

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Ирина Ивановна Нестерович;

доктор медицинских наук, профессор

Тимур Дмитриевич Власов.

Санкт-Петербург-2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1. Эпидемиология и медико-социальное значение ревматоидного артрита ...	14
1.2. Современные представления о вариантах поражения легких при ревматоидном артрите .....	17
1.2.1. Интерстициальное поражение легких у больных ревматоидным артритом.....	19
1.2.2. Поражение дыхательных путей у больных ревматоидным артритом .....	19
1.2.3. Другие варианты поражения дыхательной системы у больных ревматоидным артритом .....	22
1.3. Особенности патогенеза поражения легких при ревматоидном артрите....	24
1.3.1. Влияние серологического профиля на развитие воспаления при поражении легких у больных ревматоидным артритом.....	26
1.3.2. Сосудистые нарушения в патогенезе поражения легких при ревматоидном артрите.....	30
1.4. Современные методы оценки поражения легких при ревматоидном артрите .....	32
1.4.1. Инструментальные методы диагностики поражения легких при ревматоидном артрите.....	33
1.4.2. Потенциальные сывороточные маркеры поражения легких и сосудов при ревматоидном артрите .....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1. Клиническое обследование пациентов .....	43
2.2. Инструментальное обследование больных.....	50
2.2.1. Рентгенорадиологические методики обследования дыхательной системы .....	50

2.2.2. Исследование функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких у больных ревматоидным артритом .....	53
2.3. Лабораторные методики обследования пациентов .....	54
2.4. Методы статистического анализа результатов исследования .....	57
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>59</b>
3.1. Клинико-инструментальное обследование больных ревматоидным артритом.....	59
3.1.1. Жалобы и анамнез у больных ревматоидным артритом .....	59
3.1.2. Рентгенологическое обследование и компьютерная томография легких у больных ревматоидным артритом .....	61
3.1.3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких у больных ревматоидным артритом .....	64
3.1.4. Функция внешнего дыхания и диффузионная способность легких у больных ревматоидным артритом .....	66
3.1.5. Результаты клинико-инструментального обследования легких у больных ревматоидным артритом .....	71
3.2. Модифицируемые и немодифицируемые факторы, влияющие на поражение легких у больных ревматоидным артритом.....	74
3.3. Сосудистые нарушения в патогенезе поражения легких у больных ревматоидным артритом .....	81
3.4. Значение серологического профиля в формировании поражения легких у больных ревматоидным артритом.....	85
3.5. Сывороточные маркеры в диагностике поражения легких у больных ревматоидным артритом .....	92
3.5.1. Сурфактантный протеин D у больных ревматоидным артритом и его связь с интерстициальным поражением легких .....	95
3.5.2. Белок клеток Клара CC16 у больных ревматоидным артритом и его значение в бронхообструктивных нарушениях .....	99

3.5.3. Синдекан-1 и сосудистые нарушения при поражении легких у больных ревматоидным артритом .....	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	112
ВЫВОДЫ .....	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	127

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Ревматоидный артрит (РА) – это системное хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся эрозивно-деструктивным поражением суставов, а также внесуставными проявлениями [41]. В Российской Федерации 1% населения страдает данной патологией, причем РА чаще наблюдается у женщин трудоспособного возраста [27, 46]. 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 [46], и они не только приводят к снижению качества жизни больных, но и ухудшают прогноз заболевания в целом [158, 181]. 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% [11, 59, 185].

Поскольку поражение легких у больных РА приводит к столь негативным последствиям, то совершенствование алгоритмов 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 [87, 98, 166], 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% [230]. Однако, использование большинства методов обследования дыхательной

системы сопряжено с высокими экономическими затратами, а четкие показания к их проведению не разработаны до сих пор [164]. Наряду с разработкой оптимального алгоритма диагностики поражения легких у больных РА, перспективным является поиск потенциальных сывороточных маркеров вовлечения легких в патологический процесс [123, 159, 210].

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

#### Степень разработанности темы

Поражение дыхательной системы у больных РА изучалось как отечественными, так и зарубежными исследователями [13, 65, 100, 148]. 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) [47, 164].

Степень изученности разных клинико-морфологических вариантов поражения дыхательной системы при РА отличается. Большинство работ посвящено интерстициальному поражению легких (ИПЛ) в рамках РА [11, 16, 56, 59, 147, 218, 255], в то время как патологии бронхиального дерева уделено гораздо меньше внимания [178, 179, 192], хотя данный вариант легочного поражения нередко имеет неблагоприятный исход [134, 190]. Работ, посвященных поражению сосудов легких и легочной гипертензии у больных РА, крайне мало [19, 186]. Легочный васкулит является жизнеугрожающим проявлением у больных РА [168, 236], но развивается редко – менее чем в 4% случаев по данным литературы [232].

Механизмы поражения легких у пациентов с РА прицельно не изучались, поэтому научные представления о нем ограничиваются только гипотезами [87, 98]. Отдельные аспекты патогенеза, в частности преобладание гуморального иммунного ответа при РА-ассоциированном ИПЛ [17, 204], полиморфизм генов HLA (Human leukocyte antigens) при ИПЛ и поражении дыхательных путей у больных РА [132, 175] 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) [15, 79, 142, 253]. Многие исследователи придают особое значение роли АЦЦП в патогенезе поражения легких у пациентов с РА [101, 156, 189, 195]. 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 [24, 33, 52, 70, 208], при этом роль сосудистых нарушений в патогенезе поражения легких у больных РА не изучалась.

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 [102, 224, 245]. 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 CC16, 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-положительных 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 быть основой для разработки персонализированного 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 CC16, 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 или отсутствия достоверных 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-положительных 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.

Результаты исследования внедрены в лечебную работу кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

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 подготовки 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология и медико-социальное значение ревматоидного артрита

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [48]. РА является частой патологией в ревматологической практике и достаточно частым заболеванием в популяции в целом: 1% населения Российской Федерации страдает РА [27], при этом его распространённость среди взрослого населения составляет 0,5–2% [66].

