

На правах рукописи

НОЧЕВНАЯ

Ксения Владимировна

**ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ
АРТРИТЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОСУДИСТЫХ
НАРУШЕНИЙ В ЕГО ФОРМИРОВАНИИ**

14.01.04 – Внутренние болезни

14.03.03 – Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург-2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Нестерович Ирина Ивановна – профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова, доктор медицинских наук, доцент

Власов Тимур Дмитриевич – заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Мазуров Вадим Иванович – академик РАН, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор

Дергунов Анатолий Владимирович – профессор кафедры патологической физиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, доктор медицинских наук

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ

Защита диссертации состоится « » _____ 2018 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.090.01 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, тел.: 8(812)3387104, e-mail.: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, и на сайте: <http://1spb-gmu.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Марченко В.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ревматоидный артрит (РА) – это системное хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся эрозивно-деструктивным поражением суставов, а также внесуставными проявлениями (Мазуров В.И., 2017). В Российской Федерации 1% населения страдает данной патологией, причем РА чаще наблюдается у женщин трудоспособного возраста (Зинчук И.Ю., 2014; Насонов Е.Л., 2015). Ввиду особенностей демографии заболевания и высокой частоты встречаемости в ревматологической практике, РА имеет большое медико-социальное значение и остается актуальной проблемой в данной области медицины.

Развитие внесуставных проявлений при РА наблюдается в 41% случаев (Насонов Е.Л., 2015), и они не только приводят к снижению качества жизни больных, но и ухудшают прогноз заболевания в целом (Kim D., 2017; Natalini J.G., 2017). Поражение дыхательной системы встречается достаточно часто и является одной из ведущих причин смерти у пациентов с РА, при этом частота летального исхода у данной категории больных достигает 10-20% (Бестаев Д.В., 2014; Olson A.L., 2011).

Поскольку поражение легких у больных РА приводит к столь негативным последствиям, то совершенствование алгоритма диагностики и тактики ведения таких пациентов является крайне актуальной проблемой. Большую сложность в данном вопросе представляет недостаточность знаний о патогенезе поражения органов дыхания при РА, что ограничивает возможности медицины по разработке методов лечения указанного проявления. Некоторые аспекты патогенеза легочного поражения изложены в ряде работ (Castelino F.V., 2010; Vagnato G., 2015; Luzina I.G., 2015), но они носят теоретический характер и требуют более глубокого изучения.

Своевременная диагностика поражения дыхательной системы могла бы улучшить прогноз у больных РА за счет предотвращения развития тяжелых форм поражения легких, при которых пятилетняя выживаемость составляет всего 36,6% (Tsuchiya Y., 2011). Однако, использование большинства методов обследования дыхательной системы сопряжено с высокими экономическими затратами, а четкие показания к их проведению не разработаны до сих пор (Lake F., 2014). Наряду с разработкой оптимального алгоритма диагностики поражения легких у больных РА, перспективным является поиск потенциальных сывороточных маркеров вовлечения легких в патологический процесс (Kim E.J., 2009; Doyle T.J., 2014).

Таким образом, расширение представлений о механизмах развития поражения легких при РА является необходимым для совершенствования способов диагностики, терапии и профилактики развития данного проявления.

Степень разработанности темы

Поражение дыхательной системы у больных РА изучалось как отечественными, так и зарубежными исследователями (Бестаев Д.В., 2014; Chansakul T., 2015; Iqbal K., 2015). Уже известно, что при РА могут вовлекаться все отделы респираторной системы: легочный интерстиций, дыхательные пути, сосуды легких и плевра; при этом развитие поражения органов дыхания может носить первичный характер (вследствие РА) или может быть обусловлено базисной терапией вследствие возрастания риска оппортунистической инфекции либо лекарственной токсичности (Насонов Е.Л., 2010; Lake F., 2014).

Степень изученности разных клинико-морфологических вариантов поражения дыхательной системы при РА отличается. Большинство работ посвящено интерстициальному поражению легких (ИПЛ) в рамках РА (Пономарева Е.Ю., 2014; Бестаев Д.В., 2015; Solomon J.J., 2016), в то время как патологии бронхиального дерева уделено гораздо меньше внимания (Mori S., 2011; Nakamura Y., 2012), хотя данный вариант легочного поражения нередко имеет неблагоприятный исход (Geddes D.M., 1997). Работ, посвященных поражению сосудов легких и легочной гипертензии у больных РА, крайне мало (Богданов А.Н., 2013; Panagiotidou E., 2017). Легочный васкулит является жизнеугрожающим проявлением у больных РА (Turesson C., 2009; Makol A., 2014), но развивается редко – менее чем в 4% случаев по данным литературы (Turesson C., 2003).

Механизмы поражения легких у пациентов с РА прицельно не изучались, поэтому научные представления о нем ограничиваются только гипотезами (Castelino F.V., 2010; Vagnato G., 2015). Отдельные аспекты патогенеза, в частности преобладание гуморального иммунного ответа при РА-ассоциированном ИПЛ (Reynisdottir G., 2016), полиморфизм генов HLA (Human leukocyte antigens) при ИПЛ и поражении дыхательных путей у больных РА (Furukawa H., 2012; Mori S., 2012) рассмотрены в соответствующих работах, однако, данных недостаточно.

В последнее десятилетие сложилось новое направление изучения поражения дыхательной системы у больных РА, а именно его связь с серологическим профилем пациента по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) (Habib H.M., 2011; Yin Y., 2014; Ajeganova S., 2016). Многие исследователи придают

особое значение роли АЦЦП в патогенезе поражения легких у пациентов с РА (Paulin F., 2015; Chatzidionisyiou A., 2016; Kelmenson L.B., 2016). Вместе с тем, в литературе отсутствуют предположения о механизме развития поражения дыхательной системы у АЦЦП-негативных пациентов.

