

Интерстициальное поражение легких и его диагностика при системной склеродермии (прогрессирующем системном склерозе)

*Л.В. Теплова, Л.П. Ананьева
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Системная склеродермия (прогрессирующий системный склероз) – системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки), в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз [1,2].

Системная склеродермия (ССД) входит в группу системных поражений соединительной ткани и считается достаточно редким заболеванием. При этом можно отметить значительную вариабельность и противоречивость эпидемиологических данных. Заболеваемость ССД, по данным американских авторов, составляет 19,1 человек на миллион населения, а распространенность – 286 человек на миллион [31]. Европейские эпидемиологические исследования представляют более скромные результаты: заболеваемость – 3,7 на миллион населения, распространенность – 30,8 случаев на миллион населения [36]. В России эпидемиологических исследований ССД не проводилось. По-видимому, столь противоречивая информация о распространенности ССД обусловлена в значительной степени диагностическими сложностями, а также популяционными особенностями заболевания. Несомненные успехи последних лет в изучении ССД, появление новых методов диагностики, увеличение количества публикаций по данной проблеме способствуют большей осведомленности практических врачей и улучшению диагностики заболевания.

Процессы усиленного коллагенообразования занимают центральное место в патогенезе и определяют нозологическую специфику заболевания. Возможность вовлечения в патологический процесс практически всех органов, в состав которых входит соединительная ткань, определяет многообразие клинической картины ССД, которая отличается

большой полиморфностью и полисиндромностью, отражая системный характер заболевания и варьируя от маломанифестных, относительно благоприятных вариантов до генерализованных, быстро прогрессирующих и фатальных [1,2]. Относительно доброкачественная лимитированная форма ССД дебютирует синдромом Рейно и отличается доминированием сосудистой патологии. Кожные изменения имеют ограниченный характер, прогрессируют медленно и сопровождаются хроническими сосудистыми ишемическими расстройствами и висцеральной патологией (поражение желудочно-кишечного тракта, легочная гипертензия). Подострое, умеренно прогрессирующее течение характеризуется преобладанием признаков иммунного воспаления (плотный отек кожи, артрит, миозит). При самой тяжелой диффузной форме ССД обычно уже в первые два года от начала болезни остро развивается и быстро прогрессирует генерализованный фиброз кожи (плотный отек, индурация) и/или висцеральные поражения, которые в дальнейшем могут преобладать в картине ССД.

Прогноз при ССД определяется главным образом характером течения заболевания; имеют значение также пол, раса, возраст начала болезни, степень и выраженность поражения внутренних органов, клиническая форма заболевания (диффузная, лимитированная), социоэкономический статус больного [1,14,26]. По сравнению с общей популяцией смертность среди больных ССД возрастает примерно в 4-5 раз [26]. Известно, что тяжелая органная патология ассоциируется с плохим прогнозом [9,15]. У больных с выраженными поражениями кожи, легких (жизненная емкость легких менее 55%), желудочно-кишечного тракта (мальабсорбция, псевдообструкция), сердца (тяжелая аритмия, кардиомиопатия, перикардит), почек (ренальный криз), развитие которых произошло в первые 5 лет заболевания, общая 9-летняя выживаемость составила 38% в сравнении с 78% у больных с умеренным поражением органов [40]. Ранняя диагностика и своевременная адекватная терапия, что стало возможным с развитием современных методов

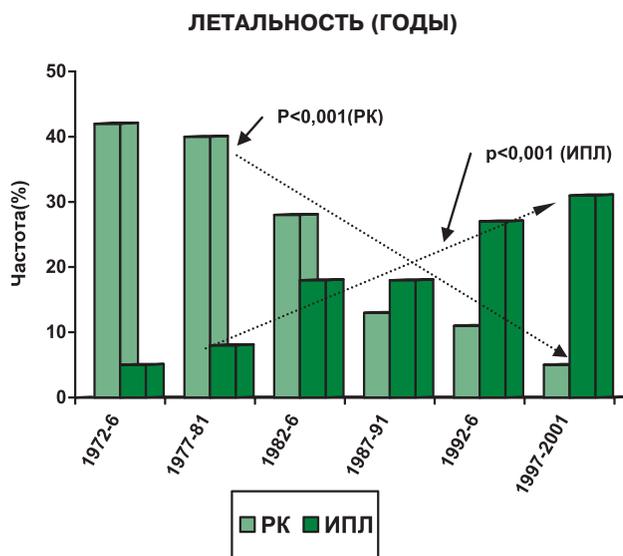
обследования и появлением новых терапевтических препаратов и подходов, существенно улучшают прогноз. За последние 30 лет отмечено увеличение продолжительности жизни пациентов с ССД. Так, по данным американских авторов 10-летняя выживаемость больных ССД значимо увеличилось с 53% в 1970-е годы до 67% – в 1990-е [43]. Аналогичное исследование на 1012 итальянских пациентах с ССД показало, что 10-летняя выживаемость до 1985 года составляла 60,6%, а в более поздний период – 76,8% [22]. Также изменилась структура летальности вследствие причин, связанных с основным заболеванием. Если до середины 80-х годов ведущей причиной смерти был ренальный криз (РК), то в последующем лидирующее положение заняла легочная патология – интерстициальное поражение легких (ИПЛ) и легочная гипертензия (ЛГ). Пропорция летальности вследствие ИПЛ возросла с 5% в 1970-е годы до 30% и более в 1990-е. Данные, полученные на шведской популяции больных (249 человек), также подтверждают доминирование легочных осложнений, включая ИПЛ, ЛГ, пневмонии и новообразования легких (50% среди всех смертей), где только один пациент умер вследствие ренального криза [26]. Такая тенденция может быть связана с введением в клиническую практику в 80-е годы ингибиторов АПФ, что позволило эффективно проводить лечение РК. Пятилетняя выживаемость пациентов с ренальным кризом увеличилась с < 10% до 65% с началом применения ингибиторов АПФ.

