

Комплексная клинико-инструментальная оценка поражения легких у больных ревматоидным артритом

Нестерович И.И., Ночевная К.В., Рабик Ю.Д., Сперанская А.А., Золотницкая В.П., Амосова Н.А., Ким Ю.Е., Амосов В.И., Власов Т.Д., Трофимов В.И.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Санкт-Петербург, Россия 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Department of Pathophysiology with Course of Clinical Pathophysiology, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia 6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022

Контакты: Ксения Владимировна Ночевная; k.nochevnaya@mail.ru

Contact: Ksenia Nochevnaya; k.nochevnaya@mail.ru

Поступила 24.03.16

Вовлечение в патологический процесс дыхательной системы служит достаточно частым внесуставным проявлением ревматоидного артрита (РА). Важно отметить, что манифестные формы встречаются лишь у 20–30% пациентов, однако субклинически протекающий процесс, выявляемый при активном скрининге, наблюдается у 70–80% больных.

Цель исследования — сопоставить значимость пульмонологических жалоб, результатов физикального обследования и данных инструментальных методов для выявления поражения легких у больных РА.

Материал и методы. В исследование включено 70 больных РА (63 женщины и 7 мужчины), в возрасте от 24 до 83 лет. Только 10% из них имели клинически манифестное поражение легких, ассоциированное с РА. Пациенты с другой пульмонологической патологией, в частности с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и др., были исключены. Проводились физикальное обследование, рентгенография/флюорография, компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) легких, исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с определением диффузионной способности легких.

Результаты и обсуждение. Данные физикального обследования оказались неспецифичными и неубедительными. Пульмонологические жалобы (на одышку, кашель, мокроту) отмечались у 65% пациентов; изменения при объективном исследовании (коробочный перкуторный тон, жесткое дыхание, шум трения плевры) обнаружены у 40%. На рентгенограммах/флюорограммах отклонения (пневмофиброз, очаговые изменения) выявлены только в 10% случаев. Изменения при КТВР наблюдались у 92% больных, включая: легкие (бронхообструкция — 40%, ревматоидные узелки — 10%), умеренные («матовое стекло» — 60%, утолщение бронхов — 20%, плевральный экссудат — 10%, «дерево в почках» — 3%); выраженные (легочная гипертензия — 10%, бронхоэктазы — 10%, эмфизема — 5%, фиброзные изменения легочной ткани по типу «сотового легкого» — 2%). В 80% случаев ОФЭКТ показала локальную гипоперфузию в плевральных и медиастинальных отделах легких. Анализ ФВД продемонстрировал снижение диффузионной способности легких у 41%, рестриктивные нарушения — у 30% и бронхообструкцию — у 70% больных.

Выводы. Сопоставление клинических и инструментальных данных позволяет диагностировать субклиническое поражение легких у больных РА. Таким образом, для раннего выявления вовлечения легких при РА требуется использование более чувствительных методов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; поражение легких; компьютерная томография высокого разрешения; однофотонная эмиссионная компьютерная томография; диффузионная способность легких.

Для ссылки: Нестерович ИИ, Ночевная КВ, Рабик ЮД и др. Комплексная клинико-инструментальная оценка поражения легких у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):535–542.

COMPLEX CLINICAL AND INSTRUMENTAL EVALUATION OF LUNG INJURY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Nesterovich I.I., Nochevnaya K.V., Rabik Yu.D., Speranskaya A.A., Zolotnitskaya V.P., Amosova N.A., Kim Yu.E., Amosov V.I., Vlasov T.D., Trofimova V.I.

The damage of the respiratory system is a quite common extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis (RA). It is important to note that its clinical symptoms occur in only 20–30% of patients; however, subclinical forms identified by active screening are observed in 70–80% of patients.

Objective: to compare the significance of pulmonary complaints, the results of physical examination, and the data of instrumental studies for the detection of lung injury in patients with RA.

Subjects and methods. The study enrolled 70 RA patients (63 women and 7 men) aged 24 to 83 years. Only 10% of them had clinically evident lung injury associated with RA. Patients with other pulmonary diseases, such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease, etc., were excluded. Physical examination, radiography/fluoroscopy, high-resolution computed tomography (HRCT), single-photon emission computed tomography (SPECT) of the lung, and lung function testing (LFT) with the determination of lung diffusion capacity.

Results and discussion. The data of physical examination were nonspecific and unconvincing. Pulmonary complaints (dyspnea, cough, expectoration) were seen in 65% of the patients; an objective assessment revealed changes (vesiculotympanic resonance, harsh breathing, and pleural friction rub) in 40%. The X-ray films/fluorograms displayed abnormalities (pulmonary fibrosis, focal changes) in only 10% of cases. 92% of the patients had lung HRCT changes including moderate (bronchial obstruction (40%), rheumatoid nodules (10%), ground glass opacities (60%), bronchial thickening (20%), pleural effusion (10%), tree-in-bud opacities (3%)) and severe (pulmonary hypertension (10%), bronchiectasis (10%), emphysema (5%) and lung tissue fibrotic changes as the honeycomb lung (2%)) ones. SPECT showed local hypoperfusion in the mantle and mediastinal parts of the lungs in 80% of cases. LFT analysis demonstrated reduced lung diffusion capacity in 41% of the patients, restrictive disorders in 30%, and bronchial obstruction in 70%.