Литературные данные свидетельствуют о наличии у пациентов с РА признаков эндотелиальной дисфункции и нарушений микроциркуляции в различных органах (Пальгуева А.Ю., 2011; Князева Л.И., 2015; Sandoo A., 2011), при этом роль сосудистых нарушений в патогенезе поражения легких у больных РА не исследовалась.

В ряде исследований активно изучалась возможность использования гликопротеина Krebs von den Lungen 6 (KL-6), сурфактантных протеинов А и D (SP-A, SP-D), матриксных металлопротеиназ 1 и 7 (MMP-1, MMP-7) и других молекул в качестве сывороточных маркеров поражения легких у больных РА (Takahashi K., 2014; Chen J., 2015; White E.S., 2016). Однако, этот поиск не увенчался успехом, и данный вопрос нуждается в дальнейшей разработке.

Учитывая представленную информацию о степени разработанности темы, актуальность изучения патогенеза поражения легких у больных РА и роли серологического профиля и сосудистых нарушений в нем не вызывает сомнений.

Цель исследования

Оценить значение серологического профиля и сосудистых нарушений в поражении легких у больных ревматоидным артритом и установить отдельные механизмы этого процесса.

Задачи исследования

1. Определить характер и частоту поражения легких при ревматоидном артрите с помощью инструментальных методов;
2. Оценить информативность инструментальных методов (мультиспиральная компьютерная томография, исследование функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких, однофотонная эмиссионная компьютерная томография) в выявлении различных вариантов поражения легких у больных ревматоидным артритом;
3. Оценить значение серологического профиля в патогенезе различных вариантов поражения респираторной системы у пациентов с ревматоидным артритом;
4. Установить патогенетическое значение сосудистых нарушений при поражении легких у больных ревматоидным артритом;

5. Определить диагностическое и патогенетическое значение маркеров поражения легких и сосудов (белка клеток Клара СС16, сурфактантного протеина D, синдекана-1) в вовлечении респираторной системы при ревматоидном артрите.

Научная новизна

Впервые установлено, что в 100% случаев у больных ревматоидным артритом обнаруживаются нарушения легочной перфузии, что свидетельствует о важном патогенетическом значении сосудистых нарушений в поражении легких у этих пациентов.

Впервые получены данные о том, что серологический профиль больного ревматоидным артритом определяет не только тяжесть, но и характер поражения легких: у АЦЦП-позитивных чаще наблюдаются интерстициальные изменения, а у АЦЦП-негативных – сосудистые нарушения в легких.

Впервые установлено, что снижение протеина СС16 у больных ревматоидным артритом коррелирует с тяжестью бронхообструктивных нарушений, что предполагает связь бронхообструкции с угнетением противовоспалительной активности клеток Клара в терминальных бронхиолах.

Впервые получены данные о том, что сывороточное содержание синдекана-1, отражающего повреждение эндотелия, повышается у больных ревматоидным артритом, при этом степень его повышения соответствует выраженности сосудистых нарушений в легких.

Впервые установлено, что у пациентов с ревматоидным артритом, имеющих ревматоидные узелки в легких, уровень сурфактантного протеина D в сыворотке крови значимо ниже, чем у больных без признаков интерстициального поражения легких.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установление роли сосудистых нарушений и значения серологического профиля в формировании поражения легких у больных ревматоидным артритом расширяют представления о патогенезе этого процесса.

Оценка диагностического значения сывороточных маркеров (белка клеток Клара СС16, сурфактантного протеина D, синдекана-1) в поражении легких у пациентов с ревматоидным артритом позволяет оптимизировать алгоритм диагностики поражения респираторной системы и дополняет представление об их патогенетическом значении. Исследование указанных маркеров, отражающих вовлечение различных отделов респираторного тракта,

может стать основой для разработки персонифицированного подхода при лечении поражения легких у больных ревматоидным артритом.

Методология и методы исследования

Обследование пациентов проводилось в дизайне поперечного срезового исследования, в котором приняли участие 106 больных ревматоидным артритом, подписавших информированное согласие. Пациентам проводилась комплексная оценка состояния легких, включающая осмотр и физикальное исследование, сбор анамнеза, выполнение инструментальных методик (компьютерная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, исследование функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких) и лабораторных методов (определение сывороточного содержания маркеров поражения легких и сосудов – белка клеток Клара СС16, сурфактантного протеина D и синдекана-1). Исследование сывороточных маркеров также было проведено в контрольной группе, включавшей 27 практически здоровых лиц. Проверка гипотез относительно факторов риска поражения легких у больных ревматоидным артритом, связи легочной патологии с сосудистыми нарушениями и серологическим профилем, а также относительно диагностической роли сывороточных маркеров осуществлялась с использованием общепринятых методов статистического анализа. Выводы по результатам работы были сделаны на основании наличия статистически значимых различий и корреляций.

Положения, выносимые на защиту

1. Поражение респираторной системы у больных ревматоидным артритом характеризуется вовлечением различных отделов респираторного тракта, при этом сосудистые нарушения наблюдаются у всех пациентов: как с поражением легочного интерстиция, так и при вовлечении бронхиального дерева.
2. Серологический профиль пациента по АЦЦП определяет характер поражения легких при ревматоидном артрите: для АЦЦП-позитивных больных более характерны интерстициальные изменения, а для АЦЦП-негативных – сосудистые нарушения в легких, в то время как позитивность по ревматоидному фактору не оказывает влияния на частоту и тяжесть поражения дыхательной системы.
3. Содержание синдекана-1 в крови у больных ревматоидным артритом соответствует выраженности перфузионных нарушений в легких, при этом

степень выявленных сосудистых нарушений коррелирует с тяжестью структурных изменений в легких.

4. При ревматоидном артрите снижение сывороточного уровня сурфактантного протеина D ассоциировано с наличием интерстициального поражения легких, а уменьшение содержания протеина клеток Клара CC16 коррелирует с бронхообструктивными нарушениями, что отражает особенности патогенеза разных вариантов легочного поражения при этом заболевании.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается соответствием между разработанным дизайном исследования и размером выборки, наличием контрольной группы из практически здоровых лиц в лабораторных исследованиях и рациональным использованием методов статистического анализа.