Легочная гипертензия – важное и часто фатальное висцеральное проявление ССД, которое также встречается при обеих формах ССД. При лимитированной ССД она выявляется обычно в отсутствие выраженного ИПЛ и развивается более чем через 10 лет от начала заболевания [11]. При диффузной ССД ЛГ в большинстве случаев возникает вторично на фоне ИПЛ в первые пять лет заболевания. Маркером неблагоприятного прогноза является изолированная ЛГ, когда изменения со стороны легких отсутствуют или минимальны. 5-летняя выживаемость пациентов с лимитированной и диффузной ССД от момента диагностирования изолированной ЛГ составляет 20% и 10% соответственно.

Наиболее высокая летальность больных ССД отмечается вследствие ИПЛ (рис. 1). Это определяет необходимость изучения предикторов развития данной патологии, а также использования инструментальных способов для выявления, оценки выраженности и прогноза ИПЛ преимущественно на ранних этапах возникновения, что важно для проведения своевременной и адекватной терапии.

Интерстициальное поражение легких является одним из частых и основных проявлений ССД. Частота ИПЛ, по данным литературы, колеблется в широких пределах от 30 до 90% (Н.Г. Гусева, П.А. Спасская, 1960, Е.М. Тареев, 1965; В.А. Насонова и соавт. 1972). Столь большой разброс данных обусловлен различными возможностями выявления

Рисунок 1
ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ ССД ВСЛЕДСТВИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК (РЕНАЛЬНЫЙ КРИЗИС) И ЛЕГКИХ (ИПЛ) [43]



первых признаков легочной патологии при клинических, рентгенологических, функциональных и морфологических исследованиях, а также зависит от этнической принадлежности обследуемых пациентов, так как показана ассоциация частоты, выраженности проявлений поражения легких и расы больных ССД [32].

При исследовании аутопсийного материала интерстициальный фиброз в базальных отделах легких обнаруживается приблизительно в 75% случаев [19]. В более поздних исследованиях W.D. Travis и соавт. приводятся данные о наличии фиброзных изменений в легких той или иной степени у всех больных ССД [44].

Многолетнее наблюдение больных с использованием различных методов исследования позволило не только выявить, но и проследить развитие ИПЛ, которое прогрессирует постепенно и медленно или более бурно, что зависит не столько от длительности заболевания, сколько от активности склеродермического процесса.

Легочные проявления могут возникнуть на любой стадии болезни. Как правило, ИПЛ развивается на ранних сроках ССД у большинства больных. Самое быстрое снижение функции легких происходит в первые четыре года заболевания. У части пациентов – примерно в 15% случаев – ИПЛ имеет распространенный характер, приводит к значительному уменьшению легочных объемов, развитию выраженной дыхательной недостаточности. Риск развития серьезного легочного поражения при ССД повышается у мужчин, пациентов с ССД негроидной расы, при диффузной форме болезни, при выраженных признаках воспаления и наличии антитопоизомеразных антител Scl-70, а также при значительном снижении диффузионной способности легких в начале заболевания [38].

Морфологическая картина изменений в легочной ткани описана в работах отечественных и зарубежных авторов (А.И. Струков, Н.Н. Грицман, 1961; Н.Г. Гусева, 1969; S. Getsowa, 1945) и заключается в разрастании соединительной ткани с распространением изменений в межальвеолярных перегородках, стенках сосудов, периваскулярно, перибронхиально. По данным морфологов, изменения в легких развиваются преимущественно в базальных отделах и субплеврально. Макроскопически легкие плотные на ощупь с хорошо заметным тяжистым рисунком, особенно в области нижних долей.

Еще в 1945 г. S. Getsowa выделила два морфологических вида ИПЛ при ССД: компактный пневмосклероз с диффузным разрастанием соединительной ткани и образованием обширных полей склероза и гиалиноза и кистовидный пневмосклероз, сопровождающийся образованием субплеврально расположенных полостей, что придает легким на разрезе вид пчелиных сот. Эти ячейки представляют собой несколько слившихся альвеол в результате лизиса фиброзно- и гиалиново-перерожденных утолщенных альвеолярных перегородок. По форме, локализации и морфологической сущности эти кисты отличаются от бронхоэктазов, которые также нередко дополняют общую картину склеродермического пневмосклероза.

В зависимости от остроты течения и длительности процесса при микроскопическом исследовании обнаруживается различная степень септоальвеолярного склероза и поражение микроциркуляторного русла (И.М. Кодолова, Т.М. Преображенская, 1980). При остром течении в утолщенных альвеолярных перегородках и соединительнотканых прослойках наблюдается инфильтрация лимфоидными, плазматическими клетками, находящимися часто в состоянии дегенерации, пропитывание плазменными белками; в просвете альвеол — альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, в артериолах — мукоидное набухание стенки, продуктивные васкулиты. Такие начальные активные воспалительные изменения в литературе принято называть альвеолитом. При хронизации процесса нарастает структурная перестройка легочной ткани с формированием полостей, с гиперэластозом в стенках альвеол, большим количеством сидерофагов в просвете, склерозом стенок сосудов, периваскулярным склерозом, что является основой формирования так называемого сотового легкого.

После того, как были пересмотрены классификация и диагностические критерии интерстициальных идиопатических пневмоний (ИИП), изменения в легких при ССД стали анализироваться с новых позиций. Оказалось, что практически все морфологические варианты интерстициальных пневмоний (в настоящий момент это 6 отдельных подгрупп: банальная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония, ост-

рая интерстициальная пневмония, криптогенная интерстициальная пневмония, лимфоидная интерстициальная пневмония), встречаются при ССД и мало отличаются от идиопатических по клиническим и гистологическим проявлениям.