Conclusion. Comparing the clinical and instrumental findings permits one to diagnose subclinical lung injury in patients with RA. Thus, the early detection of pulmonary involvement in RA requires the use of more sensitive methods.

Key words: rheumatoid arthritis; lung injury; high-resolution computed tomography; single-photon emission computed tomography; lung diffusion capacity.

For reference: Nesterovich II, Nochevnaya KV, Rabik YuD, et al. Complex clinical and instrumental evaluation of lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):535-542 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-535-542>

Ревматоидный артрит (РА) — это аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов. Вовлечение дыхательной системы служит достаточно частым внесуставным проявлением РА. Важно отметить, что манифестные формы встречаются лишь у 20–30% пациентов, однако субклинически протекающий процесс, выявляемый при активном скрининге, наблюдается у 70–80% больных [1]. Несмотря на мало- и бессимптомное течение, поражение легких (ПЛ) становится причиной смерти 10–20% больных РА [1, 2] и занимает второе место среди всех причин летальных исходов при данном заболевании, уступая только сердечно-сосудистым осложнениям [3]. При этом 5-летняя выживаемость пациентов с тяжелыми формами ПЛ составляет всего 20–36% [2, 3].

Факторами риска развития ПЛ при РА являются курение, пожилой возраст и принадлежность к мужскому полу. В последних работах отмечено отсутствие значимой связи между активностью артрита, серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) и выраженностью поражения дыхательной системы [1]. В качестве предиктора неблагоприятного течения ПЛ обсуждается уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [4].

ПЛ при РА может быть обусловлено самим заболеванием, лекарственной терапией и оппортунистическими инфекциями, риск которых возрастает на фоне базисной иммуносупрессивной терапии, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [5]. Согласно рекомендациям по лечению РА, метотрексат (МТ) является препаратом первой линии, при этом, по данным литературы, именно он чаще других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) приводит к ПЛ [6].

Среди первичных видов ПЛ наиболее изучены его интерстициальные варианты, ассоциированные с РА: обычная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, организуемая пневмония, диффузное альвеолярное повреждение, ревматоидные узелки, объединяемые ранее в общий термин «ревматоидное легкое» [3, 7]. Современные методы исследования демонстрируют вовлечение в патологический процесс всех анатомических структур дыхательной системы: легких, дыхательных путей и плевры.

Выраженность клинических симптомов со стороны дыхательной системы при РА варьирует и не всегда коррелирует с тяжестью патологического процесса в легких. Очень часто имеется несоответствие между стертой клинической картины и выраженностью изменений легких, в связи с чем актуальным является сопоставление клинико-лабораторных и инструментальных данных, результатов серологического обследования с целью определения достоверных маркеров ПЛ на ранней стадии, выявления предикторов плохого прогноза. Раннее выявление,

динамическое наблюдение и адекватную терапию ПЛ следует считать приоритетным компонентом в стратегии оказания медицинской помощи больным РА.

В настоящее время единого подхода к ранней диагностике ПЛ при РА не разработано. **Целью** данного исследования явилась оценка степени ПЛ с помощью инструментальных методов, включая рентгенографию, компьютерную томографию высокого разрешения (КТВР), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с определением диффузионной способности легких (ДСЛ) и сопоставление выраженности ПЛ с активностью артрита, серологическим профилем и другими факторами.

Материал и методы

В исследование включено 70 пациентов, соответствующих критериям РА Американской коллегии ревматологов (ACR, 1987). Возраст больных варьировал от 24 до 83 лет (средний возраст — 52 года); женщин было 63 (90%), мужчин — 7 (10%).

Не включались пациенты с сопутствующими пульмонологическими (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких и др.) и ревматическими заболеваниями (другие системные заболевания), а также лица, имеющие профессиональный контакт с пульмонотоксикантами, перенесшие лучевую терапию по поводу онкологических заболеваний.

Все больные прошли анкетирование, в ходе которого фиксировались данные о наличии пульмонологических жалоб, о базисной терапии РА, о стаже курения с расчетом индекса курящего человека (ИКЧ; число выкуриваемых в день сигарет, умноженное на длительность курения в годах). Качество жизни оценивалось по валидированной версии опросника НАQ (Health Assessment Questionnaire).

Выполнялись физикальное обследование, рентгенография или флюорография легких. Определяли РФ, АЦЦП, уровень С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ. Активность заболевания оценивалась по индексу DAS28 (Disease Activity Score). Клиническая характеристика обследованной группы представлена в табл. 1.

Больным выполнялась рентгенография кистей, по результатам которой уточнялась рентгенологическая стадия артрита по Штейнбрökerу.

Для оценки состояния паренхимы легких выполнялась КТВР на мультиспиральных рентгеновских компьютерных томографах Asteion (Toshiba) и Bright Speed (GE). Каждого пациента обследовали в положении лежа с руками за головой, без наклона гентри, сканирование выполнялось в каудокраниальном направлении (для уменьшения двигательных артефактов при невозможности полноценной задержки дыхания), с задержкой дыхания на глубоком вдохе. Напряжение 120 кВт, экспозиция одного среза 90 мАс, шаг спирали (pitch) 3,5, толщина среза 0,5 см, инкремент

реконструкции 5 мм. У 62 больных проводилась повторная КТВР на выдохе — функциональная КТВР, позволяющая оценить наличие обструктивных нарушений (неравномерность вентиляции легочной ткани, наличие «воздушных ловушек»). Эффективная эквивалентная доза облучения составляла 3,4 мЗв.

