

Поражение легких при системной красной волчанке: хорошо известные факты и нерешенные вопросы

Клюквина Н.Г.¹, Асеева Е.А.², Никонорова Н.О.²

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия 1119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

¹Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia ¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Наталия Геннадьевна Клюквина; nataklykvina@yandex.ru

Contact: Natalia Klyukvina; nataklykvina@yandex.ru

Поступила 16.03.16

В обзоре представлены данные литературы о клинических проявлениях, методах диагностики, гистологических особенностях, прогнозе и ответе на терапию различных поражений легких при системной красной волчанке (СКВ). Приведены собственные данные о спектре легочной патологии у больных СКВ и описание клинического случая.

Ключевые слова: системная красная волчанка; поражение легких.

Для ссылки: Клюквина НГ, Асеева ЕА, Никонорова НО. Поражение легких при системной красной волчанке: хорошо известные факты и нерешенные вопросы. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):578-589.

LUNG INVOLVEMENT IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: WELL-KNOWN FACTS AND UNSOLVED ISSUES Klyukvina N.G.¹, Aseeva E.A.², Nikonorova N.O.²

The review presents the data available in the literature on the clinical manifestation, diagnostic methods, histological features, prognosis, and response to therapy of various lung injuries in systemic lupus erythematosus (SLE). The authors give their own data on the spectrum of pulmonary diseases in patients with SLE and describe a clinical case.

Key words: systemic lupus erythematosus; lung involvement.

For reference: Klyukvina NG, Aseeva EA, Nikonorova NO. Lung involvement in systemic lupus erythematosus: Well-known facts and unsolved issues. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):578-589 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-578-589>

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное заболевание человека неизвестной этиологии, характерными особенностями которого являются многообразие клинической картины и прогрессирующее течение с чередованием ремиссий и обострений. В основе иммуновоспалительного процесса, вызывающего развитие полиорганной недостаточности, лежит неконтролируемая гиперпродукция органонеспецифических аутоантител к различным антигенам клеточного ядра и отложение иммунных комплексов в сосудистой стенке и органах-мишенях. СКВ чаще развивается у женщин, пик заболеваемости приходится на возраст от 15 до 40 лет, распространенность составляет от 5 до 250 случаев на 100 тыс. населения [1, 2].

Симптоматика при СКВ варьирует от незначительных (и даже латентных, клинически «немых») проявлений до тяжелого органного поражения, при этом сочетание симптомов может быть разнообразным. СКВ может протекать как хроническое страдание, с редкими и умеренными обострениями, а может манифестировать fulminантной картиной вплоть до летального исхода. Прогностически неблагоприятными при СКВ считаются поражение почек, центральной нервной системы (ЦНС); развитие гематологических кризов и вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС). Данные варианты заболевания хорошо освещены в ме-

дицинской литературе, тогда как некоторым клиническим и лабораторным признакам уделяется недостаточно внимания вследствие их низкой частоты или сложившегося мнения об их невысокой значимости [3, 4]. К числу таких проявлений относится и патология легких.

По данным больших когортных исследований, клинические и рентгенологические признаки легочного поражения (ЛП) встречаются у каждого четвертого пациента, при этом клинически значимое ЛП развивается только у 3–8% больных. Легочная симптоматика чаще наблюдается у больных СКВ мужского пола и при позднем возрасте дебюта (старше 50 лет) [5–7]. Верификация легочного диагноза нередко бывает затруднена, так как в ряде случаев симптоматику расценивают как сопутствующее инфекционное поражение или она уходит на второй план в клинической картине, уступая первенство более активным проявлениям СКВ. Существуют различные сведения о частоте легочной патологии на основании не только прижизненной диагностики, но и аутопсийных находок. Так, Н.М. Наурт и соавт. [8] по данным аутопсии обнаружили значительное ЛП у 18% больных. В другом исследовании у 90 больных с достоверным диагнозом СКВ плевро-пульмонарное поражение было обнаружено в 98% случаев: преобладали плевриты (78%) и бактериальная инфекция (58%), реже встречались альвеолярные геморрагии

(26%), повреждение дистальных отделов дыхательных путей (21%), оппортунистические инфекции (14%) и легочные тромбоэмболии (8%), как острые, так и хронические [9].

ЛП у больных СКВ в целом не ассоциируется с плохим жизненным прогнозом, проявляется неспецифической симптоматикой и может протекать бессимптомно. Однако некоторые формы ЛП обладают свойством или неуклонно прогрессировать с развитием необратимого органичного повреждения, или протекать молниеносно с крайне неблагоприятным исходом.

Клинические проявления

Поражение дыхательной системы при СКВ включает вовлеченность различных отделов легких: дыхательных путей, паренхимы, сосудов, плевры и диафрагмы (табл. 1). Легочные проявления могут развиваться на любой стадии заболевания, ассоциироваться с активностью или являться следствием длительного патологического процесса и проводимой терапии [10].

Поражение плевры — самое частое (45–60%) проявление, относится к диагностическим критериям заболевания. Плевральный выпот обычно двусторонний, небольшой по объему, может оставаться бессимптомным и выявляться только при рентгенологическом обследовании. Плеврит у большинства развивается на фоне обострения СКВ, однако у части пациентов может быть первым и единственным симптомом в дебюте заболевания. Большие объемы плеврального выпота обнаруживают в редких случаях, при этом хирургические методы лечения практически не используются, так как наблюдается хороший терапевтический эффект при назначении адекватных доз ГК и НПВП [11, 12].

Поражение паренхимы включает ОВП, ДАГ и ИПЛ.

Острый волчаночный пневмонит — достаточно редкое проявление (2–8%), по клинической картине напоминает бактериальную пневмонию. Поэтому при остром начале (лихорадка, кашель, боль в грудной клетке, кровохарканье, появление одышки и признаков гипоксии) требуется проведение дифференциальной диагностики между активизацией основного заболевания (ОВП, как правило, развивается на фоне имеющегося диагноза СКВ) и присоединением сопутствующей инфекции. При рентгенографии и компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) выявляются двусторонние, реже односторонние инфильтративные изменения в нижних отделах легких. Могут отмечаться диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла», множественные расширенные сосуды. Гистологические изменения имеют неспецифический характер: некроз, нейтрофильная инфильтрация, отек альвеол, гиалиновые мембраны, альвеолярные геморрагии, отложение иммуноглобулинов и комплемента. Прогноз при развитии ОВП является неблагоприятным, летальность достигает 50%, особенно при возникновении у женщин в послеродовом периоде. Эффект может быть достигнут при использовании высоких доз ГК, в том числе и парентерально (пульс-терапия), экстракорпоральных методов лечения, ВВИГ, РТМ, цитотоксических препаратов (ЦФ). Ряд авторов считают целесообразным до получения результатов дополнительных методов обследования одновременное назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия эмпирически [11–13].

Потенциально опасным является развитие **диффузных альвеолярных геморрагий** (у 1–5% больных). ДАГ следует заподозрить при резком возникновении фебрильной лихорадки, кашля, выраженной одышки, кровохарканья и критическом снижении гематокрита. ДАГ могут протекать без кровохарканья, что вызывает значительные трудности при проведении дифференциальной диагностики с инфекционным процессом. Описаны случаи возникновения ДАГ на фоне иммуносупрессивной терапии при минимальных экстрапульмональных проявлениях СКВ. Считается, что ДАГ редко являются первым симптомом заболевания и чаще развиваются на фоне длительного анамнеза СКВ, у больных с высокими уровнями антител к двуспиральной ДНК, с активными формами волчаночного нефрита, особенно после проведения пульс-терапии ГК. Этиология осложнения неизвестна, предполагается патогенетическое участие ряда факторов — отложение иммунных комплексов и активация системы комплемента внутри сосудов и альвеолярных перегородок, триггерная роль инфекционных возбудителей, геморрагические нарушения и др. [14].