По материалам исследования опубликовано 23 печатных работы, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Результаты научной работы были доложены на Булатовских чтениях «Актуальные вопросы пульмонологии и клинической аллергологии – врачам общей практики» в Санкт-Петербурге (2013, 2016 и 2017 гг.); на научном конгрессе с международным участием «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2013); на Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» в 2013 и 2015 гг.; на научно-практических конференциях «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» в Санкт-Петербурге (2014 и 2016 гг.); на Северо-Западной научно-практической конференции по ревматологии «Междисциплинарный подход в диагностике и лечении ревматических заболеваний» в Санкт-Петербурге (2014 и 2015 гг.); на IX Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2014); на научно-практической конференции «Актуальные проблемы ревматологии в практике терапевта» (Санкт-Петербург, 2015); на научно-практических конференциях «Современные аспекты пульмонологии и аллергологии» (Санкт-Петербург, 2015 и 2016 гг.); на Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии» в Санкт-Петербурге (2016 и 2017 гг.); на Всероссийском межрегиональном Конгрессе «Балтийский медицинский форум» (Санкт-Петербург, 2016 и 2017 гг.); на научно-практических конференциях «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» в 2016 и 2017 гг.

Личное участие автора в исследовании

Автором диссертации были определены цели и задачи исследования, разработан его дизайн и алгоритм проведения включенных в него методик. Автор работы лично участвовал в наборе и курации пациентов с ревматоидным артритом, сборе анамнеза, организации проведения инструментального обследования легких (мультиспиральной компьютерной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, функции внешнего дыхания), заборе крови и подготовке образцов для лабораторного исследования. Создание базы данных и статистическая обработка полученных результатов была проведена лично автором работы. Результаты исследования были проанализированы непосредственно автором диссертации, на основании чего сделаны соответствующие выводы и подведены итоги исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением материала и методов исследования, результатов и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 257 источников, в числе которых 78 работ отечественных и 179 работ иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 39 таблицами и 24 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 106 больных РА, обследование и лечение которых проводилось на базе кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Критерием включения больного в исследование являлось наличие верифицированного РА. Достоверность диагноза определялась в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 года и критериями ACR/EULAR 2010 года (European League Against Rheumatism). Критериями невключения больного РА в исследование являлись наличие сопутствующей пульмонологической патологии, наличие в анамнезе профессионального контакта с пульмонотоксичными веществами, клинически значимая коморбидная патология и другие заболевания, приводящие к утяжелению соматического статуса пациента. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

В рамках обследования больным РА выполнялись определение уровня РФ и АЦЦП в крови и подсчет индекса активности заболевания Disease activity score (DAS28) (Prevo M.L., 1995). Расчет и трактовка значения DAS28 проводилась в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению РА (Насонов Е.Л., 2013).

Таблица 1 – Характеристика обследуемой группы больных РА

Параметры		Группа пациентов (N = 106)	
Пол: мужчины / женщины, n (%)		13 (12) / 97 (88)	
Курение, n (%)		43 (41)	
Возраст (годы), Me [Q _{25%} ; Q _{75%}]		53 [44; 60]	
Длительность заболевания (годы), Me [Q _{25%} ; Q _{75%}]		5 [2; 13]	
Использование базисной терапии РА, %		84	
Наличие системных проявлений, %		44	
Позитивность по РФ, %		78	
Позитивность по АЦЦП, %		73	
DAS28 на момент обследования, Me [Q _{25%} ; Q _{75%}]		4,41 [3,25; 5,26]	
Рентгенологическая стадия РА, %		Функциональный класс РА, %	
I	32,1	I	31,1
II	37,7	II	63,3
III	17,0	III	4,7
IV	13,2	IV	0,9

Оценка наличия поражения легких, его тяжести и распространенности проводилась с помощью мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографии высокого разрешения (МСКТ), которая выполнялась на компьютерных томографах Asteion (Toshiba, Япония) и Bright Speed (General Electric, США). Для оценки тяжести поражения дыхательной системы по результатам МСКТ была разработана специальная балльная шкала, по которой за каждое выявленное изменение в легких присваивался балл от 1 до 3 в зависимости от степени выраженности.

Сосудистые нарушения в легких определялись с применением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), которая проводилась на двухдетекторной гамма-камере Philips Forte (США). С целью

интегральной оценки сосудистых нарушений по данным ОФЭКТ также была разработана балльная шкала. Нарушение легочной перфузии в зависимости от степени снижения микроциркуляции и количества вовлеченных легочных сегментов трактовалось как легкой степени (1 балл), средней степени (2 балла), тяжелой и крайне тяжелой степени (3 и 4 балла соответственно).

Оценка функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких по монооксиду углерода проводилась с помощью диагностического комплекса MasterScreen (CareFusion, Germany 234 GmbH, Erich Jaeger). Интерпретация результатов осуществлялась с использованием должных величин, рекомендованных Клементом Р.Ф. и соавт. (1993), в соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества (Чучалин А.Г., 2014). При анализе данных функции внешнего дыхания оценивались статические легочные объемы и параметры, характеризующие бронхиальную проходимость: ЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅, МОС₅₀, МОС₇₅, Raw, SGaw и др.

Методом иммуноферментного анализа у больных РА определялось содержание сурфактантного протеина D (Surfactant protein D, SP-D), белка клеток Клара 16 (Clara cell protein 16, CC16) и синдекана-1 (syndecan-1, SDC-1) на микропланшетном ридере ELx 800 (БИО-ТЕК INSTRUMENTS, США) с использованием тест-систем ELISA (BioVendor, Чехия). Также указанное исследование проводилось в контрольной группе, включавшей 27 практически здоровых лиц. Полнота выполнения инструментальных и лабораторных исследований отражена в таблице 2.