Для оценки состояния кровообращения легких выполняли ОФЭКТ на двухдетекторной гамма-камере Philips Forte (США). Внутривенно вводили радиофармацевтический препарат в дозе 1,0–1,5 МБк на 1 кг массы тела исследуемого, эффективная эквивалентная доза облучения 1,2–1,8 мЗв. Для последующей синхронизации изображения ОФЭКТ и КТВР на область акромиального отростка лопатки помещали радиоактивную метку (2 МБк). Пациента обследовали в положении лежа в режиме Total Body, в течение 10–12 мин по программе Lung Spect, в положении детекторов 180°, орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 на угол. Обработку исследования проводили с использованием высокочастотного фильтра Fugue-трансформации по методу Henning.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

Параметр	Значение
Пол: мужчины/женщины, %	10/90
Курение, %	36
Возраст, годы, М±σ	52±13
Возраст дебюта РА, годы, М±σ	43±13
Длительность заболевания, годы, М	9
Серопозитивность по РФ, %	75
Серопозитивность по АЦЦП, %	65
DAS28, М±σ	4,39±1,48
Рентгенологическая стадия РА, %	
I	29,9
II	37,3
III	20,9
IV	11,9
Функциональный класс, %	
I	34,8
II	60,9
III	4,3

Таблица 2 Изменения легких по данным КТВР

Выраженность изменений	Характер изменений	Частота выявления, %
Легкие	Ревматоидные узелки	24,3
	Дисковидные ателектазы	8,1
	Бронхообструкция	37,8
Умеренные	«Матовое стекло» — усиление периферического легочного интерстиция	62,2
	Инфильтрация в легочной ткани	0
	Уплотнения стенок бронхов	21,6
	«Дерево в почках»	2,7
	Утолщения плевры, плевральные наслоения	21,6
	Плевральный выпот	2,7
Выраженные	Фиброзные изменения по типу «сотового легкого»	2
	Эмфизема	5,4
	Деформирующий бронхит	2,7
	Бронхоэктазы	8,1
	Легочная гипертензия	8,1

Пациентам с наиболее выраженными изменениями в легких выполняли совмещение компьютерно-томографических сканов КТВР и ОФЭКТ на рабочей станции гамма-камеры с использованием функции Fusion, в формате Dicom 3 с функцией Export-Import, в пакете Philips JetStream Workspace. В дальнейшем просматривали отдельно все три серии изображений: функциональных, анатомических и совмещенных на одном поле экрана; строили совмещенное трехмерное изображение в формате R3Mir, меняя различные фильтры.

ДСЛ по монооксиду углерода оценивали с помощью диагностического комплекса MasterScreen Diffusion Vmax Series (CareFusion, Germany 234 GmbH, Erich Jaeger) на спирометре 2130 и плетизмографе 6200 Autobox с дополнительной функцией определения ДСЛ.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программы SPSS Statistics version 17.0, включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. При сравнении параметров с нормальным распределением применялся t-критерий для независимых выборок. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Различия и корреляции считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Пулмонологические жалобы имелись у 65% больных, преимущественно на одышку при физической нагрузке (52%), кашель (36%), мокроту (30%), реже — на свистящие хрипы (13%), боли в грудной клетке при дыхании (4,5%), кровохарканье (1,5%). Изменения при объективном исследовании обнаруживались у 70% пациентов: коробочный перкуторный тон (30%), жесткое и бронхиальное дыхание (50%), выслушивался шум трения плевры у 20% больных. В целом, в большинстве случаев эти проявления были неспецифическими и невыраженными. Только 10% больных имели клинически манифестное поражение легких.

Инструментальные методы исследования продемонстрировали различную чувствительность. Изменения на рентгенограммах/флюорограммах выявлены только в 10% случаев (прикорневой пневмофиброз, очаговые изменения).

КТВР показала наличие изменений разной степени выраженности у 92% больных (табл. 2). Они локализовались в легких, бронхиальном дереве, плевре, легочных сосудах (рис. 1).

Тяжесть обнаруживаемого при проведении КТВР поражения легких оценивалась для каждого испытуемого с использованием полуколичественного метода. При этом каждое выявленное изменение оценивали в баллах от 1 до 3 в зависимости от степени выраженности (в соответствии с табл. 2). Для каждого пациента определялась сумма баллов, которая варьировала от 0 до 14 ($5,05 \pm 3,65$).

По данным ОФЭКТ диффузные нарушения микроциркуляции в легких были выявлены у всех больных, у 10% из них — тяжелой степени. Снижение кровотока носило симметричный двусторонний характер и имело неравномерную выраженность в различных сегментах легких. Наблюдались два основных варианта нарушения регионального кровотока: бронхообструкция — со сниженной перфузией в плащевых отделах легких (S_I , S_{III}) и снижение кровотока по медиастинальной поверхности легких (S_{II} ,