По данным Российского регистра больных артритом [46] РА страдают прежде всего женщины (83,4%), преимущественно среднего возраста. Накопленные данные об особенностях демографии РА свидетельствуют, что половина пациентов находится в возрастном диапазоне от 40 до 50 лет, причем почти у 55% больных обнаруживаются признаки стойкого ограничения трудоспособности, а 34,5% из них являются инвалидами I и II группы [71]. Преимущественная распространенность РА среди лиц трудоспособного возраста, находящихся на пике своего профессионального развития, обуславливает большое социальное значение этого заболевания.

Помимо высоких прямых и косвенных экономических затрат, связанных с РА, эта патология играет огромную роль в состоянии здоровья каждого конкретного пациента, поскольку при РА существенно страдает качество жизни больных [36, 50, 61]. Кроме того, летальность при РА достаточно высокая и составляет почти треть от летальности при всех ревматических заболеваниях [63]. В связи с этим своевременная диагностика и адекватная терапия РА и его осложнений остаются крайне актуальными проблемами в современной медицине, а совершенствование тактики ведения данной категории пациентов является

приоритетным направлением в рамках повышения качества жизни больных РА и предотвращения их инвалидизации [6, 40].

РА не является строго органоспецифичным аутоиммунным заболеванием, хотя в клинической картине обычно доминирует суставной синдром. Системные (внесуставные / экстраартикулярные) проявления встречаются при РА достаточно часто: анализ Российского регистра больных артритом показал, что около 41% больных имеют какие-либо внесуставные признаки заболевания [46]. Поражение суставов у больных РА само по себе является причиной снижения качества жизни и инвалидизации пациентов, а внесуставные проявления еще более ухудшают трудовой прогноз и прогноз заболевания в целом [76, 158, 181]. В связи с этим вопросы диагностики и тактики ведения пациентов с системными проявлениями РА делают данное заболевание междисциплинарной проблемой, находящейся на пересечении многих областей медицины: ревматологии [138, 231, 232], пульмонологии [215, 216, 245, 252], неврологии [90, 150, 223], офтальмологии [97, 149, 240], нефрологии [30, 62] и др.

Дискуссия на предмет отнесения того или иного признака к экстраартикулярным проявлениям или осложнениям РА имеет длительную историю [14, 49, 69, 86, 234], но, к сожалению, до сих пор не существует общепринятой в ревматологическом сообществе классификации внесуставных проявлений РА, что является важным обстоятельством, препятствующим сопоставлению данных различных исследований по системным проявлениям РА. В частности, в научной среде по-прежнему имеются разногласия на правомочность относить поражение легких к внесуставным проявлениям РА [14, 69]. Поскольку в некоторых клинических случаях выраженность патологии дыхательной системы очень велика, предлагается расценивать его как самостоятельное заболевание. Так, исследователи Paulin F. et al. предложили считать РА-ассоциированное интерстициальное поражение легких синдромом перекреста «overlap» между РА и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом [189].

В обновленной отечественной классификации РА, принятой на Пленуме Ассоциации ревматологов России в 2007 году, поражение легких отсутствует в перечне системных проявлений [29]. Вместе с тем в литературе за последние 10 лет, как отечественной, так и зарубежной, многие исследователи изучают поражение легких, относя его к внесуставным проявлениям РА [16, 18, 53, 56, 125, 155, 180, 185, 230]. Отчасти поражение легких при РА может быть отнесено к такой форме, как «васкулит других органов», указанной в классификации от 2007 года, хотя изменения в легких при РА не ограничиваются только сосудистыми нарушениями. Более того, в комментариях к классификации РА указано, что список системных проявлений и осложнений РА остается дискуссионным и нуждается в дальнейшем обсуждении [29], а в последнем издании российских клинических рекомендаций по ревматологии 2017 года в перечне внесуставных проявлений появилось интерстициальное заболевание легких (Таблица 1).

Таблица 1 – Внесуставные проявления и осложнения РА [48]

Внесуставные (системные) проявления	Осложнения
1. ревматоидные узелки	1. вторичный амилоидоз
2. кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит)	2. вторичный остеоартроз
3. васкулиты других органов	3. генерализованный остеопороз
4. невропатия (моноврит, полиневропатия)	4. атеросклеротическое поражение сосудов
5. плеврит (сухой, экссудативный), перикардит (сухой, экссудативный)	5. остеонекроз
6. синдром Шегрена	6. туннельные синдромы (запястного канала, сдавления локтевого, большеберцового нервов)
7. поражение глаз (склерит, эписклерит)	7. подвывих атланта-аксиального сустава, в т.ч. с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника
8. интерстициальное заболевание легких	



## 1.2. Современные представления о вариантах поражения легких при ревматоидном артрите

Поражение дыхательной системы в рамках РА является тяжелым и нередко жизнеугрожающим системным проявлением: легочные осложнения становятся причиной снижения качества жизни, а также летального исхода у 10-20% больных РА [11, 59, 185], и занимают второе место среди всех причин смерти при данном заболевании, уступая только сердечно-сосудистым осложнениям [230]. Хотя поражение легких является не самым частым системным проявлением РА, однако, летальность при его наличии является наиболее высокой [154]. По результатам исследования Olson A.L. et al. было обнаружено, что, несмотря на снижение общей смертности больных РА в динамике за 16 лет наблюдения, летальность при ассоциированной с РА болезни легких возросла [185].

Факторами риска развития поражения легких при РА являются курение [13, 25], пожилой возраст, принадлежность к мужскому полу [84], генетическая предрасположенность, серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [118, 148, 164]. Хотя наличие других системных проявлений РА, как правило, не относят к факторам риска развития поражения легких, однако, ряд исследователей обратили внимание на частое наличие сочетанных экстраартикулярных проявлений у больных с РА-ассоциированным поражением легких [53, 231].

