних исследований, был сделан вывод о том, что ГЭРБ может вызывать развитие интерстициального поражения легких и ухудшать течение легочного фиброза [12, 34, 44]. По данным других авторов, вовлечение пищевода при системном склерозе не является прогностически неблагоприятным фактором прогрессирования ИБЛ при ССД [18, 38]. Для уточнения имеющихся данных и выработки эффективных стратегий диагностики и лечения ИБЛ при ССД и поражения пищевода при ССД необходимо проведение дополнительных исследований.

Заключение

Доказано, что всем пациентам с ССД независимо от ее клинической формы необходимо проводить углубленное обследование с использованием КТВР в максимально ранние сроки с целью раннего выявления и лечения ИБЛ [3]. Также подтверждена значимость своевременной диагностики и лечения поражения пищевода у пациентов с ИБЛ при ССД для предотвращения развития таких серьезных осложнений, как хронический рефлюкс, аспирационная пневмония, пневмониегенные септические осложнения, пищевод Барретта, стриктуры и опухоли пищевода. Выявлено, что бессимптомное течение поражения пищевода у пациентов с ИБЛ при ССД часто остается нераспознанным в течение длительного времени и, вероятно, может способствовать развитию и прогрессированию легочного фиброза у таких пациентов. В связи с этим обсуждается

вопрос о необходимости включения основных методов, используемых для выявления гастродуоденального рефлюкса, в том числе эндоскопического исследования, суточной pH-метрии, манометрии пищевода, в план обследования пациентов с поражением легких при ССД. В то же время вопрос о возможности предотвращения развития поражения легких или снижения прогрессирования легочного фиброза у пациентов с ССД при своевременном начале адекватной терапии ГЭРБ остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Литература/References

1. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л.Насоновa, В.А.Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Revmatologiia: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. E.L.Nasonova, V.A.Nasonovoi. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
2. Коган Е.А., Коренев Б.М., Попова Е.Н. и др. Интерстициальные болезни легких. М.: Литтерра, 2007; с. 186–91. / Kogan E.A., Korenev B.M., Popova E.N. i dr. Interstitsial'nye bolezni legkikh. M.: Litterra, 2007; s. 186–91. [in Russian]
3. Ананьева Л.П., Теплова Л.В., Лесняк В.Н. и др. Клиническая оценка проявлений интерстициального поражения легких при системной склеродермии по данным компьютерной томографии высокого разрешения. Науч.-практ. ревматология. 2011; 2: 30–9. / Anan'eva L.P., Teplova L.V., Lesniak V.N. i dr. Klinicheskaia otsenka proiavlenii interstitsial'nogo porazheniia legkikh pri sistemnoi sklerodermii po dannym komp'iuternoi tomografii vysokogo razresheniia. Nauch.-prakt. revmatologiia. 2011; 2: 30–9. [in Russian]
4. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение. Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2002; 4: 5–15. / Guseva N.G. Sistemnaia sklerodermiia: klinika, diagnostika, lechenie. Ros. zhurn. kozhnykh i venericheskikh boleznei. 2002; 4: 5–15. [in Russian]
5. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. М.: Медицина, 1989; с. 175–93. / Nasonova V.A., Astapenko M.G. Klinicheskaia revmatologiia. M.: Meditsina, 1989; s. 175–93. [in Russian]
6. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Пульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; с. 1–37. / Chuchalin A.G. Klinicheskie rekomendatsii. Pul'monologiia. M.: GEOTAR-Media, 2007; s. 1–37. [in Russian]
7. Гриппи М.А. Патофизиология легких. М.: Бином, 2005; с. 130–41. / Grippi M.A. Patofiziologiia legkikh. M.: Binom, 2005; s. 130–41. [in Russian]
8. Bassotti G, Battaglia E, Debernardi V et al. Esophageal dysfunction in scleroderma: relationship with disease subsets. Arthritis Rheum 1997; 40: 2252–9.
9. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG 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): 1581–6.
10. Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, Silver RM. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence.
11. Clements P, Goldin J, Kleerup E et al. Regional differences in bronchoalveolar lavage and thoracic high-resolution computed tomography results in dyspno patients with systemic sclerosis. Arthr Rheum 2004; 50: 1909–17.
12. De Souza RB, Borges CT, Capelozzi VL et al. Centrilobular fibrosis: an underrecognized pattern in systemic sclerosis. Respiration 2009; 77 (4): 389–97.
13. 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 (2): 560–7.
14. Downing TE, Sporn TA, Bollinger RR et al. Pulmonary histopathology in an experimental model of chronic aspiration is independent of acidity. Exp Biol Med (Maywood) 2008; 1202–12.
15. Ebert EC. Esophageal disease in scleroderma. J Clin Gastroenterol 2006; 40: 769–75.
16. Ebert EC. Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis. J Clin Gastroenterol 2008; 42: 5–12.
17. Geirsson AJ, Wollheim FA, Akesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale. Ann Rheum Dis 2001; 60 (12): 1117–22.
18. Gilson M, Zerkak D, Wipff J et al. Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: prospective study of 105 cases. Eur Respir J 2010; 35 (1): 112–7.
19. 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.
20. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. Chest 2008; 134 (2): 358–67.
21. Greenwald GI, Tashkin DP, Gong H et al. Longitudinal changes in lung function and respiratory symptoms in progressive systemic sclerosis. Prospective study. Am J Med 1987; 83 (1): 83–92.
22. Guttadauria M, Ellman H, Emmanuel G et al. Pulmonary function in scleroderma. Arthritis Rheum 1977; 20: 1071–9.
23. 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.
24. Highland KB, Silver RM. Clinical aspects of lung involvement: lessons from idiopathic pulmonary fibrosis and the scleroderma lung study. Curr Rheumatol 2005; 7 (2): 135–41.
25. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. Am J Med 2005; 118: 2–10.
26. Jaffin BW, Chang P, Spiera H. Fecal incontinence inscleroderma. Clinical features, anorectal manometric findings, and their therapeutic implications. J Clin Gastroenterol 1997; 25: 513–7.
27. Kaloudi O, Miniati I, Alari S. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. Intern Emerg Med 2007; 2 (4): 250–5.
28. Kay L, Jorgensen T, Jensen KH. The epidemiology ofirritable bowel syndrome in a random population: prevalence, incidence, natural history and risk factors. J Intern Med 1994; 236: 23–30.
29. Khanna D, Clements PJ, Furst DE, Tashkin DP. Current concepts in disease-modifying therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: lessons from clinical trials. Curr Rheumatol Rep 2009; 11: 111–9.
30. Khanna D, Hays RD, Park GS et al. Development of a preliminary scleroderma gastrointestinal tract 1.0 Quality of Life Instrument. Arthritis Rheum 2007; 57: 1280–6.
31. Kim DS, Yoo B, Lee JS et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis 2002; 19 (2): 121–7.
32. Lahcene M, Oumnia N, Matougui N et al. Esophageal dysmotility is scleroderma: a prospective study of 183 cases. Gastroenterol Clin Biol 2009; 33: 466–9.
33. Marcisz C, Kucharz EJ, Brzezinska-Wcislo L et al. Pulmonary functional abnormalities in asymptomatic patients with systemic sclerosis. Eur J Intern Med 2003; 14 (3): 162–5.
34. Marie I, Dominique S, Levesque H et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2001; 45: 346–54.
35. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. Arthr Rheum 2007; 57 (2): 318–26.
36. Morgan C, Knight C, Lunt M et al. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. Ann Rheum Dis 2003; 62 (2): 146–50.
37. Nishimagi E, Tochimoto A, Kawaguchi Y et al. Characteristics of patients with early systemic sclerosis and severe gastrointestinal tract involvement. J Rheumatol 2007; 34: 2050–5.
38. Nora M Thoua et al. Assessment of gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis in a UK tertiary referral centre. Rheumatology (Oxford) 2010.
39. Parra ER, Otani LH, de Carvalho EF et al. Systemic sclerosis and idiopathic interstitial pneumonia: histomorphometric differences in lung biopsies. J Bras Pneumol 2009; 35 (6): 529–40.
40. Peters-Golden M, Wise RA, Schneider P et al. Clinical and demographic predictors of loss of pulmonary function in systemic sclerosis. Medicine Baltimore 1984; 63 (4): 221–31.
41. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis sequential evaluation with CT, pulmonary tests and broncho-alveolar lavage. Radiology 1993; 188: 499–506.
42. Ruangjutipopan S, Kasitanon N, Louthrenoo W et al. Causes of death and poor survival prognostic factors in thai patients with systemic sclerosis. J Med Assoc Thai 2002; 85 (11): 1204–9.
43. Sallam H, McNearney TA, Chen JD. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 691–712.
44. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P et al. Gastroesophagealreflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 408–13.
45. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. Radiology 1990; 176 (3): 755–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сосновская Антонина Владимировна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: antonina.sosnovskaya@live.de

Фомин Виктор Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического фак-та, проректор по лечебной работе ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: fomin_vic@mail.ru

Лебедева Марина Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: marinaamica@mail.ru

Попова Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ela12@yandex.ru

Мухин Николай Алексеевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического фак-та, дир. НОКЦ здоровьесберегающих технологий ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: mukhin-nephro@yandex.ru