Диагноз подтверждается по данным рентгенологического исследования легких (двусторонние альвеолярные инфильтраты), КТВР (зоны «матового стекла» и консолидации), исследования ФВД (увеличение ДСЛ по окиси углерода на 30% и более за счет избытка гемоглобина в альвеолярном пространстве). Важное диагностическое значение имеет использование дополнительных методов обследования — бронхоскопии с оценкой цитологической картины БАЛ и трансбронхиальной биопсии. Бронхоскопия в первую очередь направлена на исключение сопутствующей инфекции. Наличие свободной крови в дыхательных путях, нарастающее при повторных исследованиях, серозно-геморрагический характер БАЛ, макрофаги с большим содержанием гемосидерина, отсутствие гнойной мокроты и отрицательные результаты бактериологического исследования подтверждают диагноз ДАГ. Торакальная биопсия легких проводится редко из-за тяжести состояния больных, в случае получения гистологического материала обнаруживают обширные альвеолярные кровоизлияния, капилляриты, отложение иммунных комплексов и иммуноглобулинов [15].

Лечебная тактика заключается в экстренном использовании агрессивных методов лечения, в том числе высоких доз ГК и цитотоксических препаратов [11, 16]. Половина больных с ДАГ нуждаются в проведении ИВЛ, летальность при этом осложнении СКВ может достигать 50–90%.

Частота **интерстициального поражения легких** при СКВ значительно меньше по сравнению с другими заболеваниями соединительной ткани и не превышает 10%. Картина ИПЛ развивается главным образом при длительном течении болезни, но может явиться и следствием перенесенного ОВП. Характерны наличие хронического сухого кашля и постепенно нарастающая одышка, крепитирующие хрипы в базальных отделах легких при аускультации. В большинстве случаев ИПЛ в первые годы после возникновения протекает бессимптомно [5].

На ранних стадиях рентгенологические изменения могут отсутствовать, и характерная картина выявляется только при КТВР органов грудной клетки. Изменения по типу «матового стекла» встречаются у 6–8%, бронхоэкта-

Таблица 1 Легочные поражения при СКВ

Топика, частота	Особенности	Клинические проявления	Диагностика	Дополнительные методы обследования	Дифференциальный диагноз	Лечение
<i>Поражение плевры</i>						
Плеврит (45–60%)	В качестве первого симптома – у 5–10% больных. Обычно двусторонний, небольших или умеренных размеров. Может протекать бессимптомно. Ассоциируется с активностью заболевания. Чаше развивается у мужчин и афроамериканцев	Боли в грудной клетке (усиливающиеся на вдохе и при кашле), одышка, лихорадка. При физикальном обследовании – шум трения плевры	Рентгенография	Выпот представляет собой экссудат (повышенные уровни белка и ЛДГ), цитоз (преобладание лимфоцитов или нейтрофилов), уровень глюкозы снижен. Можно обнаружить низкое содержание комплемента и положительные АНА	Парапневмонический выпот. Эмболии. Сердечная недостаточность. Туберкулез	Низкие и умеренные дозы ГК, НПВП. При рефрактерных случаях – присоединение гидроксихлорохина или АЗА
<i>Поражение паренхимы легких</i>						
ОВП (2–8%)	Редкое осложнение. Чаше у молодых больных и при небольшой давности СКВ. У 50% больных с ОВП легочная симптоматика является первым симптомом заболевания. У половины больных выявляется плеврит. Фульминантные формы ОВП могут встречаться во время беременности	Внезапное развитие лихорадки, кашля, одышки, болей в грудной клетке. Кровохарканье. При физикальном обследовании – двусторонние хрипы в нижних отделах легких, симптомы гипоксии	На рентгенограммах – двусторонние альвеолярные инфильтраты, преимущественно в нижних отделах. КТ – «матовое стекло» и зоны консолидации	Бронхоскопия. Исследование БАЛ (цитология, различные бактериальные, грибковые и вирусные культуры, пневмоцисты). Биопсия легких (редко) – неспецифические изменения. Имеется ассоциация с высокими уровнями антител к Ro/La	Пневмония. Альвеолярные геморрагии. Отек легких. Организующая пневмония в рамках ИПЛ. NB! – очень важно исключить инфекционный характер	Прогноз неблагоприятный (особенно в послеродовой период). Летальность 50%. ГК 1–1,5 мг/кг/сут, ГК в/в, возможно назначение ЦФ, ВВИГ, экстракорпоральных методов лечения, РТМ. Одновременное назначение антибактериальной терапии эмпирически до получения результатов обследования
Диффузные альвеолярные геморрагии (2–5,4%)	Обычно развиваются на фоне достоверного диагноза, особенно при наличии волчаночного нефрита. Имеется ассоциация с активностью заболевания и высокими уровнями антител к дуспиральной ДНК. Редко служат первым проявлением СКВ. Имеют склонность к рецидивированию (40% больных)	Резкое развитие лихорадки, одышки, кашля, кровохарканья. NB! – отсутствие кровохарканья не исключает диагноз ДАГ. При физикальном обследовании – признаки гипоксии. У 90% больных – анемия (встречается резкое снижение уровня гемоглобина)	На рентгенограммах легких – двусторонние альвеолярные инфильтраты (у 18% может встречаться односторонний характер поражения). КТ – «матовое стекло», зоны консолидации. Увеличение по окиси углерода на 30% и более (за счет избытка гемоглобина в альвеолярном пространстве)	Низкие уровни компонентов комплемента (70% больных). Исследование БАЛ (исключение инфекционного генеза, гемосидериновых макрофагов). Трансбронхиальная биопсия (только у стабилизированных больных) – кровоизлияния (72%), капилляриты (14%), внутриальвеолярные геморрагии, гемосидериновые макрофаги, депозиты иммунных комплексов	Инфекционная патология	Высокая летальность (50–90%). Большинство больных нуждаются в проведении ИВЛ. Пульс-терапия ГК + ПЗ 1 мг/кг/сут + ЦФ в/в 1000 мг 1 раз в 4 нед, экстракорпоральные методы лечения. РТМ
ИПЛ (3–10%)	Частота ИПЛ возрастает с увеличением длительности СКВ. Развивается латентно или после ОВП. Хроническое ИПЛ чаше встречается у мужчин и пожилых больных. Часто сочетается с поражением плевры. Течение медленное, имеет тенденцию к стабилизации	Постепенно нарастающая одышка. Хронический сухой кашель. При физикальном обследовании – двусторонние хрипы на вдохе. «Барабанные пальцы» развиваются редко	ФВД: рестриктивные изменения, дыхательные объемы и ФЖЕЛ обычно снижены. На ранних стадиях изменения на рентгенограммах органов грудной клетки могут отсутствовать, впоследствии – двусторонние инфильтраты в нижних отделах легких. КТ (поздние стадии) – «матовое стекло», диффузные интерстициальные инфильтраты, утолщение перегородок, «сотовое легкое», тяжистые бронхоэктазы. Частота изменений на КТ у бессимптомных больных достигает 30%	Бронхоскопия, исследование БАЛ (повышение числа лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов). Торакальная биопсия легких (неспецифическая или организующая пневмония). Картина обычной интерстициальной пневмонии чаше обнаруживается при сочетании СКВ и синдрома Шегрена	Инфекционные осложнения	Высокие дозы ГК. Цитотоксика (ЦФ, АЗА). Имеются данные об эффективности ММФ. Прогноз при развитии ИПЛ в рамках СКВ более благоприятный по сравнению с идиопатическими формами ИПЛ