Длительность РА, судя по всему, не играет кардинальной роли в вовлечении респираторной системы. Так, по данным Turesson C. et al. [231] манифестация поражения легких чаще происходит на 7-ом году заболевания. Однако, результаты исследования Wilsher M. et al. показали, что поражения легких, в том числе интерстициальные изменения, наблюдаются уже у пациентов с ранним РА [247], а иногда патология легких может дебютировать даже до развития суставного синдрома, особенно у АЦЦП-позитивных пациентов [119].

Поражение дыхательной системы у больных РА может протекать в виде разных клинико-морфологических вариантов: интерстициальное поражение,

поражение дыхательных путей, поражение сосудов легких, поражение плевры [47, 65, 100, 148, 164], быть первичным в рамках основного заболевания и вторичным вследствие оппортунистической инфекции либо токсического действия базисных препаратов (Таблица 2).

Таблица 2 – Классификация поражений легких при РА [47]

Первичное поражение дыхательной системы при РА	Вторичное поражение дыхательной системы при РА
Заболевания плевры: - плеврит - фиброз плевры	Оппортунистические инфекции: - легочный туберкулез - атипичная микобактериальная инфекция - ноккардиоз - аспергиллез - цитомегаловирусный пневмонит
Заболевания дыхательных путей: - артрит перстнечерпаловидного сустава - бронхоэктазы - фолликулярный бронхиолит - облитерирующий бронхиолит - диффузный панбронхиолит	Токсические поражения легких в результате лечения: - метотрексатом - солями золота - пеницилламином - сульфасалазином
Интерстициальные заболевания легких: - интерстициальная пневмония - острая эозинофильная пневмония - диффузное альвеолярное повреждение - апикальное фибробуллезное заболевание - амилоидоз - ревматоидные узелки	Поражения легких в результате воздействия ингибиторов ФНО- $\alpha$ : - увеличение риска развития туберкулеза и других оппортунистических инфекций
Сосудистые заболевания легких: - легочная гипертензия - васкулит - диффузные альвеолярные геморрагии с капилляритами	

### 1.2.1. Интерстициальное поражение легких у больных ревматоидным артритом

Одним из самых тяжелых вариантов поражения легких в рамках РА признается интерстициальное поражение легких (ИПЛ) или интерстициальная пневмония. В соответствии с гистологической картиной ИПЛ подразделяются на обычную интерстициальную пневмонию (ОИП), неспецифическую интерстициальную пневмонию (НСИП), организирующуюся пневмонию (ОП), диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) и другие более редкие варианты [13, 148, 164]. Клиническое значение разных гистологических типов ИПЛ варьирует [147, 218, 255], при этом по соотношению частоты встречаемости и тяжести исхода ОИП является самым прогностически неблагоприятным вариантом, что было доказано Nakamura Y. et al., проанализировавшими 10-летнюю выживаемость пациентов с разными типами ИПЛ [179]. Однако, Kelly С.А. et al. [155] показали, что на прогноз влияет не только тип ИПЛ, но и распространенность процесса, поэтому столь важно своевременное лечебное вмешательство при наличии поражения легких.

РА сопровождается развитием ИПЛ чаще, чем другие ревматологические заболевания [56, 60]. Фиброз легких («сотовое легкое») является самым неблагоприятным исходом поражения легких, наблюдающимся, по данным Turesson С. et al., у 6,8% пациентов с РА за 30 лет наблюдения [232]. 5-летняя выживаемость таких больных составляет всего 36,6% [230].

Считается, что наличие ИПЛ при РА в большей степени ассоциировано с высоким уровнем АЦЦП, нежели с другими факторами, такими как пол, возраст и активность заболевания [207], при этом и распространенность процесса оказывается выше у АЦЦП-позитивных больных РА [15].

### 1.2.2. Поражение дыхательных путей у больных ревматоидным артритом

Если сравнивать с легочным поражением в рамках других системных аутоиммунных заболеваний, то именно для РА наиболее типично вовлечение дыхательных путей, особенно в сочетании с интерстициальным поражением

[126]. Дыхательные пути у больных РА могут поражаться диффузно на всем протяжении бронхиального дерева, при этом характерны: вовлечение бронхов крупного и среднего калибра с уплотнением их стенок, деформирующим бронхитом, бронхоэктазами; поражение мелких бронхов в виде облитерирующего (констриктивного) или фолликулярного бронхиолита; бронхообструкция [13, 100, 126, 154].

По результатам различных исследований встречаемость поражения дыхательных путей составляет 18-35% [77, 178, 179, 192]. Согласно данным Perez T. et al. [192], при функциональном исследовании легких – спирометрии – частота выявления поражения бронхов меньше, чем при использовании мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) – 18% и 32% соответственно. По результатам исследования Nakamura Y. et al. [179] из 54 биоптатов легких изменения в бронхиальном дереве были обнаружены у 16 (30%), причем частота выявления у этих больных поражения бронхов при МСКТ практически совпадает. Очевидно, что МСКТ является более чувствительным методом в выявлении поражения бронхиального дерева, о чем свидетельствуют результаты многих исследований [75, 77, 105, 110, 175, 178, 192, 247].

Большинство современных исследований поражения легких при РА сфокусированы на изучении РА-ассоциированного ИПЛ, и за последние 10 лет работ по поражению дыхательных путей при РА очень мало. Вместе с тем, прогноз пациентов с тяжелыми формами патологии бронхиального дерева, ассоциированной с РА, нередко становится неблагоприятным [134, 190]. Опыт наблюдения группы авторов Devouassoux G. et al. за пациентами с облитерирующим бронхиолитом в рамках РА показал, что он плохо поддается терапии, в т.ч. пероральными глюкокортикостероидами (ГКС), в связи с чем у больных часто развивается хроническая дыхательная недостаточность [120]. По результатам исследования Nannini C. et al. [180] больные РА, имеющие бронхообструкцию, имеют более высокий риск смерти по сравнению с пациентами без бронхообструкции.