Таблица 2 – Инструментальное и лабораторное обследование больных РА

Лучевые исследования		Функциональные исследования		Лабораторные исследования	
Методика	n (%)	Методика	n (%)	Методика	n (%)
МСКТ	84 (81)	Спирометрия	90 (86)	ИФА SP-D	98 (92)
ОФЭКТ	56 (53)	Плетизмография	31 (29)	ИФА CC16	64 (60)
		ДСЛ	63 (59)	ИФА SDC-1	64 (60)

Статистический анализ полученных данных выполнялся с использованием программы SAS version 9.4 в приложении SAS Enterprise Guide. В случае нормального распределения величин показателей в ходе дальнейшего статистического анализа использовались параметрические методы статистики: коэффициент корреляции Пирсона и t-критерий для сравнения независимых выборок. Если распределение величин показателей не являлось нормальным, использовались непараметрические методы: коэффициент

ранговой корреляции Спирмена и критерий Манна-Уитни. Обнаруженные различия и корреляции считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При сборе анамнеза пациенты с РА предъявляли жалобы, связанные с поражением опорно-двигательного аппарата, а пульмонологические симптомы обнаруживались только при активном опросе, и выраженность их была незначительной. Пульмонологические жалобы были выявлены почти у 67% больных РА, преимущественно на одышку при физической нагрузке (49,1%), кашель (37,7%) и отхождение мокроты (29,3%). Признаки патологии дыхательной системы выявлялись при физикальном обследовании у 66,9% пациентов, и чаще всего у больных РА наблюдались изменения в аускультативной картине: жесткое дыхание (44,8%), сухие свистящие хрипы (8,6%), шум трения плевры (16,2%) и крепитация (8,6%). В целом, подавляющее большинство пациентов с РА не имели признаков клинически манифестированной патологии дыхательной системы, поскольку все обнаруженные изменения были слабо выраженными и неспецифичными. О стертости клинической картины вовлечения дыхательной системы у больных РА говорится во многих публикациях (Шеянов М.В., 2010; Gochuico V.R., 2008), и эта особенность течения поражения легких зачастую становится причиной запоздалой диагностики данного системного проявления РА.

При обследовании органов дыхания с помощью МСКТ были обнаружены признаки патологии респираторной системы у 73 из 83 больных РА (88% пациентов). Выявленные изменения затрагивали все отделы дыхательного тракта: бронхиальное дерево (61%), легочный интерстиций (65%) и плевру (до 19%), при этом у 39% пациентов наблюдалось сочетанное поражение бронхов и интерстиция легких. Все обнаруженные структурные изменения в легких редко носили характер распространенного процесса, и, в основном, затрагивали не более 3-4 сегментов суммарно в обоих легких. Указанные наблюдения не противоречат современным представлениям о характере поражения дыхательной системы у больных РА, что подтверждают данные литературных источников (Насонов Е.Л., 2010; Chansakul T., 2015).

При выполнении ОФЭКТ мы обнаружили микроциркуляторные нарушения в легких у 100% больных РА, из них 89,3% пациентов имели среднюю степень тяжести, а 10,7% – тяжелые перфузионные нарушения. Также у больных РА выявлялись зоны локального снижения перфузии различной степени выраженности: от легкого до значительного, вплоть до дефектов накопления радиофармпрепарата. С помощью разработанной балльной шкалы

ОФЭКТ была произведена интегральная оценка тяжести перфузионных нарушений (таблица 3).

Таблица 3 – Интегральная оценка тяжести перфузионных нарушений у больных РА по шкале ОФЭКТ (N=56)

Выраженность перфузионных нарушений по шкале ОФЭКТ	n (%)
- легкая	15 (26,8)
- средняя	16 (28,6)
- тяжелая	21 (37,5)
- крайне тяжелая	4 (7,1)

Сопоставление сосудистых нарушений с характером структурных изменений в легких у больных РА показало, что снижение легочной перфузии наблюдается как при интерстициальном процессе, так и при поражении бронхиального дерева. При этом степень сосудистых нарушений коррелирует с выраженностью структурных изменений (таблица 4).

Таблица 4 – Соотношение между структурными и сосудистыми изменениями в легких по данным МСКТ и ОФЭКТ (ранговая корреляция Спирмена)

Корреляция со шкалой ОФЭКТ ¹	Коэффициент корреляции	p
МСКТ-интер ²	0,372	< 0,01
МСКТ-бронхо ³	0,419	< 0,01
Шкала МСКТ ⁴	0,433	< 0,01
¹ интегральный показатель выраженности перфузионных нарушений по ОФЭКТ ² интегральный показатель выраженности интерстициального поражения по МСКТ ³ интегральный показатель выраженности поражения бронхов по МСКТ ⁴ общий коэффициент поражения дыхательной системы по МСКТ		

Результаты МСКТ исследования выявили структурные изменения в легких у всех больных РА, имеющих сосудистые нарушения, выраженность которых соответствовала 2 и более баллам по интегральной шкале ОФЭКТ. У большей части пациентов, имеющих легкие нарушения перфузии (1 балл по шкале ОФЭКТ), также обнаруживались признаки легочной патологии по МСКТ, гораздо реже (2 из 12 наблюдений) – отсутствие структурных изменений. Таким образом, данные результаты могут свидетельствовать о том, что сосудистые нарушения предшествуют развитию структурных изменений,

либо обе стороны процесса взаимосвязаны, а ОФЭКТ в детекции признаков патологии легких превосходит по чувствительности МСКТ.

Мы проанализировали влияние серологического профиля на характер и тяжесть поражения легких у больных РА. Хотя многие авторы относят позитивность по ревматоидному фактору (РФ) к факторам риска поражения легких у больных РА (Lake F., 2014; Iqbal K., 2015), результаты проведенного исследования показали отсутствие достоверных различий между серопозитивными и серонегативными по РФ пациентами по частоте и тяжести поражения дыхательной системы.