Интерстициальное поражение легких при ССД, в отличие от ИИП, протекает волнообразно, прогрессирует медленно с периодическими периодами стабилизации. Быстрое прогрессирование с развитием тяжелого фиброза отмечается примерно в 10-16% случаев [42]. Наиболее частым морфологическим типом ИПЛ при ССД считают неспецифическую интерстициальную пневмонию (НИП) [20], частота обнаружения которой, по данным, полученным при проведении хирургической биопсии легкого с последующим гистопатологическим исследованием, варьирует от 68% до 78% [13,29]. Обычная интерстициальная пневмония (ОИП) в этих двух исследованиях была представлена в 26% и 8% случаев. НИП характеризуется воспалением и фиброзом различной степени выраженности, в ряде случаев преобладает воспалительный компонент (альвеолит). Гистологическая картина ОИП более мономорфна и характеризуется преобладанием процессов фиброобразования над клеточной инфильтрацией и отеком интерстиция с исходом в сотовое легкое. При развитии НИП больные имеют лучший прогноз по сравнению с ОИП [13,29]. Таким образом, изучение гистологической картины может оказаться полезным в определении риска прогрессирования ИПЛ.

Важно отметить трудность дифференциальной диагностики НИП в стадии фиброза и ОИП, так как оба гистологических типа могут быть обнаружены в различных биоптатах легкого одного и того же больного, даже при исследовании материалов нескольких биопсий в пределах одной доли легкого [23]. Авторы отмечают, что различить НИП и ОИП по клиническим параметрам, рентгенографии грудной клетки, функциональным легочным тестам или даже с помощью бронхоальвеолярного лаважа невозможно [13].

Клиническая картина склеродермического ИПЛ не отличается какой-либо специфичностью. Наиболее частым симптомом является одышка, обычно возникающая при движении, реже в покое, которая может быть обусловлена увеличением частоты дыханий вследствие снижения легочной эластичности и гипервентиляцией в связи с фиброзными изменениями в бронхиальных стенках и сосудах легких (альвеолярно-капиллярный блок), расширением воздушных путей и неадекватностью вентиляционно-перфузионных соотношений. Реже отмечаются боли в грудной клетке, которые, как правило, связаны с сопутствующим плевритом, кардиальной патологией или невралгиями. Кашель, чаще сухой, обусловлен развитием бронхита и бронхоэктазов. Особенно упорный тяжелый кашель возникает у больных с выраженным фиброзом легких. Крайне редко наблюдается небольшое кровохарканье.

При аускультации выслушиваются незвонкие влажные мелкопузырчатые хрипы или крепитация в нижних отделах легких, жесткое или ослабленное дыхание. Среди внелегочных проявлений ИПЛ в небольшом проценте случаев отмечается возникновение гипертрофической остеоартропатии – «пальцев Гиппократ» – что, как правило, отражает длительно существующие гипоксию и тканевую гипоксемию [4].

Постепенное и длительное развитие патологического процесса в легких сопровождается определенной компенсацией дыхания и «запаздыванием» клинических проявлений. Поэтому на первое место в диагностическом и дифференциально-диагностическом плане выступают данные функционального и рентгенологического исследований [2,5,6].

Рентгенологическая картина склеродермического ИПЛ отражает происходящие в легких морфологические изменения. На основании изменений легочного рисунка выделяют две формы ИПЛ при ССД. При преимущественно диффузной форме на рентгенограмме определяется диффузная избыточность и сетчатая деформация легочного рисунка на протяжении обоих легочных полей до периферических отделов с тенденцией к увеличению изменений в базальных отделах легких. Преимущественно кистовидная форма характеризуется изменениями в нижних долях над диафрагмой, где просматриваются участки своеобразной сотовой перестройки легочного рисунка, видны тесно расположенные ячейки полигональной формы размерами до 3-5 мм. В выраженных случаях пневмофиброза отмечается грубая перестройка легочной ткани, тяжистая или кистозная, сопровождающаяся развитием эмфиземы. Плевральные изменения в виде адгезивных процессов – утолщения костальной, междолевой плевры, двусторонней облитерации костно-диафрагмальных синусов, – встречаются примерно в половине случаев. Выбухание *copus pulmonalis* свидетельствует о легочной гипертензии и формировании легочного сердца [2,6].

Несмотря на то, что обзорная рентгенография легких остается наиболее распространенной, общедоступной и дешевой технологией для оценки состояния органов грудной полости, ее недостатки давно известны. Они заключаются в недостаточной контрастной разрешающей способности и наличии суммационного эффекта [7]. Поэтому рентгенография органов грудной клетки недостаточно чувствительна для выявления ИПЛ. Около 10% больных с клинической симптоматикой поражения легких имеют нормальную рентгенологическую картину. В исследовании Н.Schurawitski в 91% случаев был обнаружен фиброз при помощи компьютерной томографии в режиме высокого разрешения (КТВР) и только в 39% – по рентгенографии органов грудной клетки [35]. Однако последний метод позволяет определить объем легких, распределение инфильтратов, вовлечение плевры и лимфадено-

патию и поэтому рекомендован всем больным на первых этапах обследования для исключения злокачественных новообразований, инфекционного процесса или аспирации и прочее.

Изучение функционального состояния легких у больных ССД способствует более раннему выявлению легочной патологии (Л.К. Бомбина, Р.Ш. Абдрахманова, 1989; Р.М. Балабанова, 1985). Параметры функции внешнего дыхания (ФВД) при ССД отражают рестриктивный тип нарушений в связи с интерстициальным фиброзом различной степени выраженности, а также увеличение вентиляционно-перфузионной диссоциации при поражении легочных сосудов. При рестриктивном типе главным патофизиологическим механизмом является ограниченное расправление легких. Это проявляется снижением легочных объемов, включая общую емкость легких (ОЕЛ), функциональную остаточную емкость (ФОЕ), остаточный объем (ОО), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), и уменьшением движущей силы экспираторного потока. В основе механизма этого явления лежит снижение растяжимости легких из-за утолщения альвеолярных стенок вследствие воспаления и фиброза. Кроме того, объем воздушного пространства снижается из-за притока воспалительных клеток и экссудата [25]. Поражение паренхимы – не единственный фактор, вызывающий снижение легочных объемов. Слабость дыхательной мускулатуры (в рамках основного заболевания или вследствие терапии глюкокортикоидами) и выраженное поражение плевры ограничивают расправление легких. Данные состояния необходимо учитывать при интерпретации результатов исследования. Поскольку расправление легких ограничено, то форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) снижены менее 80% от должных величин, установленных в норме для определенных показателей веса, роста, пола и этнической принадлежности, а отношение ОФВ1/ФЖЕЛ% (индекс Тиффно) остается нормальным, то есть более 75%. Скорость воздушного потока, как правило, сохраняется. Повышенная ригидность легких способствует сохранению просвета мелких воздухопроводящих путей и фактическому увеличению объемной скорости потока при малых объемах легких. Однако в некоторых случаях сниженный объем легких уменьшает эластическую отдачу, то есть силу, с которой легкие опорожняются. Поэтому величина средней объемной скорости воздушного потока между 25% и 75% выдыхаемого воздуха также может быть нарушена. Патологические изменения паренхимы легких (интерстициальный отек, фиброз, деструкция капилляров) являются причиной увеличения диффузионного расстояния (альвеоларно-капиллярной мембраны), утраты капилляров, снижения объема капиллярной крови и нарушения между альвеоларной вентиляцией и капиллярной перфузией (площадь легочной повер-