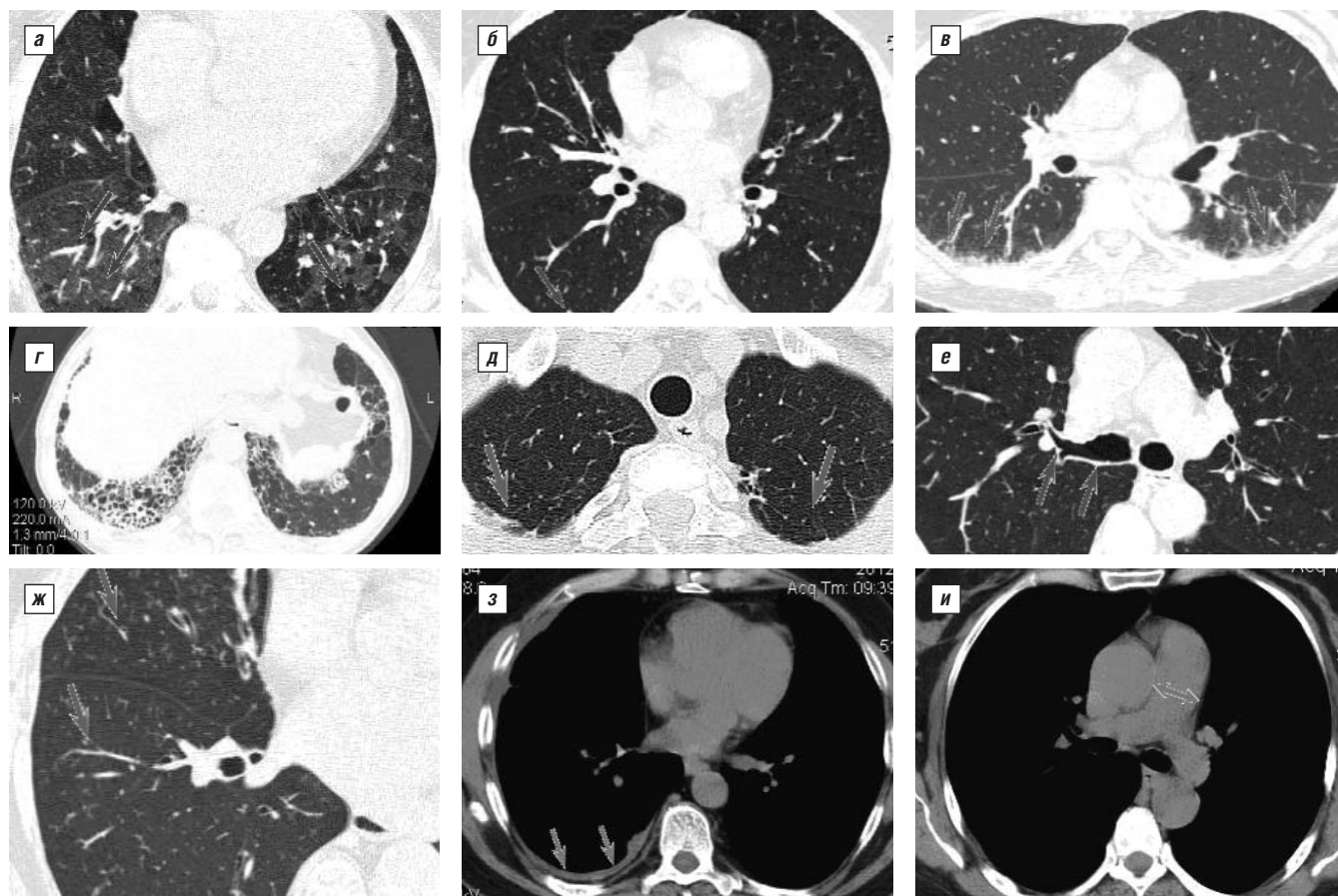


Рис. 1. КТВР-проявления ПЛ у больных РА. *а* – признаки бронхообструкции: неравномерность вентиляции легочной ткани, появление «воздушных ловушек»; *б* – ревматоидные узелки (единичные мелкие низкоплотностные очаги); *в* – инфильтративные изменения интерстициального типа; *г* – «сотовое легкое» в нижних субплевральных отделах с обеих сторон, размер «сот» маленький; *д* – субплевральные фиброзные изменения в верхних отделах с обеих сторон в сочетании с проявлениями эмфиземы; *е* – неравномерное утолщение стенок крупных бронхов, деформирующий бронхит; *ж* – проявления терминального бронхиолита (уплотнение стенок мелких бронхов, заполнение их просвета мокротой с формированием картины «деревя в почках»); *з* – плевральный выпот; *и* – легочная гипертензия (расширение ствола легочной артерии)

S_{VI} , S_X), что, вероятно, служит проявлением васкулита. Более чем у половины пациентов (55–61%) изменения имелись в обоих отделах, но преобладали бронхообструктивные нарушения (табл. 3).

При совмещении результатов ОФЭКТ с данными КТВР выявленные зоны локальной гипоперфузии совпадали с участками усиления периферического легочного интерстиция, фиброзными изменениями тяжистого характера, а также проявлениями терминального бронхиолита и бронхообструкции (рис. 2). Таким образом, на регионарный кровоток в легких влияет не только структурная перестройка легочной ткани (фиброзирование), но и другие факторы (бронхиолит, бронхообструкция и др.). Важно отметить, что при анализе совмещенных

образов зона сниженного кровотока оказалась шире, чем структурные изменения легочной ткани, что, вероятно, отражает большую информативность радионуклидного исследования в оценке распространенности патологического процесса.