Топика, частота	Особенности	Клинические проявления	Диагностика	Дополнительные методы исследования	Дифференциальный диагноз	Лечение
<i>Поражение сосудов легких</i>						
Тромбозмболические осложнения	Острые формы (ТЭЛА) или хронические (хроническая тромбозмболическая ЛГ)	Соответствующие клинические и инструментальные признаки		Определение уровней антифосфолипидных антител		Антикоагулянты. При развитии КАФС – ГК, цитотоксики, плазмаферез, ВВИГ
ЛГ (0,5–15%)	Длительность СКВ не коррелирует с развитием ЛГ. Часто сочетается с синдромом Рейно	Одышка, слабость, боли в грудной клетке. При физикальном обследовании – расширение яремных вен, акцент 2-го тона, отеки нижних конечностей	ЭхоКГ. При гистологическом исследовании – фиброз интимы, депозиты комплемента и иммуноглобулинов	Определение уровней антифосфолипидных антител		Прогноз у больных СКВ с ЛГ хуже по сравнению с больными идиопатической ЛГ. Антикоагулянты, бозентан, ГК + цитотоксические препараты
Острая обратимая гипоксия	Редкое осложнение	Внезапное развитие гипоксии	Отсутствуют изменения на рентгенограммах легких и признаки ТЭЛА	Резко повышены уровни С3-компонентов комплемента, повышение экспрессии на поверхности эндотелия молекул адгезии (Е-селектина, VCAM-1, ICAM-1)		Высокие дозы ГК
<i>Поражение дыхательных путей</i>						
Верхние отделы ДП	До 30%. Разнообразные формы (поражение слизистой оболочки глотки, паралич голосовых связок, крикоаритеноидит)	Хрипота, одышка	Изменения на рентгенограммах обычно отсутствуют	Специальные методы для выявления локализации обструкции. Исключение инфекционной патологии	Типичные возбудители инфекции – гемофильная палочка, стрептококки, грибы (реже)	При развитии ларингита и паралича голосовых связок эффективны ГК. При наличии показаний – антибиотики
Нижние отделы ДП	Утолщение стенок бронхов, бронхоэктазы, ОБ (редко)	В случае развития ОБ – тяжелая (как правило, необратимая) обструкция дыхательных путей, прогрессирующая одышка	У 2/3 – изменения при исследовании ФВД, КТ – мозаичная картина, интенсивность которой увеличивается на вдохе (при развитии ОБ)	Редко – биопсия	Инфекции	Незначительный эффект ГК и цитотоксических препаратов
<i>Поражение мышц</i>						
Синдром «сморщенного легкого» (0,6–0,9%)	Патогенез неизвестен (миозит диафрагмальных мышц? невропатия грудобрюшных нервов?)	Необъяснимая одышка, усиливающаяся в горизонтальном положении. Боли в грудной клетке (плевральные). При физикальном обследовании – ослабление дыхания с хрипами или без них	Уменьшение легочных объемов, высокое стояние куполов диафрагмы и линейные ателектазы на рентгенограммах, рестриктивные изменения при исследовании ФВД в отсутствие признаков паренхиматозного поражения	Аутопсийные данные – диффузный фиброз и атрофия диафрагмы	–	ГК + цитотоксические препараты. Ингаляции β-агонистов. Теофиллин. На фоне лечения исход благоприятный
<i>Ассоциированная патология</i>						
Острый респираторный синдром взрослых (4–15%)	Развивается в молодом возрасте, имеет более тяжелое течение по сравнению с больными без СКВ		Развивается на фоне сепсиса, острого пневмонита, диффузных альвеолярных геморрагий и КАФС			Летальность может достигать 70%; является причиной летальности примерно в 30% всех случаев при СКВ
Инфекционные осложнения	Причина 30–50% летальных исходов больных СКВ. В большинстве случаев вызываются бактериями (75%), микобактериями (12%), грибами (7%) или вирусами (5%). Возможно развитие оппортунистических инфекций	Клиническая картина схожа с ОВП и ДАГ	Оценка активности СКВ, скрининг на латентный туберкулез до назначения цитотоксики, квантифероновый тест при подозрении на туберкулезную этиологию процесса			Антибактериальная терапия. Вакцинация против гриппа и пневмонии
Рак легких	Наиболее часто встречается аденокарцинома.	Гистологическая картина аналогична таковой в популяции. Возможно развитие редких опухолей (карциноид, бронхоальвеолярная карцинома)				

Топика, частота	Особенности	Клинические проявления	Диагностика	Дополнительные методы обследования	Дифференциальный диагноз	Лечение
Лекарственное поражение	Лекарственная волчанка		Выпот в плевральной полости (прокаионамид, гидралазин, этанерцепт)			
	Метотрексат (1%) – осложнение обычно развивается в течение первого года лечения	Лихорадка, кашель. Одышка, хрипы при физикальном обследовании	Рентгенологические изменения неспецифичны, возможно развитие «матового стекла», диффузная интерстициальная инфильтрация	Исследование БАЛ. Биопсия легких (признаки воспаления и фиброза, гранулемы, повышенное содержание эозинофилов)	Инфекция	Отменить метотрексат, ГК
	ЦФ – ранний (первые 6 мес терапии) и поздний (спустя несколько лет после начала лечения) пневмонит	При остром начале пневмонита – непродуктивный кашель, лихорадка, одышка	КТ – двусторонние изменения в верхних долях по типу «матового стекла»	Исследование БАЛ	Инфекция	Отмена ЦФ, высокие дозы ГК
		Поздний пневмонит – нарастающая одышка и сухой кашель	На рентгенограммах – интерстициальный фиброз в верхних долях легких			Эффект от ГК незначительный. Трансплантация легких

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа, АНА – антинуклеарные антитела, ГК – глюкокортикоиды, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ОВП – острый волчаночный пневмонит, КТ – компьютерная томография, ДСЛ – диффузионная способность легких, БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж, ДАГ – диффузные альвеолярные гемморрагии, ИПЛ – интерстициальное поражение легких, ЦФ – циклофосфамид, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ФВД – функция внешнего дыхания, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, РТМ – ритуксимаб, АЗА – азатиоприн, ММФ – микофенолата мофетил, КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром, ЛГ – легочная гипертензия, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ЭхоКГ – эхокардиография, ДП – дыхательные пути, ОБ – облитерирующий бронхолит, в/в – внутривенно.

зы и утолщение бронхиальной стенки – у 20%, утолщение плевры – у 15% больных. Гистологические признаки характеризуются периваскулярной инфильтрацией различной степени выраженности, перибронхиальной лимфоидной гиперплазией, интерстициальным фиброзом и гиперплазией пневмоцитов [17]. Наиболее часто встречается неспецифическая интерстициальная пневмония, которая имеет достаточно характерную картину при КВТР. Возможно развитие десквамативной и лимфоцитарной интерстициальной пневмонии, а также организуемой пневмонии (согласно классификации Европейского респираторного общества и Американского торакального общества) [18].

В отличие от идиопатического интерстициального легочного фиброза, гистологическое исследование в случае развития ИПЛ у больных СКВ не имеет прогностического значения. По мнению некоторых авторов, далеко не всем больным СКВ с ИПЛ требуются специальные методы лечения, и тактика ведения основывается на степени выраженности и прогрессирования легочной симптоматики [19–21].

Поражение сосудов легких может манифестировать ЛГ, тромбоэмболией легочных сосудов и развитием острой обратимой гипоксии.

Легочная гипертензия встречается у 0,5–14% больных СКВ, впервые как проявление заболевания описана в 1973 г. В качестве возможной причины развития ЛГ рассматриваются легочный циркуляторный вазоспазм, васкулопатия, тромбоз *in situ* и эндотелиальная дисфункция. Клинические проявления аналогичны таковым при идиопатической ЛГ. Гипертензия чаще носит мягкий, субклинический характер, тяжелая ЛГ (систолическое легочное артериальное давление >40 мм рт. ст.) встречается редко [22].