хности). Эти факторы, вместе или по отдельности, снижают диффузионную способность легких (ДСЛ), изменение которой является весьма чувствительным параметром при ИПЛ. Тест исследует способность легких к переносу газа из вдыхаемого воздуха к эритроцитам, проходящим через легочные капилляры. Практически все лаборатории по исследованию функции легких используют метод одиночного вдоха, при выполнении которого пациент делает быстрый вдох газовой смеси (0,3% СО и 10% гелия), задерживает дыхание на 10 секунд, после чего делает быстрый выдох. Альвеолярная порция выдыхаемого газа после этого анализируется для расчета разведения гелия и захвата СО. Если нет результатов предшествующего исследования ДСЛ, результаты исследования интерпретируются путем сравнения их с должными величинами. В соответствии с критериями Американской Медицинской Ассоциации, тяжелое респираторное нарушение интерпретируется как снижение ДСЛ ниже 40% от должных величин [8]. Пороговые значения для пограничных, легких и средних нарушений ДСЛ являются соответственно 76-80%, 61-75%, 41-60% от должных величин. Если у пациента имеются данные качественно проведенного предшествующего диффузионного теста из той же лаборатории, то изменения показателя ДСЛ от исходного должны быть использованы как показатель прогрессирования или улучшения течения заболевания. Изменение показателя больше чем на 10% выходит за пределы вариабельности и погрешности теста. Многие лаборатории в заключениях приводят ДСЛ, «скорректированную» для измеренного легочного объема, то есть отношение ДСЛ к альвеолярному объему во время маневра с задержкой дыхания. Однако этот показатель не добавляет чувствительности методу, так как практически все пациенты с биопсийно – верифицированным ИПЛ имеют низкие показатели ДСЛ, но у многих при этом имеется нормальное соотношение ДСЛ/альвеолярный объем [8]. M.De Santis и соавт. обнаружили снижение ДСЛ у 90% больных ССД, в ряде случаев изолированное, без соответствующих изменений показателя ФЖЕЛ [21]. Уменьшение ДСЛ может также указывать на легочную гипертензию [41]. Следует помнить, что у бывших курильщиков и курящих в настоящее время, а также больных с анемией показатели диффузии снижаются, что необходимо учитывать при интерпретации результатов исследования.

Выраженные рестриктивные нарушения коррелируют с наличием ИПЛ, степенью одышки, однако подобная характерная для ИПЛ картина, по данным разных авторов, обнаруживается только у 25% – 43% [27]. Не выявлено ассоциации между наличием изменений по компьютерной томографии (КТ) и частотой снижения ФЖЕЛ менее 80% от должной [45,48]. На ранних этапах поражение паренхимы легких может протекать бессимптомно, не сопровождаясь изменением легочных объемов,

а следовательно – параметров функциональных тестов, и являться «случайной» находкой при КТВР легких. ДСЛ является более специфичным и чувствительным функциональным легочным показателем частоты и распространенности ИПЛ, которая высоко коррелирует с данными, полученными при аутопсии [16] и при проведении КТВР [48]. Поэтому проведение функциональных легочных тестов обязательно при обследовании больного ССД.

Таким образом, необходимо использовать показатели ФВД в качестве маркера ИПЛ, а также для прогноза прогрессирования изменений. Так, среди больных со значениями ФЖЕЛ <55% от должного эти нарушения возникали на протяжении 5 лет от развития первого симптома ССД в 62% случаев [40]. Это согласуется с данными о раннем появлении нарушений ФЖЕЛ как наиболее важном факторе риска развития конечной стадии ИПЛ. Таким образом, на протяжении первых 5 лет заболевания показатели ФВД должны тщательно исследоваться каждые 6 месяцев до тех пор, пока не будет достигнута стабилизация функции легких.

Несмотря на то, что патологический процесс в легких при ССД локализован преимущественно в стенках альвеол, в воздушных пространствах, как говорилось выше, также возникают отчетливые изменения. Для их оценки применяется метод бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), при котором дистальные воздухопроводящие пути и альвеолярные пространства заполняются физиологическим раствором, затем в аспирируемой жидкости определяется содержание клеток и растворимых субстанций. Процедуру БАЛ часто называют жидкостной биопсией легкого, так как количество ткани, омываемое вводимой при БАЛ жидкостью, сопоставимо с объемом материала, получаемого при резекции паренхимы легкого [44]. Важно, что фенотип клеток в жидкости БАЛ коррелирует с клетками, полученными при биопсии ткани здорового и патологически измененного легкого [12]. Клеточный состав промывной жидкости у здоровых людей включает 90% альвеолярных макрофагов, около 10% лимфоцитов и 1% нейтрофилов; эозинофилы и базофилы отсутствуют. У больных ССД с поражением легких в БАЛ увеличено содержание различных типов клеток, включая альвеолярные макрофаги, CD8 Т клетки, тучные клетки, базофилы, эозинофилы и нейтрофилы.