Анализ основных спирометрических показателей выявил изменения у 80% обследуемых. Рестриктивные нарушения имелись у 30% пациентов (у 26,7% – легкие и умеренные, у 3,3% – резкие); обструктивные – у 70% (у 66,7% – легкие и умеренные, у 3,3% – резкие). Снижение ДСЛ по монооксиду углерода было выявлено у 41% больных, из них 4,5% имели значительное ее снижение.

Статистическая обработка полученных данных была направлена на поиск корреляционных связей между

Таблица 3 Сегментарное снижение перфузии легких по данным ОФЭКТ, %

Сегменты легкого	Бронхообструкция		Сегменты легкого	Васкулит	
	правое легкое	левое легкое		правое легкое	левое легкое
S_I	30	40	S_{II}	25	40
S_{III}	35	35	S_{VI}	15	15
			S_X	10	5

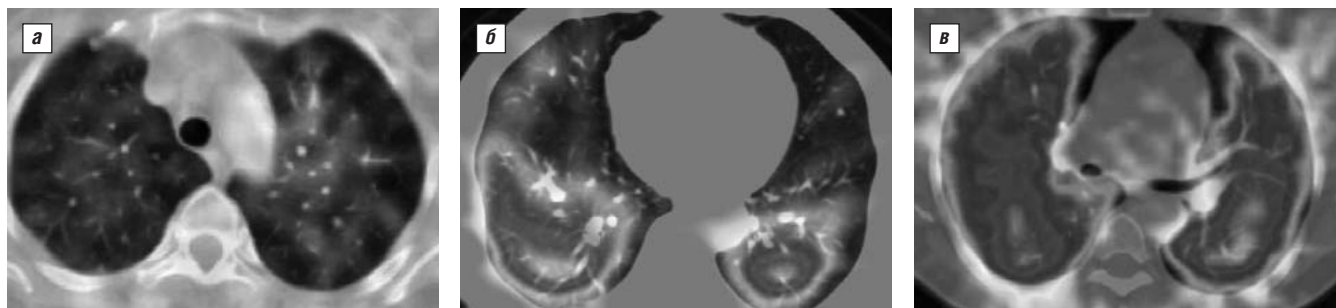


Рис. 2. Совмещение образов КТВР и ОФЭКТ легких у больных РА. а – признаки бронхообструкции (гипоперфузия плащевых отделов легких); б – гипоперфузия зоны с проявлениями терминального бронхиолита; в – гипоперфузия зоны с усилением периферического легочного интерстиция

тяжестью ПЛ, оцененной с помощью высокочувствительных методов (КТВР, ОФЭКТ, оценка ФВД и ДСЛ), и рядом предполагаемых прогностически неблагоприятных факторов. Также проводился сравнительный групповой анализ выраженности ЛП в зависимости от пола, позитивности по РФ и АЦЦП, использования БПВП, курения.

Существенных различий по характеру поражения легких у мужчин и женщин не наблюдалось, что может быть связано с несопоставимостью групп по численности (63 женщины и 7 мужчин).

Тяжесть ЛП коррелировала с возрастом больного и с возрастом дебюта РА, но не зависела от длительности заболевания (табл. 4).

Таблица 4 Корреляционный анализ выраженности легочного поражения по данным КТВР, ОФЭКТ и оценки ФВД

Параметр	Выраженность ПЛ, коэффициент корреляции Пирсона	
	по КТВР	по ОФЭКТ
Возраст	0,474**	0,628**
Возраст дебюта РА	0,417*	0,448*
Давность заболевания	х	х
Длительность курения	х	0,827**
DAS28	х	0,464**
СОЭ	0,358*	0,441*
РФ	х	х
АЦЦП	х	х
Рентгенологическая стадия артрита, функциональный класс	х	х
Кумулятивная доза МТ	-0,380*	х
Кумулятивная доза ГК	-0,530*	-0,725*
Наличие жалоб	х	х
Физикальные изменения	х	х
Изменения на рентгенограммах легких	х	х
<i>Оценка ФВД с определением ДСЛ</i>		
Рестриктивные нарушения	0,537*	0,426*
Обструктивные нарушения	0,481*	0,409*
ДСЛ	х	-0,537**

Примечание. * – корреляция значима на уровне 0,05; ** – корреляция значима на уровне 0,01; х – корреляция отсутствует; ГК – глюкокортикоиды.

Сравнительный анализ групп серопозитивных и серонегативных по РФ пациентов не выявил достоверных различий. Различия в ОФЭКТ-картине ПЛ между АЦЦП-позитивными и АЦЦП-негативными пациентами также не достигали статистической значимости.

СОЭ и DAS28 слабо коррелировали с ЛП (см. табл. 4), особенно по результатам радионуклидного исследования. При этом зависимости от рентгенологической стадии артрита и его функционального класса не установлено.

Тяжесть ЛП у больных, не получавших БПВП, была несколько выше, чем у пациентов, которые их получали, однако эти различия не достигали статистической значимости ($p=0,095$ и $p=0,076$). Отмечалась слабая отрицательная корреляция между кумулятивной дозой МТ и выраженностью изменений легких по данным КТВР ($r=-0,380$; $p<0,05$). Подобная зависимость также выявлена для ГК ($r=-0,530$ и $r=-0,725$; $p<0,05$).