В отношении серологического профиля по АЦЦП нами были обнаружены достоверные различия между подгруппами АЦЦП-позитивных и АЦЦП-негативных больных РА. Так, у АЦЦП-позитивных пациентов чаще наблюдались признаки интерстициального поражения, при этом частота выявления ревматоидных узелков в легких в подгруппе позитивных по АЦЦП была достоверно выше ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни). У АЦЦП-негативных больных РА значимо чаще наблюдались признаки легочной гипертензии на МСКТ ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни) как проявление сосудистых нарушений в легких.

Результаты ОФЭКТ также подтвердили большую выраженность перфузионных нарушений у АЦЦП-негативных больных РА: значение интегрального показателя дефицита перфузии (шкала ОФЭКТ) у них оказалось достоверно выше, чем у АЦЦП-позитивных пациентов ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни). У АЦЦП-позитивных пациентов с РА снижение легочного кровотока чаще имело легкую или умеренную степень тяжести, в то время как у АЦЦП-негативных больных перфузионный дефицит варьировал от средней до крайне тяжелой степени (рисунок 1).

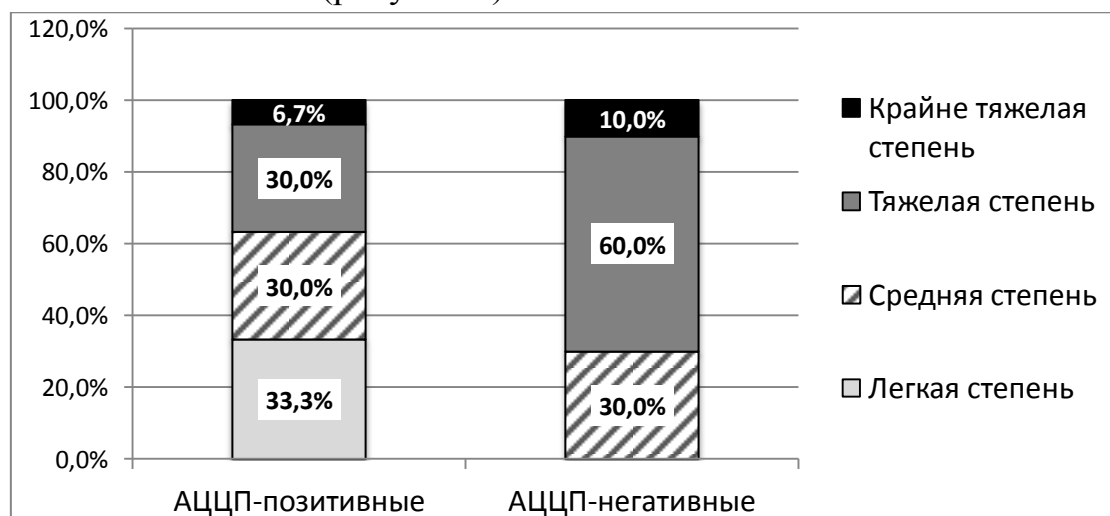
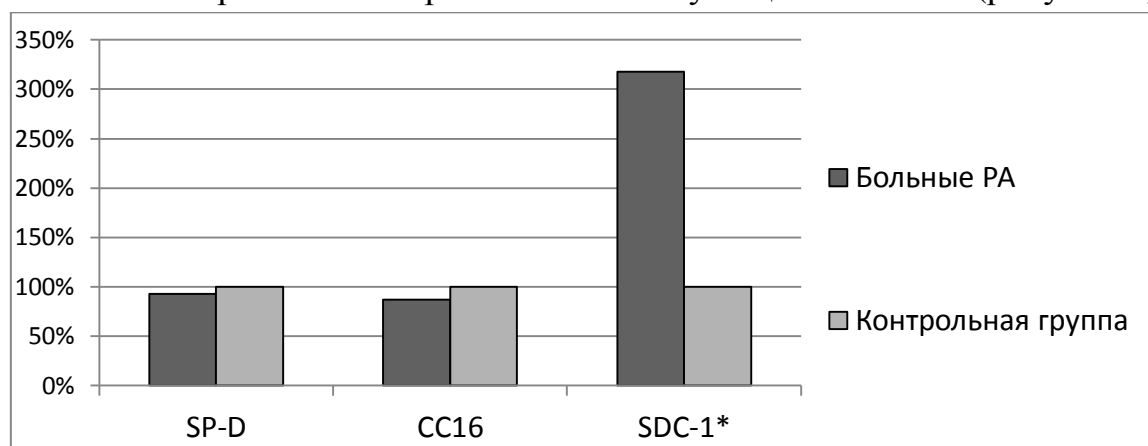


Рисунок 1 – Выраженность перфузионных нарушений у позитивных и негативных по АЦЦП больных РА

Таким образом, в нашем исследовании было установлено, что встречаемость интерстициальных изменений выше у АЦЦП-положительных больных, что было показано ранее другими исследователями (Бестаев Д.В., 2014; Rocha-Munoz, A.D., 2015), а у АЦЦП-негативных пациентов преобладают сосудистые нарушения, которые ранее не рассматривались.

Мы также провели оценку роли сывороточных маркеров поражения легких и сосудов синдекана-1 (SDC-1), сурфактантного протеина D (SP-D) и белка клеток Клара CC16 в поражении легких у пациентов с РА (рисунок 2).



* $p < 0,01$

Рисунок 2 – Медианы SP-D, CC16 и SDC-1 у больных РА (по отношению к контрольной группе)

Известно, что протеогликан гликокаликса SDC-1 выступает в роли корцептора на поверхности эндотелия и, связываясь с различными молекулами (в частности, с провоспалительными цитокинами), участвует в модуляции различных процессов: воспаление и ограничение воспаления, ремоделирование межклеточного матрикса и развитие фиброза, ангиогенез и др. (Teng Y.H., 2012; Miranda C.H., 2016). Результаты нашего исследования показали, что содержание SDC-1 в сыворотке больных РА превышает таковое у здоровых лиц более чем в 3 раза: медианы концентраций составили 3,5 и 1,1 нг/мл соответственно, $p < 0,01$ (Рисунок 2). При этом, уровень SDC-1 был достоверно более высоким у АЦЦП-положительных больных по сравнению с АЦЦП-негативными ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни).