ЛГ развивается главным образом на фоне достоверной СКВ, чаще у женщин, редко – у детей [23]. Нередко сочетается с синдромом Рейно. Согласно наблюдениям

некоторых исследователей, у 1/3 больных с ЛГ встречаются признаки периферического кожного васкулита, сетчатого ливедо и дигитальной гангрены. Имеются данные о высокой частоте обнаружения антител к рибонуклеопротеину (РНП) и ревматоидного фактора (50–80%), патогенетическая роль которых так и не установлена. Более определенные предположения высказываются в отношении высокой частоты повышенных уровней антикардиолипидных антител (аКЛ; 75%) у больных СКВ с ЛГ, что предполагает участие антител в образовании микротромбозов легочных сосудов [11, 24]. F. Lian и соавт. [25] предполагают, что синдром Рейно, наличие антител к фосфолипидам и U1-RNP следует рассматривать как независимый значимый предиктор развития ЛГ при СКВ.

Большинство авторов считают, что длительность, тяжесть и активность СКВ не коррелируют с развитием ЛГ, при этом проявления ЛГ могут даже превалировать в клинической картине на фоне неяркой симптоматики основного заболевания [26]. Диагностика ЛГ нередко запаздывает, поскольку одышка, слабость и снижение функциональных возможностей трактуются в рамках конституциональных проявлений основного заболевания [27]. В то же время развитие ЛГ у больных СКВ относится к прогностически неблагоприятным признакам, а показатели выживаемости при сочетании СКВ и ЛГ ниже, чем при идиопатической ЛГ [28–30].

В 1991 г. был описан особый вариант поражения сосудистого русла на фоне высокой активности СКВ – **синдром острой обратимой гипоксемии** (ООГ; acute reversible hypoxemia). ООГ проявляется внезапным нарушением ДСЛ и изменением газового состава крови без очевидных признаков паренхиматозного поражения. Предполагается, что в основе развития данного проявления лежит окклюзионная васкулопатия, возникающая вследствие перегруженности эндотелия адгезивными молекулами и активации системы комплемента. Сведения об ООГ ограничиваются единичными описаниями случаев, в которых отмеча-

ется хороший ответ только на высокие дозы ГК и недостаточный — при назначении антикоагулянтов и дезагрегантов [31, 32].

Упоминание о другой редкой форме поражения легких, предположительно вызванной патологией мышц, — **синдроме «сморщенного легкого»** (ССЛ; *shrinking lung syndrome*) появилось в 1965 г. ССЛ рассматривался как дисфункция диафрагмы, ведущая к снижению легочного объема. Генез развития до конца не изучен. При использовании дополнительных методов исследования выявлялось патологическое трансдиафрагмальное давление, подразумевающее слабость диафрагмы в качестве основной причины возникновения симптома. Однако признаков поражения диафрагмальных мышц, изменений на электромиограмме, каких-либо признаков миозита или миопатии не выявлялось. Отличительной особенностью синдрома является некоторый парадокс симптоматики: выраженная одышка, боль в грудной клетке, ортопноэ, изменения функциональных легочных тестов (ФЛТ) по рестриктивному типу и отсутствие инструментально подтвержденного поражения паренхимы легких [7, 33, 34].

Также при СКВ возможно поражение верхних и нижних отделов ДП. Редкими, но достаточно тяжелыми считаются случаи облитерирующего бронхиолита, криптогенной интерстициальной пневмонии, пневмоторакса [35–40].

Инфекционные осложнения

Инфекционная патология встречается у больных СКВ достаточно часто, что связано с врожденными и приобретенными нарушениями иммунитета на фоне основного заболевания и применения иммуносупрессивных препаратов [10]. Риск развития инфекционных поражений дыхательной системы при СКВ в 3 раза выше по сравнению с популяцией. Пневмонии являются самой частой причиной госпитализации больных СКВ и ассоциируются со значительной смертностью. Основными возбудителями респираторных внебольничных инфекций у больных СКВ считаются *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, тогда как у стационарных пациентов ключевыми патогенами являются *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*. Ряд авторов связывают частое развитие легочных инфекций у больных СКВ в большей степени с иммуносупрессивной терапией, чем с дефектами иммунной системы. Кроме того, частое вовлечение респираторного тракта обусловлено нарушением работы мукоцилиарного аппарата и застойными явлениями в нижних отделах легких, особенно при наличии ателектазов, поражении паренхимы легких и слабости дыхательной мускулатуры [41–44].

В последние годы все большее внимание привлекает проблема пневмоний, вызванных *Pneumocystis jirovecii* [45]. По данным метаанализа, включавшего 11 905 больных ревматическими заболеваниями, пневмоцистная пневмония обнаружена у 5% больных СКВ, а частота лечения в стационаре по этому поводу составляла 12 случаев на 10 тыс. госпитализаций в год. Предполагается, что факторами риска пневмоцистной пневмонии у больных СКВ следует считать высокую активность болезни, патологию почек, интерстициальный легочный фиброз, большую суточную дозу ГК, лимфопению и низкую концентрацию CD4+ Т-клеток. Имеются сообщения о развитии пневмоцистной пневмонии у больных СКВ при лечении РТМ [45–48].

Необходимо напомнить об особенностях интеркуррентных инфекций, в том числе и легочных, при СКВ. Наряду с типичными возбудителями (пневмококк и т. д.), возможно инфицирование и атипичными патогенами (грибы, микобактерии и пр.). Симптоматика легочного поражения при развитии оппортунистических инфекций, особенно на фоне терапии ГК, может протекать стерто. Некоторые инфекции, особенно вирусные, участвуют в индукции обострения или усугублении тяжести СКВ. Также нельзя забывать, что клиническая симптоматика (лихорадка, лимфаденопатия, легочные инфильтраты, коагулопатия и пр.) у части больных требует проведения сложной дифференциальной диагностики между обострением основного заболевания и сопутствующей патологией [41, 46].

Легочный туберкулез

В последние годы резко возросла частота туберкулеза как осложнения СКВ, и в первую очередь в развивающихся странах, где туберкулез является эндемичным заболеванием [49]. Частота туберкулеза в этих регионах в среднем составляет >5% (от 3,6 до 16,7%), он встречается главным образом в виде милиарного поражения легких (27–50% случаев легочного туберкулеза) и внелегочных форм (32–67%) [49–53].

Представляют интерес результаты исследования S.G. Pasoto и соавт. [51], наблюдавших 1283 бразильца с достоверным диагнозом СКВ за период с 2001 по 2009 г.

Легочный туберкулез был обнаружен у 20 (1,6%) из них и развивался через 1–23 года после установления диагноза СКВ; предшествовавшего анамнеза легочной патологии у больных не было. Авторами проведено сравнение больных с легочным туберкулезом и 40 больных СКВ, сопоставимых по демографическим и клиническим параметрам, а также по контакту с инфицированными больными. Не было выявлено статистически достоверных различий по частоте основных клинических и лабораторных признаков СКВ, а также длительности гормональной терапии, суточной и кумулятивной дозам стероидов. Различия между группами больных СКВ с туберкулезом и без него заключались только в более высокой частоте плеврита (80%) у больных с сопутствующей легочной инфекцией.

Анализ эпидемиологической ситуации в Бразилии показал, что туберкулез у больных СКВ встречался в 20 раз чаще, чем в популяции [49]. Авторы доказали, что заболевание было связано в большей степени с новым инфицированием, а не с реактивирующей хронической инфекцией (что, например, часто встречается в Турции и Южной Корее) [54, 55].

Мнения о влиянии ГК на развитие туберкулеза противоречивы: традиционно суточные и кумулятивные дозы ГК ассоциировались с большим риском развития данной патологии, хотя в ряде исследований подобной взаимосвязи обнаружено не было [53, 54, 56]. Следует отметить, что в ранее проведенных исследованиях не отмечалось причинно-следственной связи развития туберкулеза с иммуносупрессантами (метотрексатом, АЗА, ММФ и ЦФ [57, 58]).