Статистически значимых различий между курящими и некурящими пациентами при сравнительном групповом анализе обнаружено не было. При этом выявлена сильная положительная корреляция между выраженностью изменений легких по данным ОФЭКТ и длительностью курения ($r=0,827$; $p<0,01$).

Тяжесть ЛП по данным КТВР и ОФЭКТ была сопоставлена с клиническими проявлениями, результатами рентгенографии/флюорографии и функциональных легочных тестов. Корреляционный анализ и сравнительный групповой анализ подтвердили отсутствие значимых связей между наличием пульмонологических жалоб и выраженностью изменений легких, наблюдавшихся при инструментальном исследовании (см. табл. 4). Отсутствовала также корреляция между результатами физического исследования и рентгенографии легких. Корреляционный анализ установил соответствие выраженности рестриктивных и обструктивных нарушений гипоперфузии, выявлявшейся при ОФЭКТ, и структурным изменениям, обнаруживаемым при КТВР ($r=0,510$; $p<0,01$). Кроме того, уменьшение легочного кровотока наблюдавшееся при ОФЭКТ, соответствовало снижению ДСЛ ($r=-0,537$; $p<0,01$).

Обсуждение

Большинством авторов отмечена склонность к бессимптомному течению ПЛ при РА [8, 9]. Возникновение пульмонологических жалоб может быть отсроченным в связи с ограничением физической нагрузки вследствие

поражения суставов. А по данным М.К. Demouelle и соавт. [4], признаки ПЛ могут быть обнаружены у АЦЦП-позитивных пациентов еще до дебюта артрита. Полученные нами результаты также отражают стертость клинической картины ПЛ: изменения в легких по данным КТВР обнаружены у 92%, в то время как клиническая манифестация наблюдалась только у 10% обследованных. У данной категории больных, как правило, обнаруживалась поздняя стадия патологического процесса с выраженным ЛП по данным КТВР.

Рентгенография продемонстрировала крайне низкую информативность (10%), выявляя признаки ПЛ только у больных с поздней стадией заболевания. Наиболее чувствительным методом выявления ЛП оказалась КТВР, что признают большинство исследователей [10]. По нашим данным, у 92% пациентов выявлены полиморфные многоуровневые изменения, которые локализовались в паренхиме легких, бронхиальном дереве, плевре, легочных сосудах, что характерно для большинства ревматических заболеваний, и в частности — для РА [10].

Радионуклидные методы исследования легких, в том числе ОФЭКТ, в настоящее время не входят в стандарт диагностики ЛП при РА, но, по результатам Ch. Kostopoulos и соавт. [11], демонстрируют высокую чувствительность в выявлении перфузионных нарушений, особенно при совмещении с изображениями, полученными при КТВР. Это сообщение подтверждается и результатами нашего исследования: изменения, выявленные при ОФЭКТ, коррелируют со структурными нарушениями по данным КТВР ($r=0,510$; $p=0,009$). Обращает на себя внимание, что при совмещении образов обоих томографических исследований зоны гипоперфузии, обнаруженные при ОФЭКТ, соответствуя участкам ПЛ, зафиксированным при КТВР, оказываются шире последних. Данное наблюдение свидетельствует о том, что нарушение микроциркуляции является важным звеном в патологическом каскаде реакций при ПЛ у больных РА, хотя в настоящее время этот процесс до конца не изучен.

Согласно современным представлениям о механизме развития ПЛ у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, изложенным F.V. Castellino и J. Varga [12], инициация процесса происходит в сосудах микроциркуляторного русла, где повреждение клеток эндотелия и альвеолоцитов ведет к активации коагуляционного каскада с высвобождением ряда биологически активных веществ. Среди них: фактор роста соединительной ткани, инсулиноподобный фактор роста 1, трансформирующий фактор роста β , сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), эндотелин 1 и др. Помимо активации фибробластов и запуска процесса фиброобразования, некоторые из них (эндотелин 1, СЭФР) влияют также на процессы регуляции сосудистого тонуса и ангиогенеза [12]. Таким образом, с учетом патогенеза ЛП при системных заболеваниях, можно предположить, что в обнаруженных при ОФЭКТ областях гипоперфузии, не измененных по данным КТВР, со временем происходит формирование фиброза. Вероятно, ОФЭКТ может быть использована для выявления латентного поражения легких.

Высокая частота бронхиальной обструкции у больных системными заболеваниями, в том числе РА, в насто-

ящее время обсуждается во многих работах. Нередким клинко-морфологическим вариантом поражения легких при РА является облитерирующий бронхиолит, при котором бронхообструкция и снижение ДСЛ могут предшествовать развитию прогрессирующего ПЛ. В то же время S. Mogi и соавт. [13] доказали, что бронхообструктивный тип ФВД встречается и у больных, не имеющих картины бронхиолита, а также при полном отсутствии патологических изменений по данным КТВР. У 70% наших пациентов спирометрический анализ показал наличие бронхообструктивных нарушений, которые выявлялись также при КТВР (мозаичность вентиляции с образованием воздушных ловушек при функциональном исследовании на выдохе) и ОФЭКТ (снижение кровотока в плащевых отделах), что сопоставимо с данными большинства отечественных и зарубежных исследователей [7, 8, 13, 14]. Некоторые авторы наблюдали корреляцию между выраженностью обструктивных нарушений и активностью артрита [15]. Отмечалась также большая выраженность бронхообструкции у курящих [13, 14]. Нашими данными на настоящем этапе исследования это не подтверждается. Сравнение показателей бронхиальной проводимости у курящих и некурящих больных показало отсутствие статистически значимых различий в этих подгруппах. Однако наличие бронхообструктивных нарушений у больных РА требует дальнейшего изучения.