При разбиении общей выборки пациентов с РА на основании позитивности по АЦЦП было обнаружено, что в подгруппе АЦЦП-положительных больных содержание SDC-1 при выраженном (2 и более баллов по шкале ОФЭКТ) снижении легочной перфузии было в 3 раза выше, чем у АЦЦП-положительных больных со слабым (1 балл) снижением легочной перфузии (таблица 5). Таким образом, данное наблюдение свидетельствует о взаимосвязи

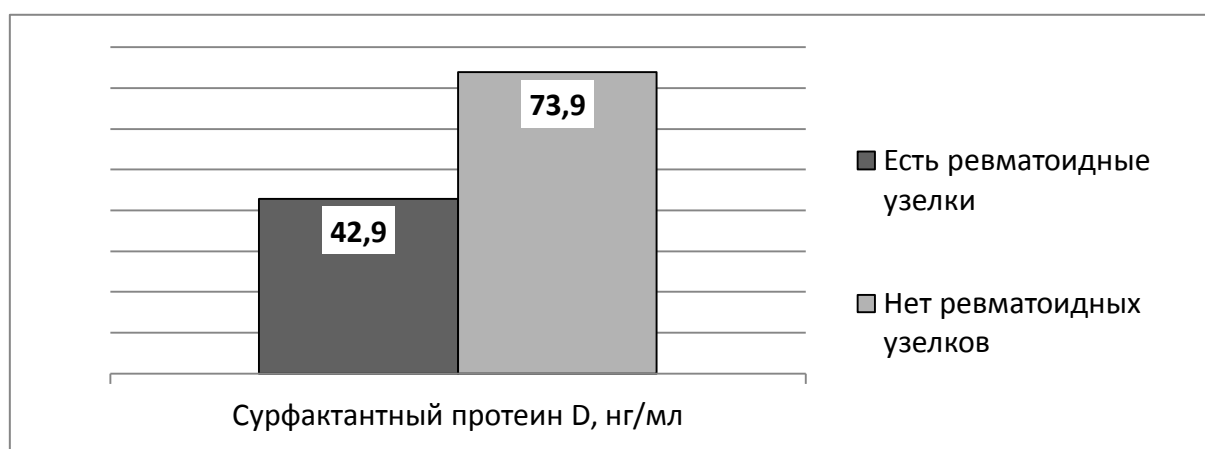
между уровнем АЦЦП, SDC-1 и выраженностью сосудистых нарушений у больных РА.

Таблица 5 – Содержание синдекана-1 у АЦЦП-позитивных больных РА с выраженным и слабым дефицитом легочной перфузии

Балл по шкале ОФЭКТ	Категория	Содержание SDC-1*, Ме [Q _{25%} ; Q _{75%}]	N
1	Больные РА со слабым снижением легочной перфузии	1,7 [1,2; 2,4]	6
2-4	Больные РА с выраженным снижением легочной перфузии	5,2 [3,3; 11,3]	17

*p < 0,01, критерий Манна-Уитни

Согласно литературным данным, секретируемый альвеолоцитами II типа компонент сурфактанта гликопротеин SP-D принимает участие в модуляции воспаления в легких, поэтому его образование увеличивается в ответ на острое повреждение легочной ткани различной этиологии, а дефицит SP-D приводит к прогрессированию воспаления (Crouch E.C., 2000). В нашем исследовании уровень SP-D у больных РА был несколько ниже, чем у здоровых лиц (Рисунок 2), однако, различия не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Вместе с тем, содержание SP-D в подгруппе пациентов, имеющих ревматоидные узелки в легких, оказалось значимо ниже, чем у остальных (рисунок 3), что дает основания предполагать, что SP-D принимает участие в развитии интерстициального поражения легких у больных РА.



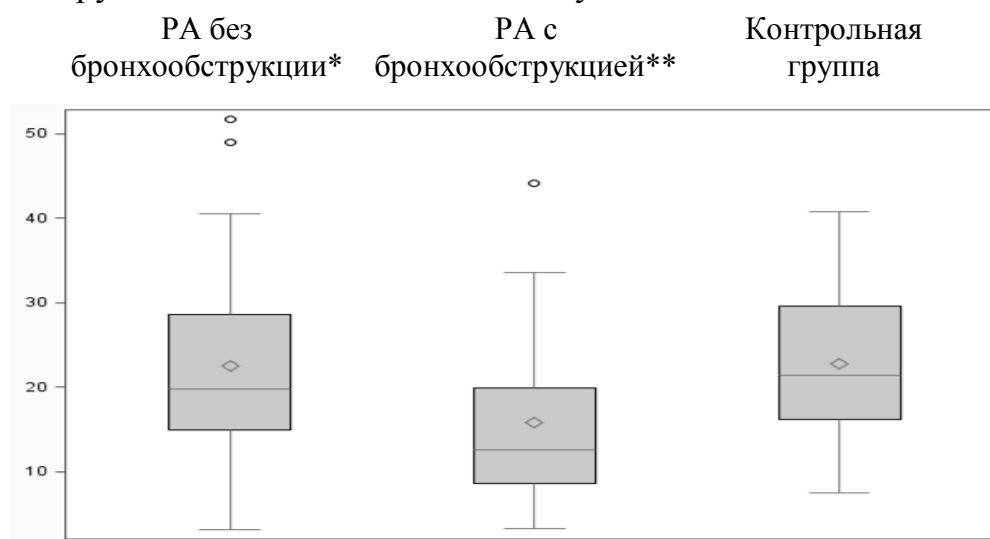
$p < 0,05$, критерий Манна-Уитни

Рисунок 3 – Медианы SP-D у больных РА в зависимости от наличия ревматоидных узелков в легких на МСКТ

Многие исследователи при изучении поражения дыхательной системы у больных РА наблюдали у пациентов бронхообструктивные нарушения вентиляции (Бийболатова К.А., 2008; Карпухина Е.П., 2016). Подобные результаты были получены и в нашей работе: обследование больных РА с помощью спирометрии и бодиплетизмографии показало наличие бронхообструкции у 68,9% пациентов (N=90). Ее индикаторами являлись снижение показателей $СОС_{25-75}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ (медианы составили 74,0, 79,5, 48,4% по отношению к должным величинам соответственно), снижение удельной проводимости бронхов (SGaw), увеличение ООЛ и возрастание бронхиального сопротивления (Raw).