Согласно результатам исследования Mori S. et al. интерстициальные изменения в легких могут возникнуть в любом периоде РА, в то время как поражение дыхательных путей более характерно для длительно текущего РА и прогрессирует в динамике [174].

В отличие от интерстициальных изменений, для поражения бронхиального дерева при РА не описано такой четкой связи с высоким титром АЦЦП [205]. Однако, в более позднем исследовании Reynisdottir G. et al. [204] была обнаружена большая выраженность поражения бронхиального дерева у АЦПП-позитивных, хотя частота бронхообструкции у них была, наоборот, ниже.

Наиболее «загадочным» вариантом поражения бронхиального дерева при РА является бронхообструкция в дистальных бронхиолах, которая часто наблюдается как отечественными, так и зарубежными исследователями у пациентов с РА и обнаруживается по характерному снижению функционального показателя  $СОС_{25-75}$  [9, 18, 23, 31]. Ранее указанную бронхообструкцию трактовали как признак облитерирующего бронхиолита [109]. Однако, в настоящее время установлено, что 30% пациентов с РА без картины бронхиолита по данным МСКТ имеют обструкцию мелких бронхов по результатам спирометрии [178]. При этом обнаруженные изменения не являются артефактом, поскольку коррелируют с наличием респираторных симптомов.

Наличие бронхообструктивных нарушений у больных РА без патологических изменений на МСКТ не объяснено. Интересны результаты, полученные Hassan W.U. et al. [143, 144], в исследовании реактивности бронхов у больных РА: у части пациентов тест с метахолином оказался положительным, что оказалось значимо выше, чем в контрольной группе. По результатам проспективного наблюдения группы исследователей Shen T.C. et al. [215, 216] было установлено, что у больных РА риск возникновения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) превышает таковой у практически здоровых лиц более чем в 2 и 1,5 раза соответственно. Учитывая обнаруженную при РА гиперреактивность бронхов и повышенный риск развития бронхиальной астмы, а также аутоиммунное происхождение самого РА,

целесообразно предположить, что у данной категории больных может иметь место аутоиммунный клинико-патогенетический вариант бронхиальной астмы по классификации Федосеева Г.Б. и соавт. [68]. Хотя, по данным литературы, аутоиммунная астма встречается крайне редко (0,5-1% всех случаев) и является тяжелым заболеванием, плохо поддающимся терапии [67], а РА-ассоциированная бронхообструкция склонна к субклиническому течению; возникновение аутоиммунной астмы при РА учеными не обсуждалось, но теоретически возможно.

### 1.2.3. Другие варианты поражения дыхательной системы у больных ревматоидным артритом

Поражение сосудов легких у больных РА проявляется как вторичная легочная гипертензия, развивающаяся вследствие ремоделирования легочных сосудов при имеющемся интерстициальном поражении и патологии бронхиального дерева, а также вследствие рецидивирующих тромбоэмболий ветвей легочной артерии [19, 100, 186]. Считается, что легочная гипертензия при РА встречается редко, однако, Udayakumar N. et al. показали, что у 20% больных РА имеется повышение давления в легочной артерии, выявляемое при доплерометрии [237].

Легочная гипертензия у больных РА также может быть связана с развитием ревматоидного васкулита, протекающего с поражением сосудов легких [186]. Ревматоидный васкулит развивается, как правило, у мужчин с длительностью заболевания более 10 лет и с тяжелым эрозивным поражением суставов [243], являясь при этом редким, но жизнеугрожающим системным проявлением РА: 5-летняя выживаемость таких больных составляет 60-74% [168, 236]. Благодаря успехам современной терапии РА, встречаемость васкулита существенно снизилась, и ныне составляет 3,6%. [232]. Чаще всего при ревматоидном васкулите наблюдаются кожные проявления (петехии или пурпура, язвы), дигитальный артериит с развитием гангрены пальцев, мононевриты, плеврит, но

может страдать любой орган, в т.ч. и легкие [167]. Считается, что патогенез васкулита при РА связан с циркулирующими иммунными комплексами [12, 233]. Более высокий риск развития васкулита у позитивных по РФ и АЦЦП пациентов предполагает вовлеченность этих факторов в патогенез данного осложнения [235].

По данным литературы поражение плевры у больных РА встречается столь же часто, как и интерстициальное поражение легких, но не имеет таких тяжелых последствий [154, 164]. Утолщения плевры, фибриновые наслоения, реже выпот в плевральной полости у пациентов с РА обычно становятся находкой при МСКТ, не проявляясь клинически, и не требуют коррекции терапии [82, 100]. Осложненные варианты поражения плевры, такие как эмпиема плевры, пневмоторакс, бронхоплевральные фистулы и др., встречаются крайне редко [82, 164].

Роль базисных противовоспалительных препаратов, используемых при лечении РА, в развитии поражения легких обсуждается во многих работах [10, 42, 176, 214]. Помимо медикаментозной иммуносупрессии, предрасполагающей к инфекционным осложнениям со стороны дыхательной системы, почти для всех препаратов описаны случаи возникновения лекарственно-индуцированного поражения легких: для метотрексата [182, 251], сульфасалазина [238], лефлунамида [146, 157], а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [191, 193, 224], хотя их роль не до конца изучена. Особенно актуальна данная проблема для метотрексата как для наиболее часто назначаемого препарата, который согласно последним федеральным рекомендациям остается «золотым стандартом» при лечении РА, а также рекомендован в дополнение к терапии ГИБП [45]. При этом именно у метотрексата частота развития индуцированного ИПЛ самая высокая – до 7% [42, 214].

Проявления лекарственной пульмонотоксичности на МСКТ неотличимы от поражения легких в рамках самого РА, что крайне осложняет тактику ведения таких больных, особенно если базисным препаратом является метотрексат [42, 108]. Зачастую гипердиагностика пульмонотоксичности метотрексата приводит к

ошибочной отмене эффективного препарата. В связи с этим в последние годы накопились работы, в которых акцентируется внимание на том, что риск развития метотрексат-ассоциированного ИПЛ легких у больных РА преувеличен [107, 108]. Так, результаты метаанализа Conway R. et al. показали, что риск возникновения ассоциированного ИПЛ при лечении метотрексатом был выше, чем у остальных препаратов, но он оказался ниже, чем ранее предполагалось [108], а риск смерти от легочных осложнений не различался в разных по препарату подгруппах. Таким образом, роль базисной терапии в возникновении и развитии поражения легких при РА до конца не определена.