Бронхоальвеолярный лаваж – специфичный и чувствительный метод определения активного воспалительного, потенциально обратимого интерстициального процесса легких (альвеолита). В 1990г. R.M. Silver и соавт. опубликовали данные об использовании БАЛ у больных ССД с целью оценки наличия альвеолита и его ассоциации с изменением функции легких в процессе проспективного наблюдения. Ими была установлена связь между наличием альвеолита и последующим снижением ФЖЕЛ [37]. Более поздние работы подтвердили эти данные,

показав возможность использования цитологических признаков активного альвеолита как прогностически неблагоприятного фактора в плане дальнейшего снижения ФЖЕЛ [49,50]. A.U.Wells и соавт. отметили прямую корреляцию между распространенностью процесса на КТ и процентом нейтрофилов и эозинофилов в БАЛ, что свидетельствует о взаимосвязи между выраженностью рентгенологических изменений на КТ и интенсивностью альвеолита [47]. Сравнительное изучение значения КТ и БАЛ для диагностики альвеолита показало, что около 50% больных ССД с нормальными КТ данными имеют изменение клеточного состава при БАЛ [34]. Таким образом, метод позволяет определить наличие воспалительных процессов на ранних этапах вовлечения легких. В недавнем исследовании было проведено сопоставление этих методов при изучении изменений в одной доле легкого [17]. Результаты этой работы указывают на то, что БАЛ с подсчетом клеток и посевом как минимум из 2-х сегментов легких следует проводить как дополнение к КТ для диагностики альвеолита у больных ССД, так как только КТ не позволяет достоверно определить все участки воспаления, а также выявить сопутствующий инфекционный процесс. На основании данных БАЛ уточняется характер инфекционного процесса и различные типы альвеолита, что имеет значение для оценки темпов прогрессирования ИПЛ при ССД. Исходя из вышесказанного становится очевидным, что у больных с альвеолитом БАЛ имеет большое значение в определении прогноза и выбора терапевтической тактики. Для диагностики воспалительного процесса в альвеолярной стенке БАЛ необходимо выполнить так рано, как только возможно, даже при нормальных показателях ДСЛ и КТ.

Применение БАЛ ограничивается инвазивностью метода и возможностью развития осложнений (в некоторых случаях лихорадка, временное усиление имеющейся гипоксии), а также недостаточной воспроизводимостью результатов.

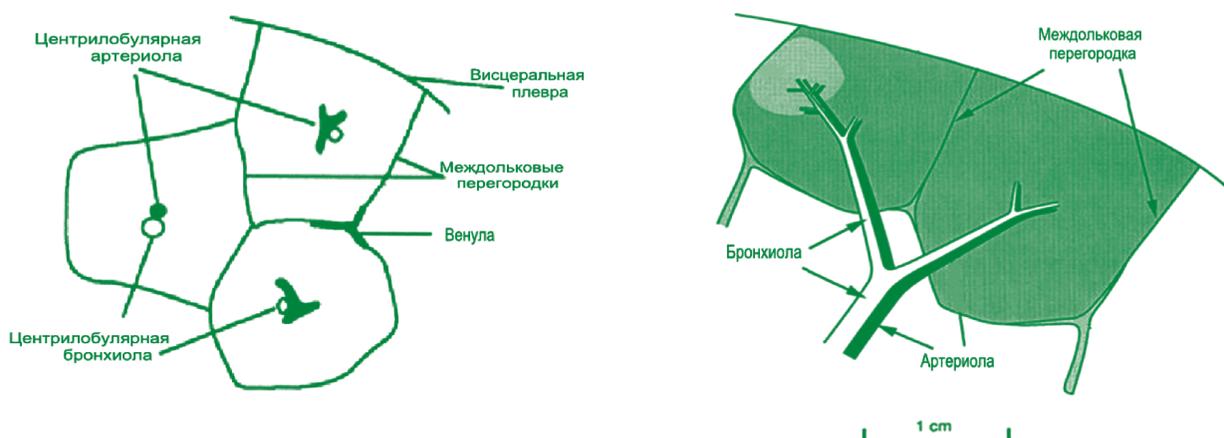
Сравнительно недавно в арсенале врача появилась компьютерная томография – метод, который произвел революцию в рентгенодиагностике. Основные математические принципы метода были разработаны в 1963-1965 гг. А. Мас Cormack. Первый томограф был сконструирован J. Hounsfield в 1973 г. В то время для получения одного томографического среза требовалось 4,5 минуты, а воспринимающее устройство томографа состояло лишь из двух детекторов, поэтому первоначальные впечатления от метода были весьма пессимистичными. Начало 80-х годов отмечено быстрым развитием компьютерных технологий, что позволило существенно расширить возможности метода. Однако по-настоящему значимые преобразования в диагностику заболеваний органов дыхания были внесены технологией высокоразрешающей компьютерной томографии (КТВР), благодаря которой за последние 20 лет удалось расширить традиционные

представления о диагностике ИПЛ. Компьютерная томография в режиме высокого разрешения дает возможность детально визуализировать паренхиму легкого. Использование тонких срезов в 1 – 2 мм и высоко-пространственный алгоритм реконструкции позволяет увеличить пространственную разрешающую способность. Практически все авторы единодушны в том, что КТВР является методом выбора в изучении тонкой макроструктуры легочной ткани, особенно изменений на уровне долики, бронхиолы.

Для правильной оценки патологических изменений в легочной ткани необходимо знание нормальной рентгеносемиотики легких. Легкое поддерживается сетью соединительнотканых волокон, формирующих легочный интерстиций. Дистальные отделы респираторного тракта состоят из терминальных и респираторных бронхиол, ацинусов. Терминальные бронхиолы являются воздухопроводящими, респираторные принимают участие в проведении воздуха и газообмене. Дистальнее терминальной бронхиолы располагается ацинус, имеющий одну или несколько респираторных бронхиол, альвеолярные ходы, альвеолярные мешочки и альвеолы. Величина ацинуса взрослых в диаметре 7 – 8 мм. При отсутствии патологических изменений КТВР не дифференцирует ацинус. Легочная доляка – наименьшая структурная единица легкого, ограниченная перегородками соединительной ткани, обычно полигональной формы с длиной каждой из составляющих сторон 1 – 2,5 см. Легочные долики состоят из 3 – 24 ацинусов. Центральная часть содержит легочную бронхиолу и артерию, которые при отсутствии патологических изменений, как правило, редко визуализируются при КТВР (рис. 2). Соединительнотканый каркас долики состоит из междольковых перегородок, внутридолькового, центрилобулярного интерстиция. Междольковые перегородки содержат легочные вены и лимфатические протоки. Толщина неизменной перегородки, которая в ряде случаев может визуализироваться при КТВР, – около 0,1 мм. Центрилобулярный интерстиций является перибронхиолярным соединительнотканым футляром, и КТВР выявляет его при патологическом утолщении в виде тонкой сети соединительной ткани в пределах альвеолярной ткани легочной долики [3].