В уже упоминавшемся бразильском исследовании не было обнаружено ассоциаций с тяжестью СКВ и интенсивностью предшествующей терапии, однако предиктором развития туберкулеза оказалось наличие плеврита.

В то же время авторы напоминают, что они фокусировались исключительно на легочных формах туберкулеза, тогда как ассоциация с дозой и длительностью терапии ГК в большей степени свойственна внелегочному туберкулезу [51, 53]. Исследователи предлагают рассматривать плевральное поражение при СКВ в качестве такого же значимого предрасполагающего фактора развития туберкулеза, как курение и силикоз [58, 59].

В некоторых исследованиях также указывалось, что артрит, серозит и органические мозговые синдромы могут являться факторами, способствующими развитию туберкулеза у больных СКВ. Данный факт скорее отражает более тяжелое течение основного заболевания и проведение более агрессивного иммуносупрессивного лечения [51, 59].

Негативный туберкулиновый кожный тест у больных СКВ не исключает диагноза туберкулеза, так как на фоне терапии ГК больные могут быть анергичны [60].

Методы диагностики

У большинства больных СКВ диагностика ЛП на практике основывается на клинических проявлениях и данных физикального обследования. Как правило, рутинное инструментальное обследование (в том числе и предусмотренное стандартами диагностики и мониторинга пациентов с СКВ) включает только рентгенографию органов грудной клетки, а специальные методы диагностики применяются лишь при развитии ярко выраженных клинических проявлений и признаков дыхательной недостаточности. Однако в некоторых научных исследованиях, фокусированных на ЛП, при использовании дополнительных методов обследования изменения были обнаружены даже на ранних стадиях заболевания [61].

Важный инструмент выявления степени ЛП — оценка дыхательной функции при помощи неинвазивных методов: определения сатурации кислорода (оксиметрия) и исследования ФВД (оценка показателей ФЛТ).

Оценка ФВД позволяет определить топику поражения ДП и разделить рестриктивные (наиболее часто встречающиеся при вовлечении паренхимы) и обструктивные изменения (чаще регистрирующиеся при поражении дыхательных путей).

А.М. Bertoli и соавт. [62] выявляли субклинические изменения ФЛТ у 2/3 больных, главным образом снижение ДСЛ по окиси углерода. Патологические отклонения ФЛТ часто обнаруживались у больных даже при отсутствии дыхательной симптоматики и изменений на рентгенограммах [62, 63].

Как уже упоминалось, наиболее распространенным методом диагностики является рентгенография органов грудной клетки, однако необходимо заметить, что она обладает невысокой чувствительностью.

Более полезным с точки зрения диагностики, особенно ранней, является КТВР, которая может дать представление о картине, типе и распространенности ИПЛ, наличия экстрапаренхимальных изменений (включая патологию плевры). Метод также позволяет оценить прогрессирование заболевания. В некоторых случаях картина может указывать на гистологический характер изменений и являться основанием для проведения биопсии легких.

К наиболее частым изменениям, выявляемым на КТВР у больных СКВ, относятся: «матовое стекло» и сетчатый рисунок, признаки ИПЛ (у 1/3 пациентов), патология ДП (у каждого пятого). Нередко выявляется медиастинальная лимфаденопатия. Следует отметить, что у большинства больных патологическая картина при КТВР может выявляться в отсутствие клинической симптоматики и изменения данных ФЛТ [64, 65].

Внезапное появление одышки требует исключения ТЭЛА. Вспомогательное диагностическое значение при подозрении на ТЭЛА могут иметь ангиография и определение D-димера. Трансторакальная ЭхоКГ необходима для исключения кардиального генеза одышки и может оказаться полезной для выявления ЛГ. Однако для подтверждения диагноза ЛГ необходима катетеризация правых отделов сердца.

Основная роль бронхоскопии и исследования жидкости БАЛ состоит в исключении инфекционного генеза проявлений. Нарастание числа эритроцитов при повторных исследованиях БАЛ может свидетельствовать о развитии альвеолярных геморагий. В то же время не установленная полезность анализа клеточного состава в качестве возможного предиктора прогрессирования ЛП (как это наблюдается у больных с системным склерозом). В некоторых случаях необходимо проведение биопсии легких, однако хорошо известно, что данные морфологического исследования хорошо коррелируют с изменениями на КТВР. При гистологическом исследовании может выявляться организуемая, лимфоцитарная или неспецифическая интерстициальная пневмония [66, 67].

Собственные данные

Мы проанализировали спектр и частоту легочной патологии в двух группах больных, длительно наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Одну группу составили больные, внесенные в регистр РЕНЕССАНС (231 пациент, в том числе 209 женщин), другую — пациенты с СКВ мужского пола с длительным периодом наблюдения (146 больных; табл. 2).

Как видно из табл. 2, характеристика ЛП ограничена отдельными (наиболее яркими с точки зрения симптоматики) формами. Мы не смогли представить полный спектр легочной патологии по ряду причин. Когорты больных частично анализировались ретроспективно, поэтому в некоторых случаях отсутствовала необходимая медицинская документация, подтверждающая анамнестические или клинические данные результатами инструментальных методов обследования. Кроме того, как в группе больных, наблюдавшихся более 20 лет назад, так и у тех, кто обследовался сравнительно недавно, редко использовались высокоинформативные методы диагностики (в частности, КТВР). Проведение КТВР и ФЛТ обосновывалось только наличием ярких клинических проявлений и не использовалось для рутинного обследования. Мы не смогли предоставить данные об истинной частоте инфекционного поражения дыхательных путей, так как осложнения нередко возникали в амбулаторных условиях. Однако наши данные косвенно подтверждают имеющиеся в литературе сведения о достаточно высокой частоте ЛП у больных СКВ, возможности дебюта СКВ с легочной симптоматики, нередком развитии необратимого органного повреждения, а также о более высокой частоте и тяжести ЛП, в том числе за счет развития необратимого органного поражения, у больных мужского пола.

Таблица 2 Спектр легочной патологии у больных СКВ, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Признак	РЕНЕССАНС	Мужчины с СКВ
Число больных	231	146
Период наблюдения	2012–2013 гг.	1990–2006 гг.
Средний возраст на момент обследования, годы	35	30,5
Средняя длительность заболевания, годы	8,97	7,0
Основные методы исследования	Рентгенография органов грудной клетки (КТВР – не более чем у 5% больных)	Рентгенография органов грудной клетки, КТВР – редко (единичные случаи)
ПЛ в дебюте заболевания, п(%):		
плеврит	29 (12,5)	29 (19,9)
пневмонит	25 (10,8)	24 (16,45)
пневмонит	4 (1,7)	5 (3,45)
ПЛ за период заболевания, п (%):		
плеврит	42 (18,2)	59 (40,4)
пневмонит	38 (16,4)	47 (32,2)
пневмонит	4 (1,7)	12 (8,2)
Необратимое повреждение легочной ткани, п (%):		
легочная гипертензия	18 (7,8)	23 (15,8)
фиброз	8 (3,5)	14 (9,6)
фиброз	10 (4,3)	9 (6,2)

Нам нередко приходилось сталкиваться не только с проблемами диагностики ЛП, но и со значительными затруднениями при курации больных с подобной симптоматикой. В качестве иллюстрации приводим описание картины больной СКВ с развитием тяжелого ИПЛ.

Больная Ф., 1970 г. р., наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2001 г. с диагнозом СКВ.