### 1.3. Особенности патогенеза поражения легких при ревматоидном артрите

Патогенез поражения легких у больных РА до сих пор остается дискуссионным и практически не изучен. Как было отмечено в предыдущем разделе, большинство современных исследований поражения легких при данном заболевании сосредоточены вокруг РА-ассоциированного интерстициального поражения легких (ИПЛ). Патогенез его отдельно не изучался, поскольку предполагается, что он сходный у всех ИПЛ, ассоциированных с заболеваниями соединительной ткани, и некоторые основы современных представлений о нем кратко изложены в ряде работ [87, 98, 166].

Все авторы сходятся в одном: в развитии ИПЛ значимыми являются аутоиммунные механизмы [87, 98, 166, 254]. В отношении пусковых факторов и зоны первичного повреждения есть 2 основные точки зрения. Согласно первой, инициация процесса происходит при повреждающем воздействии триггерных внешних факторов (курение, поллютанты, респираторная инфекция) на альвеолярный эпителий [87, 254]. В ходе развивающегося иммунного ответа происходит активация иммунокомпетентных клеток легочного интерстиция (макрофагов, Т-лимфоцитов) с выработкой ими провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-6, ИЛ-8 и др.), что приводит к повышению адгезионных свойств эндотелия легочных



капилляров, миграции в очаг воспаления Т- и В-лимфоцитов. Сниженная функция альвеолоцитов II типа, ведущая к замедлению эпителизации, и активация фибробластов под действием цитокинов запускает их пролиферацию и ремоделирование межклеточного матрикса, что, в конечном итоге, ведет к интерстициальному фиброзу легких.

Согласно альтернативной («сосудистой») точке зрения на механизм развития ИПЛ у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, изложенной Castelino F.V. et al. [98], инициация процесса происходит в сосудах микроциркуляторного русла. В них развивается иммуннокомплексное повреждение клеток эндотелия, а затем альвеолоцитов, что ведет к активации коагуляционного каскада с высвобождением ряда биологически активных веществ, среди которых фактор роста соединительной ткани CTGF, инсулиноподобный фактор роста IGF-1, трансформирующий фактор роста TGF- $\beta$ , эндотелин-1 и др. Указанные биологически активные вещества, в свою очередь, активируют фибробласты и запускают процесс фиброобразования.

Изложенные выше гипотезы патогенеза ИПЛ являются теоретическими, и не исключено, что ИПЛ при разных аутоиммунных заболеваниях могут развиваться при участии одного из представленных механизмов. Работы, посвященные патогенезу РА-ассоциированного ИПЛ, крайне немногочисленны. Исследование биоптатов легких у больных РА показало наличие лимфоцитарной инфильтрации преимущественно Т-клетками с фенотипом CD4+, а также В-клетками и плазмочитами, более выраженную у АЦЦП-позитивных пациентов [204]. При этом Бестаевым Д.В. и соавт. путем исследования цитокинового профиля больных РА в зависимости от наличия ИПЛ также было выявлено преобладание гуморального иммунного ответа с участием Т-хелперов 2 типа, при котором авторы наблюдали повышение в сыворотке больных РА-ассоциированным ИПЛ таких цитокинов, как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН $\gamma$  [17].

Многообразие вариантов патологии дыхательной системы при РА и причин ее развития (собственно РА, токсическое действие базисных препаратов,

инфекционные осложнения и др.) предполагает различие их механизмов. Это отчасти было подтверждено исследованиями полиморфизма генов HLA (Human leukocyte antigens) у больных РА с различными вариантами поражения легких, которые показали, что пациенты с ИПЛ и пациенты с вовлечением дыхательных путей имеют разные подтипы HLA, что предполагает различный патогенез этих проявлений [132, 175, 183]. По результатам указанных исследований ИПЛ в большей степени ассоциирована с HLA-DR2, в то время как HLA-DQB1 наблюдается у пациентов с поражением дыхательных путей.

Исследования по патогенезу поражения бронхиального дерева у больных РА практически отсутствуют [89, 109]. Считается, что процесс инициируется при повреждении эпителия бронхов внешними (факторы окружающей среды) или внутренними (повреждение микроциркуляторных сосудов иммунными комплексами) факторами. Возникает инфильтрация перибронхиальной ткани мононуклеарами, а затем нарушение эпителизации и активация пролиферации фибробластов и ремоделирование внеклеточного матрикса. Образующаяся фиброзная ткань вызывает деформацию слизистой оболочки бронхов и подслизистой основы, формируются деформирующий бронхит, бронхоэктазы, облитерация мелких бронхов [89].

В последние годы многие исследователи придают особое значение серологическому профилю больного РА в развитии поражения легких, на роли которого необходимо остановиться более подробно.

### 1.3.1. Влияние серологического профиля на развитие воспаления при поражении легких у больных ревматоидным артритом

Вскоре после разработки способа определения РФ в сыворотке больных с суставным синдромом была установлена его роль не только как диагностического маркера РА [83], но и как предиктора агрессивного течения артрита с более частым вовлечением внутренних органов [92, 127]. В современной ревматологической практике появились антитела к циклическому

цитруллинированному пептиду (АЦЦП), более новый маркер РА, и серологический профиль пациента теперь определяется по позитивности в отношении РФ и АЦЦП. Последний маркер является более чувствительным и высокоспецифичным, не подвергается конверсии в течение заболевания и может обнаруживаться уже на доклинической стадии болезни [2].