Типичными интерстициальными изменениями, определяемыми на КТВР, являются нежные ретикулярные изменения, обусловленные утолщением внутридолькового и междолькового интерстиция, которые имеют диффузный характер без четкой анатомической локализации в пределах отдельных долей легких. Измененные участки располагаются в кортикальных отделах легких, преимущественно в наддиафрагмальных зонах, нарастая по направлению от верхушек к диафрагме. Изменения внутридольковых перегородок морфологически соответствуют зонам фиброза и/или клеточной инфильтра-

ПОПЕРЕЧНОЕ И ПРОДОЛЬНОЕ СЕЧЕНИЕ НЕИЗМЕНЕННОЙ ЛЕГОЧНОЙ ДОЛЬКИ [3]



ции. Характерным является изменение контуров плевральных листков, сосудов и бронхов, которые становятся неровными и нечеткими. В сумме это создает мозаичную картину с чередованием измененных и нормальных участков легочной ткани. В более поздних стадиях именно в субплеврально расположенных участках ретикулярных изменений возникают наиболее ранние признаки сотового легкого в сочетании с тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами. Участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» также являются типичными для ИПЛ при ССД. Симптом «матового стекла» характеризуется незначительным повышением плотности легочной ткани при сохранении видимости сосудов и стенок бронхов в зоне патологических изменений и возникает в результате усреднения плотностных показателей воздуха и измененных анатомических структур легочной ткани, величина которых находится за пределами разрешающей способности КТВР. Морфологической основой «матового стекла» являются утолщение интерстиция межальвеолярных перегородок, частичное заполнение альвеол патологическим содержимым или оба процесса одновременно. Данный симптом можно оценивать только по тонким томографическим срезам, выполненным на высоте глубокого задержанного вдоха. На толстых срезах эффект полупрозрачности легочной ткани может возникать за счет частичного объемного эффекта, что не является отражением морфологических изменений в легочной ткани [33,47]. Чаше участки «матового стекла» локализуются в зонах ретикулярных изменений, в кортикальных отделах, вдоль диафрагмальной поверхности плевры. Подобные изменения могут быть доминирующими в сравнении с ретикулярными процессами. Общепринятым является мнение о тесной взаимосвязи симптома «матового стекла» и активности воспалительного процесса в легочной ткани [34,46]. Полагают, что КТ-картина имеет прогностическое значение: в исследовании А. Wells (1993) лучший прогноз

имели пациенты с паттерном «матового стекла», худший – с ретикулярным паттерном, и промежуточный – со смешанным паттерном. В то же время нужно помнить, что «матовое стекло» не синоним альвеолита. Среди пациентов с наличием данного рентгенологического признака только в 40% случаев альвеолит подтверждается исследованием БАЛ [21]. Большинство авторов подчеркивают, что симптом «матового стекла» является неспецифичным и может интерпретироваться как объективный признак активного воспалительного процесса только при отсутствии признаков фиброза. «Нежные» ретикулярные изменения внутридолькового интерстиция увеличивают плотность ткани легкого, что в изображении на КТВР может давать картину «матового стекла». Также аналогичный симптом возникает при застойных явлениях в микроциркуляторном русле или увеличении объема протекающей через капилляры крови (обозначается термином «мозаичная перфузия»). Пусковым механизмом является сосудистая обструкция дольковой артерии, гиповентиляция дольки или их сочетание. Возникает гиповолемия сосудистого русла дольки (обструктивного или спастического при гиповентиляции генеза), перераспределение крови, гиперволемия в неизменной части легкого. Для уточнения природы «матового стекла» проводится сравнительный анализ КТВР, сделанных на одном и том же уровне на вдохе и выдохе. При изменениях, связанных с нарушением гемодинамики, «матовое стекло» исчезает или уменьшает свою плотность по отношению к окружающим тканям на сканах выполненных на выдохе, в то время как симптом, обусловленный альвеолитом, имеет одну и ту же плотность независимо от фаз дыхания [3].

Необходимо критически подходить к данным КТВР, рассматривая их в контексте с клинической картиной и дальнейшим развитием патологии при динамическом наблюдении, что обуславливает важность повторного проведения КТВР минимум через 12 месяцев от первичного исследования.

Ниже приводится типичная картина матового стекла (сверху) и сотового легкого (снизу), выявляемого на КТВР (рис. 3).

Рисунок 3а
ДИФФУЗНОЕ ПОВЫШЕНИЕ ПЛОТНОСТИ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ ПО ТИПУ МАТОВОГО СТЕКЛА В БАЗАЛЬНЫХ СЕГМЕНТАХ ЛЕГКИХ