Анамнез заболевания: летом 1995 г. после родов – отеки, протеинурия, артралгии. 1996 г. – усиленное выпадение волос. Проводилась дифференциальная диагностика между ревматоидным артритом (РА) и СКВ, получала ГК короткими курсами, плаквенил. В 2001 г. появились артрит мелких суставов кистей, дигитальные артерииты, субфебрилитет. Консультирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, при обследовании выявлена Кумбс-позитивная анемия (Hb 68 г/л), увеличение СОЭ до 45 мм/ч, следовая протеинурия, повышение уровня антител к ДНК до 31 ед., лимфопения, по данным эзофагогастродуоденоскопии – язва желудка. Впервые поставлен диагноз СКВ, назначен преднизолон в дозе 10 мг/сут, плаквенил 400 мг, противоязвенная терапия. На фоне лечения общее состояние несколько улучшилось, однако сохранялись повышенные иммунологические показатели. В апреле 2002 г. – резкие головные боли, тошнота, рвота, госпитализирована в неврологическое отделение по месту жительства с диагнозом волчаночного менингита, доза ГК увеличена до 40 мг/сут; к лету 2002 г. она снижена до 10 мг/сут. С 2002 по 2006 г. на фоне приема невысоких доз преднизолона – рецидивирование умеренных обострений (артрит, капилляриты, иммунологические нарушения, анемия). В апреле 2006 г. появляются боли в грудной клетке, кровохарканье, при КТ легких выявлен интерстициальный пневмонит, в связи с чем применялись экстракорпоральные методы лечения, внутривенно капельно вводились метипред и ЦФ (непостоянно, в недостаточных терапевтических дозах из-за развития неблагоприятных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта). С этого же времени – частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), осложняющиеся бронхитами и пневмонией. Летом 2007 г. в связи с нарастанием активности основного заболевания доза преднизо-

лона увеличена до 20 мг, в/в капельно вводились метипред и ЦФ. В 2008 г. при стационарном лечении активности основного заболевания выявлено не было (на фоне иммуносупрессивной терапии), на передний план в клинической картине выходила сопутствующая патология – артериальная гипертензия, остеопороз (множественные спонтанные переломы ребер). В связи с сохраняющимися признаками ЛП назначен ММФ, однако больная принимала его в течение короткого времени (развитие желудочно-кишечной токсичности). За период с 2008 по 2015 г. выраженных обострений СКВ не регистрировалось, беспокоили боли в суставах, сухой кашель, обнаруживалось умеренное повышение уровней некоторых АНА. Дозы иммуносупрессивных и симптоматических препаратов корректировались в зависимости от ситуации, при этом доза ГК не превышала 10 мг/сут (в пересчете на преднизолон). Отмечалась непереносимость лекарственных препаратов, в первую очередь цитотоксических (АЗА, ЦФ, ММФ). Из сопутствующих состояний следует отметить развитие асептических некрозов головок бедренных костей (эндопротезирование тазобедренных суставов в 2012 и 2014 гг.), катаракты обоих глаз. Также в октябре 2012 г. у больной развивается правосторонний средний спонтанный пневмоторакс, в связи с чем проводится пункция и дренирование плевральной полости в пульмонологическом отделении. В 2012 г. при исследовании ФВД: ФЖЕЛ – 52,5%, объем форсированного выдоха (ОФВ1) – 26%. Нарушение вентиляции обструктивного характера тяжелой степени. Выраженное снижение скоростных показателей выдоха. Снижение ДСЛ тяжелой степени (ДСЛ – 45% от должных величин). Мультиспиральная КТ органов грудной клетки: фиброзно-интерстициальные изменения в обоих легких. Признаки хронического бронхита с бронхо- и бронхиолоэктазами, эмфиземы легких с воздушными кистами и буллами, кальциноза аорты, увеличения количества внутригрудных лимфатических узлов.

В 2012 г. предпринята попытка назначения РТМ, во время первой инфузии развивались бронхоспазм, отек верхних дыхательных путей, появилась сыпь, в связи с чем терапия была прекращена. С 2012 г. регистрировались минимальная воспалительная активность СКВ, нормальные

иммунологические параметры, однако отмечалось повышение уровня С-реактивного белка (30–40 мг/л), часто рецидивировали ОРВИ с развитием осложнений — бронхитов, пневмоний. В 2015 г. — очередное обследование в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; признаков активности СКВ не обнаружено, на передний план в клинической картине выходила симптоматика со стороны легких — сухой кашель, одышка при минимальной физической нагрузке (4-я степень по шкале MRC — Medical Research Council). Исследование ФЛТ не проводилось (отказ пациентки, невозможность выполнения проб). Результаты КТВР представлены на рисунке.

Описание КТ органов грудной клетки (14.12.15): легкие воздушны и прилежат к грудной стенке по всей поверхности. Имеются единичные плевральные спайки, неравномерно утолщены костальная плевра на отдельных участках и листки плевры по ходу междолевых щелей, скопления жидкости в плевральных полостях и полости перикарда отсутствуют. В обоих легких диффузно определяются зоны неравномерного понижения пневматизации легочной паренхимы по типу «матового стекла», на фоне которого отмечаются участки повышенной прозрачности, расположенные преимущественно периферически и центрально-лобулярно. Верифицируются воздушные кисты и буллы, зоны вздутия ряда долек, линейные тени фиброзных тяжей, преимущественно в нижних долях легких, на отдельных участках отмечается ячеистая деформация легочного рисунка и неравномерное его сужение.

Архитектоника корней не изменена. Главные бронхи выглядят обычно. Стенки периферических бронхов неравномерно утолщены, отдельные прослеживаются до субплевральных отделов, диаметр их незначительно расширен. Средостение расположено по средней линии, нормальной ширины, отмечается количественное увеличение внутригрудных лимфатических узлов. В передних, центральных и задних отделах патологические включения не определяются. Сердце имеет обычную конфигурацию, нормальных размеров, утолщены и незначительно сепарированы листки перикарда. Частично обызвествлены стенки аорты и левой подключичной артерии. Заключение: фиброзно-интерстициальные изменения в обоих легких в рамках легочных проявлений при хронических коллагеновых заболеваниях, в том числе СКВ. Признаки хронического бронхита с бронхо- и бронхиолоэктазами, эмфизема легких с воздушными кистами и буллами, кальциноза аорты, нельзя исключить небольшое количество жидкости в полости перикарда.

На снимках представлена динамика КТ-картины больной. Как уже упоминалось при описании клинического случая, у пациентки за трехлетний

период наблюдаются нарастание одышки, развитие выраженной дыхательной недостаточности при незначительной отрицательной динамике обнаруживаемых при проведении КТ изменений.

Данный клинический пример является достаточно иллюстративным — ИПЛ развивается у больной достоверной СКВ спустя свыше 5 лет от начала заболевания, симптоматика ЛП в течение последних 10 лет преобладает в клинической картине, ассоциируется с развитием необратимого органического повреждения и функциональной недостаточностью (дыхательная недостаточность 3-й степени). Обращает на себя внимание незначительная динамика изменений при КТ легких за период с 2012 по 2015 г., при нарастании клинической симптоматики и развитии выраженной дыхательной недостаточности. Особенностью данного случая также является невозможность применения адекватных схем лечения больной ввиду развития разнообразных неблагоприятных реакций.

Таким образом, анализ данных литературы и собственных наблюдений позволяет сделать следующее заключение о проблемах, связанных с ЛП у больных СКВ.



Результаты КТВР больной Ф. в динамике: а, в, д — 2012 г., б, г, е — 2015 г. Объяснение в тексте

- Наиболее частыми формами ЛП являются плеврит (ассоциированный с активностью СКВ) и инфекционные заболевания.
- Тяжелое «аутоиммунное» ЛП встречается достаточно редко, но ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом.
- ЛП может протекать латентно.
- Легочная симптоматика может неуклонно прогрессировать, с развитием необратимого органного повреждения и выраженной дыхательной недостаточности.
- Для раннего выявления ЛП необходимы дополнительные инструментальные методы обследования.
- Тактика лечения ЛП при СКВ разработана не для всех случаев. Наиболее часто при ассоциации ЛП с активностью основного заболевания применяются ГК, цитотоксические препараты.
- Постоянно должна сохраняться настороженность ввиду возможности развития инфекционных осложнений.
- Следует помнить о высокой частоте легочного туберкулеза у иммунокомпрометированных больных СКВ.
- В настоящее время рекомендуется вакцинация от пневмококковой инфекции у больных СКВ для профилактики развития инфекционных осложнений.