Считается, что определенную роль в развитии воспаления бронхов при таких бронхообструктивных заболеваниях, как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких, играет прогрессирующее снижение активности клеток Клара, сопровождающееся уменьшением продукции протеина СС16, который, по мнению авторов, обладает противовоспалительными свойствами (Broeskaert F., 2000; Singh G., 2000). Мы оценили уровень белка СС16 у пациентов с РА в зависимости от наличия и тяжести бронхообструктивных нарушений (критерием ее наличия было принято снижение исходной $СОС_{25-75}$ менее 60% по отношению к должной величине).

Наши результаты показали, что у пациентов с РА, имеющих бронхообструкцию, уровень СС16 был достоверно ниже, чем у больных РА без нарушения проходимости бронхов и в контрольной группе (рисунок 4). Сывороточное содержание СС16 у больных РА без бронхообструкции и в контрольной группе были сопоставимы между собой.



* различия с контролем не значимы, $p > 0,05$ (критерий Манна-Уитни)

** различия с контролем достоверны, $p < 0,01$ (критерий Манна-Уитни)

Рисунок 4 – Уровень СС16 у больных РА и в контрольной группе

Практически все показатели бронхиальной проходимости коррелировали с протеином СС16 (таблица 6), причем с уменьшением содержания СС16 снижались скоростные показатели ОФВ1, ОФВ1/ЖЕЛ, SGaw и увеличивалась ООЛ, т.е. возрастала степень бронхообструкции.

Таблица 6 – Корреляции СС16 с показателями функции внешнего дыхания у больных РА (ранговая корреляция Спирмена)

Параметр*	Исходные величины			После ингаляции вентолина		
	Коэффициент корреляции	p	n	Коэффициент корреляции	p	n
ЖЕЛ	0,295	< 0,05	46	0,168	> 0,05	46
ООЛ	- 0,577	< 0,05	13	- 0,481	> 0,05	13
ФЖЕЛ	0,272	< 0,1	46	0,193	> 0,05	46
ОФВ1	0,376	< 0,05	46	0,404	< 0,01	46
СОС ₂₅₋₇₅	0,279	< 0,1	46	0,466	< 0,01	46
ОФВ1/ЖЕЛ	0,314	< 0,05	46	0,493	< 0,001	46
SGaw	0,721	< 0,01	13	0,536	< 0,1	13
* % от должных величин						

Представленные данные свидетельствуют о том, что снижение секреторной активности клеток Клара имеет место в патогенезе бронхообструктивных нарушений, как одного из вариантов поражения легких у пациентов с РА.

ВЫВОДЫ

1. У больных ревматоидным артритом поражение дыхательной системы имеет преимущественно субклиническое течение и характеризуется вовлечением различных отделов респираторного тракта, включая легочный интерстиций у 65%, бронхиальное дерево у 61% и плевру у 19% пациентов.
2. Снижение легочного кровотока обнаруживается у 100% больных ревматоидным артритом, наблюдается как при интерстициальном поражении, так и при вовлечении дыхательных путей, при этом степень выявленных сосудистых нарушений соответствует тяжести структурных изменений в легких, а однофотонная эмиссионная компьютерная

томография может быть использована в качестве метода ранней диагностики поражения легких при этом заболевании.

3. У АЦЦП-положительных больных ревматоидным артритом чаще наблюдаются интерстициальные изменения, а у АЦЦП-негативных более выражены сосудистые нарушения в легких, при этом положительность по ревматоидному фактору не влияет на частоту и тяжесть поражения дыхательной системы.
4. У АЦЦП-положительных больных ревматоидным артритом содержание синдекана-1 более высокое, чем у АЦЦП-негативных, и соответствует выраженности перфузионных нарушений в легких.
5. Уровень сурфактантного протеина D достоверно ниже у больных ревматоидным артритом, имеющих ревматоидные узелки в легких, что предполагает вовлеченность указанного маркера в патогенез интерстициального поражения легких при этом заболевании.
6. У 68,9% больных ревматоидным артритом наблюдаются бронхообструктивные нарушения, и степень их тяжести коррелирует со снижением содержания протеина СС16 в сыворотке крови, что предполагает связь бронхообструкции при ревматоидном артрите с угнетением противовоспалительной активности клеток Клара.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью раннего выявления поражения дыхательной системы больным ревматоидным артритом, имеющим один и более факторов риска вовлечения легких (возраст старше 45 лет, высокая активность заболевания по индексу DAS28, наличие экстраартикулярных проявлений, курение) требуется периодическое проведение скринингового обследования легких, включающего выполнение спирометрии и исследования диффузионной способности легких, а в случае обнаружения изменений необходимо углубленное инструментальное обследование с использованием мультиспиральной компьютерной томографии легких высокого разрешения.
2. Радионуклидное исследование кровотока – однофотонную эмиссионную компьютерную томографию легких – рационально использовать в качестве метода динамического наблюдения у больных ревматоидным артритом с уже выявленным поражением легких, поскольку она обладает высокой чувствительностью и имеет гораздо более низкую лучевую нагрузку в сравнении с рентгеновской компьютерной томографией.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ночевная, К.В. Случай тяжелого поражения легких у больной с длительным течением ревматоидного артрита / К.В. Ночевная, И.И. Нестерович, Ю.Д. Рабик, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая, В.И. Амосов, Т.Д. Власов, В.И. Трофимов // Пульмонология. – 2017. – Т. 27. – № 5. – С. 681-686.**
2. Нестерович, И.И. Раннее выявление поражения легких при ревматоидном артрите: роль клинико-инструментального обследования и лабораторных маркеров / И.И. Нестерович, К.В. Ночевная, Ю.Д. Рабик, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая, Т.Д. Власов, В.И. Трофимов // Конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге -2017». Сборник тезисов: / Под редакцией: академика РАН Мазурова В.И. СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2017. – С.178-179.
3. Нестерович, И.И. Сывороточные маркеры поражения легких у больных ревматоидным артритом / И.И. Нестерович, К.В. Ночевная, Ю.Д. Рабик, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая, В.И. Амосов, Л.В. Васина, Т.Д. Власов, В.И. Трофимов // VI Всероссийский межрегиональный Конгресс «Балтийский медицинский форум». Сборник тезисов / под ред. В.И. Мазурова, Е.А. Трофимова – СПб. – 2017. – С.50-51.
4. **Нестерович, И.И. Комплексная клинико-инструментальная оценка поражения легких у больных ревматоидным артритом / И.И. Нестерович, К.В. Ночевная, Ю.Д. Рабик, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая, Н.А. Амосова, Ю.Е. Ким, В.И. Амосов, Т.Д. Власов, В.И. Трофимов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – №5(54). – С. 535-542.**
5. **Нестерович, И.И. Роль сосудистых нарушений в поражении легких у больных ревматоидным артритом / И.И. Нестерович, К.В. Ночевная, Ю.Д. Рабик, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая, Н.А. Амосова, В.И. Амосов, В.И. Трофимов, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2016. - №3(59). – С. 15-23.**
6. **Амосова, Н.А. Сопоставление нарушений кровообращения в легких, выявляемых при рентгеновской и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, с суставными изменениями при магнитной резонансной томографии у больных ревматоидным артритом / Н.А. Амосова, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая, И.И. Нестерович, К.В. Ночевная // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2016. - №2(58). – С. 11-16.**