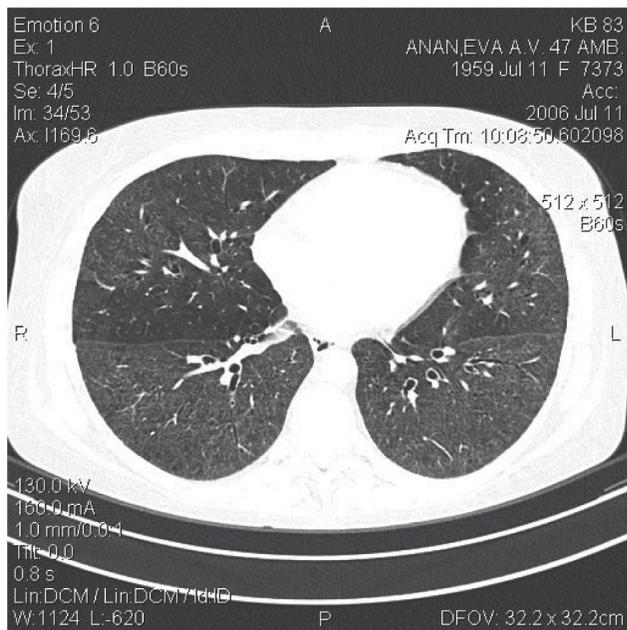
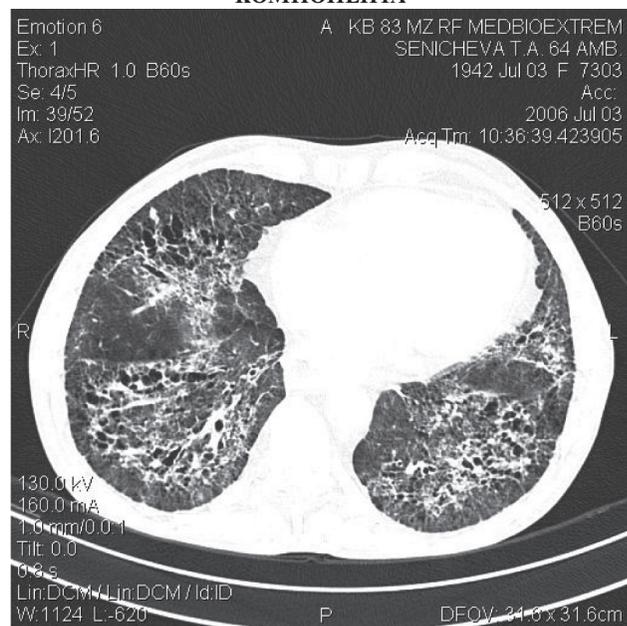


Рисунок 3б
ВЫРАЖЕННОЕ УСИЛЕНИЕ И КРУПНОЧЕЙШАЯ ДЕФОРМАЦИЯ ЛЕГОЧНОГО РИСУНКА ЗА СЧЕТ ПРЕОБЛАДАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОГО КОМПОНЕНТА



Компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки является высокочувствительным методом для постановки диагноза ИПЛ при ССД, который позволяет уточнить особенности локализации, распространенности и тяжести патологического процесса, сочетанного изменения плевры и средостения [45]. Изменения

по КТВР, соответствующие ИПЛ, регистрируются у 91% пациентов ССД, что совпадает с данными, полученными в результате патоморфологического исследования [46]. Этот метод дает возможность детально визуализировать паренхиму легких, что повышает его значимость в диагностике ИПЛ, предлагая неинвазивную альтернативу открытой или торакоскопической биопсии легких. КТВР позволяет предположить гистологический вариант ИПЛ.

Биопсию легкого не всегда возможно выполнить вследствие тяжести состояния пациента, а также из-за опасности развития осложнений. Кроме того, при интерпретации морфологической картины возникают сложности, связанные с разнообразием изменений в легочной ткани, когда в одном легком нередко можно наблюдать несколько различных процессов, от отека и скудной клеточной инфильтрации межальвеолярных перегородок до сотового легкого, что соответствует различным типам гистологических изменений. Также существует значительное расхождение в оценке этих изменений даже между экспертами-морфологами. Поэтому конечная оценка выявленных изменений должна проводиться с учетом особенностей клинической картины и данных КТВР исследования [7].

Метод КТВР с высокой частотой выявляет ИПЛ и может применяться для оценки активности процесса и прогноза, а также позволяет дать качественную (норма/матовое стекло/фиброз) и полуквантитативную (различные системы определения выраженности и распространенности процесса) оценку поражения практически всей паренхимы легких, что часто используется для контроля эффективности проводимой терапии при динамическом исследовании. Результаты КТВР имеют решающее значение в выборе места и вида биопсии в случаях, когда это необходимо.

Однако до сих пор КТ применяется в отечественной клинической практике ревматолога недостаточно широко и эффективно. Такое положение обусловлено не только плохой оснащенностью лечебных учреждений современной аппаратурой, но и низким уровнем информированности врачей о возможностях КТВР, рациональной тактике ее применения. Дефицит русскоязычной литературы о компьютерно-томографической семиотике ИПЛ в рамках ССД приводит к объективным трудностям интерпретации полученных изображений.

Быстрое увеличение количества различных методов диагностики ИПЛ (инструментальных, серологических, генетических), их совершенствование, а также необходимость в короткий срок установить наличие или отсутствие изменений в легких ставят вопрос перед практикующим врачом о применении минимального, но достаточно информативного набора исследований. Применение каждого последующего метода должно обеспечить получение тех данных, которые нельзя было установить с помо-

стью предыдущего. Мы сопоставили различные наиболее доступные методы, осветили их пределы и возможности, достоинства и недостатки, возможность замены менее травматичными для больных, оценили достоверность и ценность получаемой информации. С учетом изложенного выше можно рекомендовать последовательность применения различных методов исследования, представленную на рис. 4.

Таким образом, современный набор методов диагностики ИПЛ при ССД достаточно широк. Это дает возможность с высокой степенью достоверности выявить ИПЛ при ССД, своевременно начать адекватную терапию, а значит улучшить прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М., Медицина, 1993.
2. Гусева Н.Г. Проблемы диагностики и лечения системной склеродермии. Рус. мед. журн., 1998, 6, 8(68), 486-482.
3. Георгиади С.Г., Котляров П.М. Компьютерно – томографические признаки диффузных заболеваний легких. Вестник, РНЦРР МЗ РФ, 2004, 4. .
4. Коган Е.А., Коренев Б.М., Попова Е.Н. и др. Интерстициальные болезни легких. М., Литтера, 2007, 186-191.
5. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. М., Медицина, 1989, 175-193.
6. Спаская П.А., Бартусевичене А.С. Клиническая рентгенодиагностика коллагенозов. Вильнюс, Моклас, 1988, 66-104.
7. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. ЭЛБИ-СПб, 2003, 324-330.
8. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Пульмонология. М., ГЭОТАР-Медиа, 2007, 1-37.
9. Altman R.D., Medsger T.A. Jr, Bloch D.A. et al. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthr. Rheum.*, 1991, 34(4), 403-413.
10. Andrew G., Nicholson A.G., Colby T.V. et al. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenetic fibrosing alveolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 162, 2213-2217
11. Battle R.W., Davitt M.A., Cooper S.M. et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest*, 1996, 110(6), 1515-1519.
12. Berman J.S. Lymphocytes in the lung: should we continue to exalt only BALT? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1990, 3(2), 101-102.
13. Bouros D., Wells A.U., Nicholson A.G. et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 15, 165(12), 1581-1586.
14. Bryan C., Knight C., Black C.M. et al. Prediction of five-year survival following presentation with scleroder-