При изучении факторов риска возникновения поражения легких у больных РА было установлено, что вовлечение дыхательной системы коррелирует в большей степени с активностью заболевания и позитивностью по РФ и АЦЦП, нежели с другими факторами [138, 177, 194]. Мнения ученых касательно РФ разнятся: в то время как в ряде работ роль РФ в развитии поражения легких оспаривается [253], в нескольких крупных исследованиях эта связь доказана [15, 79, 142]. Так, по результатам проспективного наблюдения за 2331 пациентом с ранним РА, проведенного Ajeganova S. et al., была установлена связь между высоким РФ и риском смерти от респираторных осложнений [79].

В отношении предикторной роли АЦЦП в поражении дыхательной системы у больных РА исследователи единогласны: АЦЦП являются не только предиктором более агрессивного течения суставного синдрома в рамках РА [35], но и немаловажным фактором развития внесуставных проявлений, в т.ч. поражения легких. Ассоциация высокого титра АЦЦП с большой частотой и тяжестью поражения легких была продемонстрирована по результатам многих исследований [155, 253]. Так, по данным проведенного Zhu J. et al. метаанализа [256], включавшего 243 случая РА-ассоциированного ИПЛ и 1442 больных РА, АЦЦП-позитивные пациенты с РА имели более высокий риск развития интерстициального легочного фиброза – самого неблагоприятного последствия РА.

Более детальное изучение роли АЦЦП в поражении дыхательной системы у больных РА показало интересные результаты. Ytterberg A.J. et al. при исследовании биоптатов легкого и синовиальной оболочки суставов у пациентов с РА обнаружили в обоих образцах цитруллинированные пептиды [254]. Данный факт говорит о том, что цитруллинирование белков в рамках воспалительного

процесса у больных РА происходит как в суставах, так и в легких. Это также подтверждается тем, что у АЦЦП-положительных пациентов отмечено появление антител АЦЦП в бронхоальвеолярном лаваже [205].

Также интересны результаты исследования группы авторов Demouelle M.K. et al., которые обнаружили, что у части родственников больных РА имеется повышение титра АЦЦП. При этом у АЦЦП-положительных родственников были найдены изменения в легких, которые затрагивали преимущественно бронхиальное дерево и были идентичны тем, что обнаруживались у больных с ранним РА [117]. Важно отметить, что у части родственников после обследования манифестировал РА. Группа авторов Willis V.C. et al. также обследовали родственников больных РА и обнаружили у них в мокроте АЦЦП [116, 246]. Результаты данных исследований предполагают, что развитие поражения легких начинается еще до дебюта РА, причем немаловажным фактором в этом процессе опять же являются антитела к цитруллинированным пептидам [117].

Группа исследователей Fischer A. et al. среди пациентов с признаками интерстициального поражения и поражения дыхательных путей по результатам МСКТ выявили больных, положительных по АЦЦП, но не имеющих признаков РА [129]. При этом у части из них развился суставной синдром в течение 15 месяцев наблюдения. Все представленные выше факты не только позволяют предположить непосредственную вовлеченность АЦЦП в патогенез поражения легких у больных РА, но и являются свидетельством тесной взаимосвязи между вовлечением легких и аутоиммунитетом при РА в целом.

На основании накопленных данных была выдвинута новая гипотеза развития аутоиммунитета у АЦЦП-положительных больных РА – гипотеза экстраартикулярного развития РА. Согласно этой концепции, на первом этапе в результате воздействия неблагоприятных экзогенных факторов (курение, респираторная инфекция) у лиц с генетической предрасположенностью (полиморфизм генов HLA), происходит первичное цитруллинирование с помощью фермента пептидиларгинин-дезаминазы (ПАД) бактериальных пептидов и, вследствие молекулярной мимикрии, пептидов легочной ткани. В

дальнейшем развивается иммунный ответ на модифицированные цитруллинированные антигены, и накапливаются антитела к цитруллинированным пептидам (цитруллинированному виментину, фибриногену и др.). На втором этапе, когда вследствие действия триггерных факторов, в т.ч. травмы, цитруллинирование происходит уже в синовиальной оболочке сустава (коллагена, фибриногена, виментина, енолазы), уже накопленные антитела атакуют суставы, вызывая манифестацию артрита непосредственно [101, 156, 189, 195].

Вышеизложенная гипотеза объясняет появление АЦЦП в доклиническую стадию РА, а также случаи манифестации легочного поражения, ассоциированного с РА, до дебюта самого артрита. Кроме того, так как по установленным ранее результатам известно, что курение является важным фактором риска как поражения легких, так и развития РА в целом [25], то данная теория экстраартикулярного развития аутоиммунитета при РА позволяет связать возникновение суставного поражения с курением посредством первичного цитруллинирования и генерации АЦЦП в легком.

В отношении роли респираторной инфекции в этом процессе весьма показательны результаты исследования микробиоты легких, проведенного Scher J.U. et al. [211]. Как оказалось, у больных РА независимо от наличия поражения легких имеется дисбиоз дистальных бронхов, проявляющийся снижением количества бактерий семейств *Paraprevotellaceae*, *Chryseobacterium* и *Burkholderia*, а также актиномицетов и спирохет, по сравнению со здоровыми лицами. Наличие дисбиоза дистальных бронхов, по мнению исследователей, может привести к запуску цитруллинирования легочных пептидов у больных РА, в т.ч. в доклинической стадии заболевания.

В поддержку идеи «легочного» происхождения аутоиммунитета при РА также выступают данные исследования Quirke A. et al., которые выявили, что у пациентов с бронхоэктатической болезнью без РА уровень цитруллинированного фибриногена и виментина оказался выше, чем в контрольной группе [200]. Появление цитруллинированных пептидов при инфекционном воспалении в

респираторном тракте, по мнению авторов, является пусковым механизмом для активации продукции АЦЦП, что в дальнейшем приводит к инициации РА.