У 41% обследуемых выявлено снижение ДСЛ, что может быть проявлением альвеолита или васкулита [7]. Основными механизмами снижения ДСЛ при интерстициальном поражении в связи с аутоиммунным процессом являются уменьшение проницаемости альвеолокапиллярной мембраны легких вследствие воспалительного отека и сокращение функционально активной поверхности легких с нарушением вентиляционно-перфузионных отношений. Поэтому особый интерес вызывает наличие корреляционной связи между уровнем кровотока в легких по данным ОФЭКТ и величиной ДСЛ, что вновь возвращает нас к роли сосудистого компонента в ПЛ при РА.

Выявленное в ходе корреляционного анализа соответствие степени снижения показателей функциональных легочных тестов выраженности изменений легких по результатам визуализирующих исследований, а также малоинвазивность и отсутствие лучевой нагрузки обосновывают использование оценки ФВД как скринингового метода для выявления ПЛ при РА [7]. В проспективном исследовании L.S. Avnon и соавт. [14] зафиксировано ухудшение спирометрических показателей после 5 лет наблюдения у большинства больных, что свидетельствует о необходимости динамического обследования пациентов с РА. Важно отметить, что среди всех рассмотренных признаков ПЛ только снижение ДСЛ обсуждается в современной литературе как предиктор прогрессирования заболевания [16], поэтому исследование ДСЛ целесообразно включить в стандарт обследования больных РА. Однако, учитывая низкую специфичность спирометрических показателей, при выявлении функциональных нарушений по данным оценки ФВД и ДСЛ для уточнения их причины необходимо использовать визуализирующие методы [17].

Важным аспектом в изучении проблемы поражения дыхательной системы при РА является поиск предрасполагающих факторов и предикторов плохого прогноза, по-

зволяющих вычленировать группы высокого риска. В нашем исследовании получены убедительные данные, свидетельствующие о неблагоприятном течении ПЛ у пациентов с РА, дебютировавшим в среднем и пожилом возрасте, что совпадает с мнением ряда авторов [16]. При этом давность заболевания особого значения не имела: ПЛ выявлялось как у длительно болеющих пациентов, так и в дебюте РА [18].

Некоторые авторы указывают на мужской пол в числе факторов риска развития интерстициального ПЛ [7, 8, 16, 19], в то время как другие исследователи это не подтверждают. Среди наших пациентов преобладали женщины (90%), при этом все мужчины (10%) имели ПЛ. Роль курения также обсуждается в литературе как предрасполагающий фактор развития ПЛ при РА [9]. Мы наблюдали отчетливую положительную корреляцию между выраженностью изменений в легких по данным ОФЭКТ и длительностью курения ($r=0,827$; $p<0,01$).

В ряде работ отмечалась прогностическая значимость серопозитивности по РФ [18, 20], но мы не выявили связи этого показателя с ПЛ. Стоит отметить, что аналогичные результаты получили и другие исследователи [1, 19]. Так, в работе Y. Yin и соавт. [21] обследование 285 больных РА показало отсутствие связи между уровнем РФ и ПЛ. Что касается позитивности по АЦЦП, то наши результаты не позволяют исключить ее из списка факторов риска. По мнению подавляющего большинства исследователей, высокий уровень АЦЦП сопряжен с риском неблагоприятного течения ПЛ и развитием пневмофиброза, что отражает взаимосвязь АЦЦП и экстраартикулярных проявлений РА [4, 8, 20].

Активность артрита, которая оценивалась по СОЭ и DAS28, по данным ряда авторов, коррелирует с тяжестью ПЛ [15, 18, 20]. Важно отметить, что указанная связь при проведении ОФЭКТ прослеживается лучше, чем при использовании КТВР, что может свидетельствовать о динамичности изменения легочного кровотока на фоне меняющейся активности системного воспаления и не противоречит рассмотренным выше представлениям о патогенезе ПЛ.

Значение БПВП для возникновения и прогрессирования ПЛ при РА и других системных заболеваниях является в настоящее время горячо обсуждаемой темой среди ревматологов и специалистов смежных областей. В современных работах взгляды на данную проблему неоднозначны. Накопленный опыт свидетельствует о том, что индуцированное ПЛ может развиваться при использовании как традиционных БПВП, так и ГИБП [5]. Выявляемые при КТВР картины ПЛ, обусловленного медикаментозной терапией и самим заболеванием, абсолютно идентичны [6], что крайне осложняет диагностику и тактику ведения больных с ПЛ, впервые выявленным на фоне применения БПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверкиева ЮВ, Раскина ТА, Малышенко ОС и др. Интерстициальное поражение легких у больной ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2014;8(1):27-30 [Averkieva YV, Raskina TA, Malyshechenko OS, et al. Interstitial lung disease in a female patient with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):27-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-27-30
2. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. Rheumatoid arthritis – interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 1;183(3):372-8. doi: 10.1164/rccm.201004-0622OC
3. Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J*. 2011 Jun;37(6):1411-7.
4. Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoanti-

Наиболее изученным вариантом лекарственного ПЛ при РА являются изменения, возникающие при назначении МТ. Он используется как препарат первой линии и может индуцировать пневмонит, имеющий, как правило, яркую клиническую симптоматику и плохой прогноз и требующий безотлагательной отмены препарата [5]. Однако остается нерешенным вопрос о потенциальном влиянии МТ на ПЛ, обусловленное основным заболеванием. Ряд авторов утверждают, что связанный с МТ пневмонит представляет собой вариант идиосинкразии, его развитие непредсказуемо и не зависит от недельной и кумулятивной дозы препарата [5, 6]. Некоторыми исследователями отмечено прогрессирование легочного фиброза у больных, уже имеющих ПЛ и принимающих МТ [9], в то время как другие авторы опровергают данный факт [8].