Рисунок 4

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ССД [55, С МОДИФИКАЦИЯМИ]:

1. Клиническое обследование
Одышка (NYHA функциональные классы)
2. Функциональные тесты
ФЖЕЛ, ДСЛ (< 80% от нормы)
3. Рентгенография органов грудной клетки
Билатеральный базальный фиброз
4. Компьютерная томография высокого разрешения
Норма/Матовое стекло/Фиброз
5. Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ)*
6. Торакоскопическая биопсия легких *
Определение гистологического паттерна

* – методы второго плана в практике ревматолога

ma: development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42(12), 2660-2665.

15. Bulpitt K.J., Clements P.J., Lachenbruch P.A. et al. Early undifferentiated connective tissue disease: III. Outcome and prognostic indicators in early scleroderma (systemic sclerosis). *Ann. Intern. Med.*, 1993, 15, 118(8), 602-609.
16. Catterall M., Rowell N.R. Respiratory function in progressive systemic sclerosis. *Thorax*, 1963, 18, 10-15.
17. Clements P., Goldin J., Kleerup E. et al. Regional differences in bronchoalveolar lavage and thoracic high-resolution computed tomography results in dyspno patients with systemic sclerosis. *Arthr. Rheum.*, 2004, 50, 1909-1917
18. Colp C.R., Riker J., Williams M.H. Jr. Serial changes in scleroderma and idiopathic interstitial lung disease. *Arch. Intern. Med.*, 1973, 132(4), 506-515.
19. D'Angelo W.A., Fries J.F., Masi A.T. et al. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): a study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am. J. Med.*, 1969, 46, 428-440
20. Desai S.R., Veeraraghavan S., Hansell D.M. et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology*, 2004, 232(2), 560-567.
21. De Santis M., Bosello S., La Torre G. et al. Functional, radiological and biological markers of alveolitis and infections of the lower respiratory tract in patients with systemic sclerosis. *Respir. Res.*, 2005, 17, 6, 96.
22. Ferri C., Valentini G., Cozzi F. et al. Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*, 2002, 81(2), 139-153.
23. Flaherty K.R., Towes G.B., Travis W.D. et al. Clinical significance of histologic classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.*, 2002, 19, 275-283.

24. Greidinger E.L., Flaherty K.T., White B. et al. African-American race and antibodies to topoisomerase I are associated with increased severity of scleroderma lung disease. *Chest*, 1998, 114(3), 801-807.
25. Грунну М.А. Патофизиология легких. М., Бином, 2005, 130-141.
26. Hesselstrand R., Scheja A., Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 1998, 57, 682-686.
27. Jacobsen S., Halberg P., Ullman S. et al. A longitudinal study of pulmonary function in Danish patients with systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.*, 1997, 16(4), 384-390.
28. Kaloudi O., Miniati I., Alari S. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Intern. Emerg. Med.*, 2007, 2(4), 250-255.
29. Kim D.S., Yoo B., Lee J.S. et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2002, 19(2), 121-127.
30. Lee P., Langevitz P., Alderdice C.A. et al. Mortality in systemic sclerosis (scleroderma). *Q. J. Med.*, 1992, 82(298), 139-148.
31. Maricq H.R., Weinrich M.C., Keil J.E. et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthr. Rheum.*, 1989, 32(8), 998-1006.
32. McNearney T.A., Reveille J.D., Fischbach M. et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthr. Rheum.*, 2007, 15, 57(2), 318-326.
33. Pignone A., Matucci-Cerinic M., Lombardi A. et al. High resolution computed tomography in systemic sclerosis. Real diagnostic utilities in the assessment of pulmonary involvement and comparison with other modalities of lung investigation. *Clin. Rheumatol.*, 1992, 11(4), 465-472.
34. Remy-Jardin M., Remy J., Wallaert B. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology*, 1993, 188, 499-506.
35. Schurawitzki H., Stiglbauer R., Graninger W. et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology*, 1990, 176(3), 755-759.
36. Silman A.J. Epidemiology of scleroderma. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1991, 3(6), 967-972.
37. Silver R.M., Miller K.S. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am. J. Med.* 1990, 88, 470-476.
38. Steen V.D., Conte C., Owens G.R. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37(9), 1283-1289.
39. Steen V.D., Medsger T.A. Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann. Intern. Med.*, 2000, 17, 133(8), 600-603.
40. Steen V.D., Medsger T.A. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 2437-2444.
41. Steen V.D., Medsger T.A. Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthr. Rheum.* 2003, 48, 516-522.
42. Steen V.D. The lung in systemic sclerosis. *J. Clin. Rheumatol.*, 2005, 11(1), 40-46.
43. Steen V.D., Medsger T.A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66(7), 940-944.
44. Travis W.D., Matsui K., Moss J. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2000, 24(1), 19-33.
45. Warrick J.H., Bhalla M., Schabel S.I. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J. Rheumatol.*, 1991, 18(10), 1520-1528.
46. Weaver A.L., Divertie M.B., Titus J.L. Pulmonary scleroderma. *Dis. Chest*, 1968, 54(6), 490-498.
47. Wells A.U., Hansell D.M., Rubens M.B. et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. Bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 150(2), 462-468.
48. Wells A.U., Hansell D.M., Rubens M.B. et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40(7), 1229-1236.
49. White B., Moore W.C., Wigley F.M. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132, 947-954.
50. Witt C., Borgess A.C., John M. et al. Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58, 635-640.