Исследование уровней РФ и АЦЦП у пациентов с ХОБЛ в сравнении с больными РА показало, что у больных ХОБЛ АЦЦП не обнаруживаются, в то время как у курящих пациентов с РА уровень АЦЦП значимо выше, чем у некурящих [252]. Из этого следует, что помимо курения, т.е. влияния экзогенных факторов, немаловажным фактором в запуске цитруллинирования пептидов выступает генетическая предрасположенность, и данный процесс инициируется в результате взаимодействия генотипа и внешней среды.

Недостатком рассмотренной теории экстраартикулярного происхождения аутоиммунитета при РА с участием легких является то, что она не может объяснить случаи возникновения поражения дыхательной системы у АЦЦП-негативных пациентов. Не исключено, что у больных РА с различным серологическим профилем патогенез легочного поражения различен, но исследований в этом направлении пока не проводилось.

### 1.3.2. Сосудистые нарушения в патогенезе поражения легких при ревматоидном артрите

Согласно современным представлениям, РА сопровождается нарушениями кровообращения в различных органах вследствие развития ревматоидного васкулита и/или атеросклеротического поражения сосудов [208, 225]. Было показано, что для больных РА характерна вегетативная дисрегуляция кровообращения с преобладанием симпатикотонии [8, 38]. Также у них были обнаружены структурные изменения сосудов, проявляющиеся снижением эластических свойств и увеличением жесткости сосудистой стенки [43, 51, 54, 248]. Помимо этого, Мясоедовой Е.Е. и соавт. было показано, что при РА наблюдаются повышение вязкости крови и признаки эндотелиальной дисфункции, проявляющейся нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации, которые коррелируют с увеличением активности заболевания [44].

Большинство авторов считает, что эндотелиальная дисфункция является одним из главных патогенетических факторов развития атеросклероза при РА и повышения сердечно-сосудистого риска у данной категории больных [70]. Причем выраженность эндотелиальной дисфункции у больных РА превосходит таковую по ряду показателей при ишемической болезни сердца [24], а кардиоваскулярный риск у больных РА сопоставим с риском у пациентов с сахарным диабетом [219].

Важно отметить, что эндотелиальная дисфункция и сосудистые нарушения более выражены у РФ и/или АЦЦП-позитивных пациентов, особенно в сочетании с высокой активностью заболевания [30, 33, 34, 52, 248]. Связь выраженности дисфункции эндотелия с активностью РА была также отмечена Galarraga B. et al., а снижение клинико-лабораторных показателей воспаления в случае успешной противоревматической терапии сопровождалось улучшением периферического кровообращения [133].

Однако, связь между активностью РА и сосудистыми нарушениями, как оказалось, не является односторонней. Так, Андриенко А.В. и соавт. обнаружили положительный эффект коррекции перфузионных нарушений с помощью пентоксифиллина на клинико-лабораторные показатели активности РА и гемодинамику в кистях, исследованную с использованием доплеровской флуометрии [21, 22], в связи с чем авторами было предложено включение пентоксифиллина в комплексную терапию больных РА [7].

Что касается ассоциации между сосудистыми нарушениями и внесуставными поражениями при РА, то данная связь до настоящего времени учеными не рассматривалась. В последние годы в отечественной и зарубежной литературе появились единичные работы, в которых утверждается, что сосудистые нарушения при РА могут быть причиной развития системных проявлений заболевания [62, 112]. Теоретически связь между внесуставными проявлениями РА и перфузионными нарушениями можно объяснить исходя из патогенеза самого РА [169, 197]. На одном из этапов данного заболевания происходит срыв иммунологической толерантности и генерация аутоантител, в

частности РФ, антител к цитруллинированным пептидам и других аутоантител. Они, в свою очередь, могут образовывать иммунные комплексы, депозиты которых в сосудах любого органа могут вызвать воспаление по механизму гиперчувствительности немедленного типа III по классификации Gell P.G.H. и Coombs R.R.A. [135]. В отношении дыхательной системы это соответствует рассмотренной ранее «сосудистой» гипотезе Castelino F.V. et al. поражения легких [98].

К настоящему моменту связь сосудистых нарушений с поражением респираторной системы у больных РА практически не изучалась. Вместе с тем, результаты прижизненного исследования легочного кровотока с помощью перфузионной сцинтиграфии у пациентов с ИПЛ, ассоциированным с болезнями соединительной ткани, показали, что ИПЛ сопровождается сосудистыми нарушениями, коррелирующими с выраженностью структурных изменений в легких, определяемых по МСКТ [162]. Однако, данная работа не была продолжена, несмотря на полученные результаты.

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют, что у пациентов с РА имеются сосудистые нарушения, а их роль в развитии поражения дыхательной системы нуждается в изучении.

#### 1.4. Современные методы оценки поражения легких при ревматоидном артрите

Опыт ведения больных РА с поражением легких показывает, что своевременная адекватная терапия указанного системного проявления позволяет добиться хорошего клинического эффекта, несмотря на неблагоприятную прогностическую значимость большинства вариантов легочного поражения [74]. При этом в клинической практике большее значение при диагностике поражения дыхательной системы у больных РА имеют инструментальные методы, а не анамнез и физикальные данные. Известно, что у больных РА возникновение пульмонологических жалоб может быть отсроченным в связи с ограничением физической нагрузки вследствие поражения суставов, а появление признаков



поражения дыхательной системы наблюдается, как правило, уже на поздних стадиях процесса [137]. Кроме того, симптомы поражения легких крайне неспецифичны, поэтому их наличие зачастую не позволяет заподозрить вовлечение дыхательной системы в патологический процесс, особенно у больных РА с мультиморбидной патологией [78, 111].

В связи с вышеизложенными фактами, совершенствование методов и алгоритмов диагностики вовлечения дыхательной системы при РА является приоритетным направлением. В современной клинической практике оценка состояния легких проводится, в основном, с помощью инструментальных рентгенорадиологических и функциональных методов, а сывороточные методики пока только разрабатываются.