7. Нестерович, И.И. Влияние серологического профиля на поражение легких у больных ревматоидным артритом / И.И. Нестерович, К.В. Ночевная, Ю.Д. Рабик, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая, Н.А. Амосова, Т.Д. Власов, В.И. Трофимов // XVI Северо-западная научно-практическая конференция «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге -2016». Сборник тезисов /СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2016. – С. 158-159.
8. Нестерович, И.И. Клиническая и инструментальная диагностика поражения легких при ревматоидном артрите / И.И. Нестерович, К.В. Ночевная, В.И. Трофимов, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая, Н.А. Амосова, Т.Д. Власов // XV Юбилейная Северо-западная научно-практическая конференция «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге -2015». Сборник тезисов /СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2015. – С.118-119.
9. **Амосов, В.И. Роль методов лучевой диагностики в раннем выявлении поражений легких при ревматоидном артрите / В.И. Амосов, В.П. Золотницкая, А.А. Сперанская, И.И. Нестерович, Ю.Е. Мошнина, К.В. Ночевная, Н.А. Амосова // Лучевая диагностика и терапия. – 2015. – №1(6). – С.50-55.**
10. Мошнина, Ю.Е. Диагностика поражения легких в стратегии оказания медицинской помощи больным ревматоидным артритом / Ю.Е. Мошнина, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая, К.В. Ночевная, Т.Д. Власов, В.И. Трофимов, И.И. Нестерович // Материалы VIII Национального конгресса терапевтов. – М.: ООО «Бионика Медиа», 2013. – С.194.
11. Нестерович, И.И. Ранняя диагностика поражений легких у больных ревматоидным артритом / И.И. Нестерович, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая, Ю.Е. Мошнина, Т.Д. Власов, В.И. Трофимов, К.В. Ночевная // Сборник трудов конгресса. XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – 2013. – С. 446-447.
12. Нестерович, И.И. Роль инструментальных методов исследования в раннем выявлении поражения легких при ревматоидном артрите / И.И. Нестерович, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая, Ю.Е. Мошнина, Т.Д. Власов, В.И. Трофимов, К.В. Ночевная // Сборник трудов конгресса. XIII Северо-Западная научно-практическая конференция по ревматологии: материалы конференции. СПб. – 2013. – С.76-77.
13. Nochevnaya, K.V. Clara cell protein CC16 and its pathogenic role in bronchial obstruction in patients with rheumatoid arthritis / K.V. Nochevnaya, I.I. Nesterovich, Y.D. Rabik, A.A. Speranskaya, V.P. Zolotnitskaya, N.A. Amosova, V.I. Amosov, V.I. Trofimov, T.D. Vlasov // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2017. – V. 76. – Supp. 2. – P. 810.

14. Nochevnaya, K.V. Lung involvement in patients with rheumatoid arthritis / K.V. Nochevnaya, I.I. Nesterovich, V.I. Trofimov, A.A. Speranskaya, N.A. Amosova, V.P. Zolotnitskaya, T.D. Vlasov // Abstracts of the ECIM 2015 – 14 th European Congress of Internal Medicine «Internal Medicine without borders» /М.: «KST Interforum», 2015. – P.323.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ACR	– American College of Rheumatology
CC16	– Clara cell protein 16
DAS28	– Disease activity score
Raw	– Airway resistance
SDC-1	– Syndecan-1
SGaw	– Specific airway conductance
SP-D	– Surfactant protein D
АЦЦП	– Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
ЖЕЛ	– Жизненная емкость легких
ИПЛ	– Интерстициальное поражение легких
МОС	– Максимальная объемная скорость
МСКТ	– Мультиспиральная компьютерная томография
ООЛ	– Остаточный объем легких
ОФВ1	– Объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОФЭКТ	– Однофотонная эмиссионная компьютерная томография
РА	– Ревматоидный артрит
РФ	– Ревматоидный фактор
СОС ₂₅₋₇₅	– Средний форсированный экспираторный поток на уровне 25–75% ФЖЕЛ
ФЖЕЛ	– Форсированная жизненная емкость легких