Нерешенные вопросы. Преобладающая часть легочной симптоматики при СКВ неспецифична и требует значительных усилий при проведении дифференциальной диагностики. Очень небольшое число исследований посвящено вопросам инструментальной диагностики. При этом рутинные методы клинического обследования и рентгенография легких не всегда позволяют получить достоверную информацию относительно формирования ранних изменений бронхолегочной системы.

Одним из важных вопросов является рассмотрение необходимости проведения скрининга больных на предмет выявления легочной патологии, как это практикуется у больных системной склеродермией [68]. Подобный диагностический алгоритм при системной склеродермии представляется оправданным, учитывая высокую частоту ЛП и несомненное улучшение прогноза в случае ранней диагностики и применения адекватных методов лечения [69]. Данных в отношении целесообразности включения дополнительных методов исследования (КТВР, оценка ФВД) у больных СКВ нет.

Представляем наиболее интересные, с нашей точки зрения, позиции совершенствования диагностики и лечения ЛП у больных СКВ:

- Необходимо определить показания к проведению и клиническое значение ФЛТ у больных СКВ в отсутствие клинической симптоматики, поскольку данные изменения могут не прогрессировать.
- Следует ли акцентировать внимание на поиске наиболее информативных лабораторных предикторов ЛП у больных СКВ? Так, например, недавно появились данные о возможности определения уровня мочевой кислоты в качестве прогностического маркера развития ЛГ при СКВ. По данным мексиканских исследователей, у больных с повышенным уровнем мочевой кис-

лоты относительный риск развития ЛГ составил 8,5, и было выдвинуто предположение о возможности рассматривать хроническую гиперурикемию в качестве прогностического фактора развития ЛГ в будущем у больных с исходно нормальными значениями систолического давления в легочной артерии [70].

- Возможно, следует изучить профиль биомаркеров у больных СКВ в зависимости от наличия или отсутствия легочной симптоматики (интерферона γ , трансформирующего фактора роста $\beta 2$, фактора некроза опухоли α , интерлейкина 6, тромбоцитарного фактора роста и пр.) и наличие генетической предрасположенности, подобно исследованиям по ИПЛ у больных РА [71].
- Следует адаптировать для больных СКВ новые диагностические рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества по диагностике и лечению ЛГ, а также российские рекомендации по диагностике и лечению ЛГ в отношении необходимости и частоты эхокардиографического обследования, в том числе проведения катетеризации правых отделов сердца [29, 72].
- Также интересным для будущего представляются вопросы верификации диагноза. Нередко у больных с изолированным ИПЛ обнаруживаются высокие уровни АНА в отсутствие типичных признаков системных заболеваний, в том числе СКВ. Поднимается вопрос, можно ли рассматривать больных с ИПЛ при обнаружении высокоспецифичных аутоантител (например, высоких уровней антител к ДНК или Sm-антигену) как «предстадию» СКВ [73, 74]?
- Не решены вопросы выбора оптимальных методов лечения больных СКВ с некоторыми формами легочной патологии ввиду отсутствия достаточного числа РКИ. Недостаточно информации о возможности развития ЛП на фоне применения генно-инженерных биологических препаратов у больных СКВ.
- Возникает много вопросов относительно целесообразности и эффективности вакцинации пневмококковой вакциной.
- Открытым остается вопрос о целесообразности превентивной противотуберкулезной терапии у больных СКВ, получающих высокие дозы ГК.

Таким образом, как будто бы хорошо известное проявление СКВ — ЛП, к которому большинство врачей традиционно относят только плеврит и развитие сопутствующих осложнений (пневмонии, туберкулез), несет в себе ряд нерешенных вопросов, которые требуют пристального внимания и дальнейшего изучения.

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 и одобрили окончательную версию. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: A comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15:308-18. doi: 10.1191/0961203306lu2305xx
- Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology*. 2006;45S:iii3-4. doi: 10.1093/rheumatology/ke1282
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR Media; 2010].
- Клюквина НГ, Насонов ЕЛ. Особенности клинических и лабораторных проявлений системной красной волчанки. Современная ревматология. 2012;6(4):40-8 [Klyukvina NG, Nasonov EL. The clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(4):40-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2012-761
- Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A review. *Curr Respir Care Rep*. 2012;1:224-32. doi: 10.1007/s13665-012-0028-7
- Todd DJ, Costenbader KH. Dyspnoea in a young woman with active systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18:777-84. doi: 10.1177/0961203309104860
- Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:469-80. doi: 10.1016/j.berh.2009.01.002
- Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus. Analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med*. 1981;71:791-8. doi: 10.1016/0002-9343(81)90366-1
- Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, et al. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus*. 2009;18:1053-60. doi: 10.1177/0961203309106601
- Ghafoor Gari AG, Telmesani A, Alwithenani R. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Available from: www.intechopen.com
- Swigris JJ, Fischer A, Gilles J, et al. Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Chest*. 2008;133:271-80. doi: 10.1378/chest.07-0079
- Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med*. 2010;31:479-88. doi: 10.1016/j.ccm.2010.05.001
- Carette S, Macher AM, Nussbaum A, Plotz PH. Severe, acute pulmonary disease in patients with systemic lupus erythematosus: ten years of experience at the National Institutes of Health. *Semin Arthritis Rheum*. 1984;14:52-9. doi: 10.1016/0049-0172(84)90009-X
- Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest*. 2000;118:1083-90.
- Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76:192-202. doi: 10.1097/00005792-199705000-00005
- Pottier V, Pierrot M, Subra JF, et al. Successful rituximab therapy in a lupus patient with diffuse alveolar haemorrhage. *Lupus*. 2011;20:656-9. doi: 10.1177/0961203310386276
- Tansey D, Wells AU, Colby TV, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology*. 2004;44:585-96. doi: 10.1111/j.1365-2559.2004.01896.x
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-48. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST
- Schattner A, Aviel-Ronen S, Mark EJ. Accelerated usual interstitial pneumonitis, anti-DNA antibodies and hypocomplementemia. *J Intern Med*. 2003;254:193-6. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01144.x
- Filipek MS, Thompson ME, Wang P, et al. Lymphocytic interstitial pneumonitis in a patient with systemic lupus erythematosus: radiographic and high-resolution CT findings. *J Thorac Imaging*. 2004;19:200-3. doi: 10.1097/01.rti.0000099464.94973.51
- Bodolay E, Szekanecz Z, Devenyi K, et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:656-61. doi: 10.1093/rheumatology/keh575
- Chen LJ, Chang HC, Lu LY, et al. Prolonged survival after single lung transplantation for pulmonary hypertension secondary to systemic lupus erythematosus. *J Chin Med Assoc*. 2004;67:248-51.
- Kamel SR, Omar GM, Darwish AF, et al. Asymptomatic pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Arthr Musculoskel Dis*. 2011;4:77-86. doi: 10.4137/CMAMD.S7667
- Cummings P. Primary pulmonary hypertension and SLE. *N Engl J Med*. 1973;288:1078-9. doi: 10.1056/NEJM197305172882018
- Lian F, Chen D, Wang Y, et al. Clinical features and independent predictors of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2011;32(6):1727-31. doi: 10.1007/s00296-011-1880-4
- Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, et al. Pulmonary hypertension in a lupus clinic. Experience with twenty-four patients. *J Rheumatol*. 1990;17(10):1292-8.
- Robbins IM, Gaine SP, Schilz R, et al. Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus. *Chest*. 2000;117:14-8. doi: 10.1378/chest.117.1.14
- Fois E, Guern VL, Dupuy A, et al. Noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure in systemic lupus erythematosus: retrospective analysis of 93 patients. *Clin Exper Rheumatol*. 2010;28:836-41.
- Чазова ЕИ, Авдеев СН, Царева НА и др. от имени рабочей группы по разработке и подготовке текста Российских рекомендаций по диагностике и лечению ЛГ. Клинические рекомендации по лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014;(9):1-20 [Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, et al., on behalf of a Working Group on the Elaboration and Preparation of the Text of Russian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2014;(9):1-20 (In Russ.)].
- Pope J. An update in pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus – do we need to know about it? *Lupus*. 2008;17:274-7. doi: 10.1177/0961203307087188
- Abramson SB, Dobro J, Eberle MA, et al. Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1991;114:941-7. doi: 10.7326/0003-4819-114-11-941
- Martinez-Taboada VM. Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus: a new syndrome or an index of disease activity? *Lupus*. 1995;4:259-62. doi: 10.1177/096120339500400405
- Naval E, Domingo Ch, Gratacos J, et al. Shrinking lung syndrome: a pulmonary manifestation of systemic lupus erythematosus diurnal findings and nocturnal events. *J Appl Res*. 2004;4(2):329-35.
- Toya SP, Tzelepis GE. Association of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus with pleurisy: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39:30-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.04.003
- Bankier AA, Kiener HP, Wiesmayr MN, et al. Discrete lung involvement in systemic lupus erythematosus: CT assessment. *Radiology*. 1995;196:835-40. doi: 10.1148/radiology.196.3.7644652
- Mateda R, Isowa N, Miura H, Tokuyasu H. Systemic lupus erythematosus with multiple lung cysts. *Interactive CardioVasc Thorac Surg*. 2009;8:701-2. doi: 10.1510/icvts.2008.200055

37. Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Clin Chest Med.* 1989;10:677-722.
38. Wilhelm M, van Why SK. Pneumothoraces complicating systemic lupus erythematosus with nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:261-3. doi: 10.1007/s00467-001-0803-0
39. Calderaro DC, Ferreira GA. Presentation and prognosis of shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: report of four cases. *Rheumatol Int.* 2012;32(5):1391-6. doi: 10.1007/s00296-011-1863-5
40. Wells AU, du Bois RM. Bronchiolitis in association with connective tissue disorders. *Clin Chest Med.* 1993;14:655-66.
41. Doria A, Canoy M, Tonon M, et al. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2008;8:24-8. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.019
42. Tikly M, Navarra SV. Lupus in the developing world – is it any different? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:643-55. doi: 10.1016/j.berh.2008.05.003
43. Goldblatt F, Chambers S, Rahman A, Isenberg DA. Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: hospitalizations and mortality. *Lupus.* 2009;18(8):682-9. doi: 10.1177/0961203308101019
44. Barber C, Gold WL, Fortin PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(4):358-65. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283476cd8
45. Bosch X, Guilabert A, Pallares L, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus.* 2006;15(9):584-9. doi: 10.1177/0961203306071919
46. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;24(2):423-56.
47. Li J, Huang XM, Fang WG, Zeng XJ. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue disease. *J Clin Rheumatol.* 2006;12:114-7. doi: 10.1097/01.rhu.0000221794.24431.36
48. Lim SW, Gillis D, Smith W, et al. Rituximab use in systemic lupus erythematosus pneumonitis and a review of current reports. *Intern Med J.* 2006;36:260-2. doi: 10.1111/j.1445-5994.2006.01055.x
49. WHO Report 2009 Global Tuberculosis Control. Country Profile – Brazil, pp. 89-92. Available from: http://apps.who.int/globalatlas/predefineReports/TB/PDF_Files/bra.pdf (accessed February 2010).
50. Hernandez-Cruz B, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-Leon RS, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in patients with systemic rheumatic diseases. A case-series. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:289-96.
51. Pasoto SG, Borba EF, Bonfá E, Shinjo SK. Lupus pleuritis: a relevant risk factor for pulmonary tuberculosis. *Lupus.* 2010;19:1385-90. doi: 10.1177/0961203310375269
52. Yun JE, Lee SW, Kim TH, et al. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:127-32.
53. Tam LS, Li EK, Wong SM, Szeto CC. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Scand J Rheumatol.* 2002;31:296-300. doi: 10.1080/030097402760375205
54. Sayarlioglu M, Inanc M, Kamali S, et al. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus.* 2004;13:274-8. doi: 10.1191/0961203303lu529xx
55. Kim HA, Yoo CD, Baek HJ, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16:9-13.
56. Erdozain J-G, Ruiz-Irastorza G, Eguibide M-V, et al. High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus.* 2006;15:232-5. doi: 10.1191/0961203306lu2289xx
57. Hou CL, Tsai YC, Chen LC, Huang JL. Tuberculosis infection in patients with systemic lupus erythematosus: pulmonary and extra-pulmonary infection compared. *Clin Rheumatol.* 2008;27:557-63. doi: 10.1007/s10067-007-0741-8
58. Jee SH, Golub JE, Jo J, et al. Smoking and risk of tuberculosis incidence, mortality, and recurrence in South Korean men and women. *Am J Epidemiol.* 2009;170:1478-85. doi: 10.1093/aje/kwp308
59. Chang KC, Leung CC, Tam CM. Tuberculosis risk factors in a sili-cotic cohort in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5:177-84.
60. Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin Infect Dis.* 2002;34:365-70. doi: 10.1086/338149
61. Fischer A, du Bois RM. Lung. Chapter 45. In: Lahita RG, editor. Systemic Lupus erythematosus. 5th ed. London: Elsevier; 2011. P. 850-64.
62. Bertoli AM, Vila LM, Apte M, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic U.S. cohort LUMINA XLVIII: Factors pre-dictive of pulmonary damage. *Lupus* 2007;16:410-7. doi: 10.1177/0961203307079042
63. Memet B, Ginzler EM. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:441-50. doi: 10.1055/s-2007-985665
64. Andonopoulos AP, Constantopoulos SH, Galanopoulou V, et al. Pulmonary function of non-smoking patients with systemic lupus erythematosus. *Chest.* 1988;94:312-5. doi: 10.1378/chest.94.2.312
65. Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *Am J Roentgenol.* 1996;166:301-7. doi: 10.2214/ajr.166.2.8553934
66. Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing formes frustes of connective tissue disease? *Eur Respir J.* 2006;28:893-6. doi: 10.1183/09031936.00101506
67. Fischer A, Brown KK, Frankel SK. Treatment of connective tissue disease related interstitial lung disease. *Clin Pulm Med.* 2016;16:74-80. doi: 10.1097/CPM.0b013e31819b5400
68. Алекперов РТ, Черемухина ЕО, Ананьева ЛП и др. Одностороннее поражение легких при системной склеродермии (описание случая). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):458-63 [Aleperov RT, Cheremukhina EO, Ananyeva LP, et al. Unilateral lung injury in scleroderma systematica: a case report. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):458-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-458-463
69. 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;62:146-50. doi: 10.1136/ard.62.2.146
70. Castillo-Martinez D. Levels of uric acid may predict future development of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a seven-year follow-up study. *Lupus.* 2015 Aug 24. pii: 0961203315600539.
71. Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Интерстициальное поражение легких как внесуставное проявление ревматоидного артрита (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):290-5 [Bestaev DV, Karateev DE, Nasonov EL. Interstitial lung disease as an extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(3):290-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1504
72. Galie N. 2015 ECS/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society. *Eur Heart J.* 2015 Aug29; pii:ehv317.
73. Fisher A, West SG, Swigris JJ, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest.* 2010;138(2):251-6. doi: 10.1378/chest.10-0194
74. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest.* 2011;140(5):1292-9. doi: 10.1378/chest.10-2662