В настоящей работе у больных, получающих БПВП, отмечалось менее выраженное снижение ДСЛ, чем у тех, кому такое лечение не проводилось. Это отражает позитивное влияние БПВП на внесуставные проявления РА, в частности, на ПЛ. В подгруппе больных, принимающих МТ, проведенный корреляционный анализ между кумулятивной дозой препарата и выраженностью изменений в легких показал положительный эффект от его использования, что характеризовалось меньшей тяжестью ПЛ. Учитывая ранее описанную связь между тяжестью ПЛ и активностью артрита, можно предположить, что достижение ремиссии РА будет способствовать снижению риска ПЛ при РА.

Выводы

- Для больных РА характерно малосимптомное течение ПЛ, что выявляется при сопоставлении клинических и инструментальных данных.
- С учетом низкой диагностической значимости рентгенографии для ранней диагностики ПЛ целесообразно применять высокочувствительные методы: КТВР, ОФЭКТ, а также оценку ФВД с определением ДСЛ.
- Наибольшей диагностической информативностью обладает комбинация ОФЭКТ и КТВР, которая позволяет сопоставить функциональные и анатомические изменения легких.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

- bodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum.* 2012 Jun;64(6):1756-61. doi: 10.1002/art.34344
5. Муравьев ЮВ. Поражение легких у больных ревматоидным артритом, вызванное применением базисных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2010;48(6):80-5 [Muravyev YV. Lung lesion caused by the use of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(6):80-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-828
 6. Manjunatha Y, Seith A, Kandpal H, Das C. Rheumatoid arthritis: spectrum of computed tomographic findings in pulmonary diseases. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2010 Nov-Dec;39(6):235-46.
 7. Мазуров ВИ, Богданов АН. Диагностика и лечение поражений легких у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2003;41(1):52-6 [Mazurov VI, Bogdanov AN. Diagnosis and treatment of pulmonary lesion in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2003;41(1):52-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-1136
 8. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1995 Feb;24(4):242-54. doi: 10.1016/S0049-0172(95)80034-4
 9. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med.* 2008 Jan 28;168(2):159-66. doi: 10.1001/archinternmed.2007.59
 10. Терновой СК, Шеянов МВ, Фоминых ЕВ и др. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике поражений легких у больных ревматоидным артритом. Медицинская визуализация. 2009;(5):33-8 [Ternovoy SK, Sheyanov MV, Fominih EV, et al. Multislice computed tomography in the diagnosis of lung lesions in patients with rheumatoid arthritis. *Meditsinskaya Vizualizatsiya.* 2009;(5):33-8 (In Russ.)].
 11. Kostopoulos Ch, Koutsikos J, Toubanakis C, et al. Lung scintigraphy with nonspecific human immunoglobulin G (99m Tc-HIG) in the evaluation of pulmonary involvement in connective tissue diseases: correlation with pulmonary function tests (PFTs) and high-resolution computed tomography (HRCT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Feb;35(2):343-51. doi: 10.1007/s00259-007-0599-7
 12. Castellino FV, Varga J. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):213. doi: 10.1186/ar3097
 13. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2011 Apr;21(2):164-73. doi: 10.3109/s10165-010-0376-5
 14. Avnon LS, Manzur F, Bolotin A, et al. Pulmonary functions testing in patients with rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J.* 2009 Feb;11(2):83-7.
 15. Perez-Darame R, Mejia M, Mateos-Toledo H, Rojas-Serranob J. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: lung inflammation evaluated with high resolution computed tomography scan is correlated to rheumatoid arthritis disease activity. *Reumatol Clin.* 2015;11:12-6. doi: 10.1016/j.reuma.2014.02.007
 16. Assayag D, Lubin M, Lee JS, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology.* 2014 May;19(4):493-500. doi: 10.1111/resp.12234
 17. Kim EJ, Collard HR, King TE. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest.* 2009 Nov;136(5):1397-405. doi: 10.1378/chest.09-0444
 18. Habib HM, Eisa AA, Arafat WR, Marie MA. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2011 Feb;30(2):217-21. doi: 10.1007/s10067-010-1492-5
 19. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Sep;53(9):1676-82. doi: 10.1093/rheumatology/keu165
 20. Бестаев ДВ, Божьева ЛА, Никонорова НО и др. Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика интерстициальных изменений легких при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):277-82 [Bestaev DV, Bozhyeva LA, Nikonorova NO, et al. Comparative clinical, laboratory, and instrumental evaluation of interstitial lung changes in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):277-82 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-277-282
 21. Yin Y, Liang D, Zhao L, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2014 Apr 17;9(4):e92449. doi: 10.1371/journal.pone.0092449. eCollection 2014.