#### 1.4.1. Инструментальные методы диагностики поражения легких при ревматоидном артрите

Традиционным методом рутинного обследования больных РА на предмет поражения легких является рентгенография [153, 206]. Она не теряет своего значения и в настоящее время используется в качестве скринингового метода диагностики вторичных вариантов поражения легких вследствие инфекционных осложнений базисной терапии, в т.ч. ГИБП: пневмоний, туберкулеза и т.п. Хотя совершенствование рентгеновской аппаратуры и внедрение цифровой методики существенно снизило лучевую нагрузку и повысило чувствительность данного метода, но существенным недостатком метода является то, что его использование не позволяет выявить интерстициальные изменения в легких на ранней стадии, а именно они относятся к самым неблагоприятным вариантам легочного поражения [39].

Поскольку рентгенография легких выявляет РА-ассоциированное ИПЛ на стадии клинической манифестации, когда уже имеется распространенный интерстициальный процесс – «матовое стекло», легочный фиброз, то уже в 90-х годах прошлого века было высказано предположение о вероятном наличии

бессимптомного субклинического периода в развитии ИПЛ [13]. Появление убеждений в том, что рентгенография не подходит на роль скринингового метода для выявления РА-ассоциированного поражения легких, активировало поиск альтернативных методов диагностики. Было предложено исследовать у больных РА клеточный состав жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), а при увеличении в ней содержания нейтрофилов и лимфоцитов, появлении эозинофилов можно было заподозрить субклиническую ИПЛ [91]. Однако, данный метод не получил широкого распространения и в настоящее время используется чаще в научно-исследовательских целях, а в клинической практике имеет дополнительное значение в проведении дифференциального диагноза [91, 136].

Появление мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) стало существенным прогрессом в диагностике РА-ассоциированного поражения легких [203, 220]. Благодаря сочетанию относительно высокой чувствительности (до 50-70%) и высокой специфичности (более 90%) [84], он до сих пор остается «золотым стандартом» в диагностике патологии легких у больных РА [257]. Многими авторами утверждается необходимость активного использования данного метода при подозрении на РА-ассоциированную ИПЛ ввиду малосимптомности легочного поражения [5, 64, 77]. Так, Мазуров В.И. и соавт. указывают, что непроведение скрининга безопасности при назначении ГИБП, включающего МСКТ легких, является ошибкой в тактике ведения больных РА [41]. Поскольку различные варианты поражения легких имеют характерные МСКТ-признаки, использование данного метода существенно ограничило показания для выполнения биопсии легкого у больных РА, которая теперь рекомендуется лишь в диагностически неясных случаях [159].

Недостатком МСКТ является ее высокая лучевая нагрузка и высокая стоимость, которая затрудняет использование данного метода с целью скрининга у больных РА. В качестве альтернативы для скрининга РА-ассоциированного ИПЛ было предложено использовать радионуклидные методики, в частности ингаляционную сцинтиграфию с меченым радиоактивным технецием-99m

препаратом [140]. По мнению исследователей, нарушение целостности альвеолярного эпителия при ИПЛ сопровождается увеличением проницаемости аэрогематического барьера, которое как раз можно зафиксировать с помощью данной методики [184]. Однако, ингаляционная сцинтиграфия продемонстрировала плохую чувствительность в сравнении с МСКТ, из-за чего данный метод не приобрел клиническое значение [140, 184].

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД), включающее спирометрию и бодиплетизмографию, играют большую роль в мониторинговании, чем в постановке диагноза РА-ассоциированного поражения легких [91]. В сравнении с МСКТ, ФВД обладает большей чувствительностью, однако, выявленные функциональные нарушения рестриктивного и/или обструктивного характера неспецифичны и могут быть симптомом различных вариантов поражения дыхательной системы, порой даже не связанных с РА [110]. Важно отметить, что некоторые исследователи выступают в поддержку ФВД как скринингового исследования при РА-ассоциированном поражении легких, поскольку этот метод обладает высокой чувствительностью, неинвазивный и не является лучевым [31, 73].

Снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) у больных РА связано, как правило, с развитием альвеолита или васкулита [39]. К сожалению, этот показатель уменьшается ниже нормальных значений уже при манифестации поражения легких, а у пациентов с субклиническим заболеванием находится в пределах референтных значений [16]. В то же время, по результатам многих исследований именно снижение ДСЛ признано предиктором плохого прогноза при поражении легких, ассоциированном с РА [160, 201, 202].

Подозрение на развитие легочного васкулита или тромбоэмболических осложнений в рамках РА может возникнуть при наличии на МСКТ косвенных признаков легочной гипертензии: расширение ствола легочной артерии, усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента [82, 187]. Данной ситуации требует проведения дополнительных исследований, позволяющих визуализировать сосуды легких. Сосудистые нарушения можно обнаружить с

помощью МСКТ-ангиографии, либо при совмещенной с МСКТ однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (МСКТ/ОФЭКТ). Во втором методе используется радионуклидный контраст, поэтому он является более предпочтительным у больных, имеющих аллергию на йод [4]. Также большое значение имеет эхокардиографическое исследование с определением давления в легочной артерии, которое позволяет заподозрить субклинический легочный васкулит [213].

В последнее десятилетие предложена новая методика для выявления субклинической РА-ассоциированной ИПЛ – сонография легких [172, 173]. Преимуществом данного метода является его достаточная чувствительность, неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки, а также возможность использования в качестве портативного устройства [106]. Однако, он может выявить только косвенные признаки ИПЛ по появлению вертикальных артефактов, названных В-линиями, и нарушению непрерывности поверхности плевры, и не дает представления о состоянии бронхиального дерева.

Несмотря на широкий арсенал современных методов оценки состояния легких, диагностика поражения дыхательной системы при РА остается проблемой в ревматологической практике, поскольку почти все варианты поражения легких у больных РА характеризуются длительным бессимптомным периодом. Обследование больных РА без клинических симптомов вовлечения дыхательной системы с помощью высокочувствительных диагностических методов на предмет поражения легких показало, что очень часто пациенты имеют субклиническую форму заболевания, в том числе интерстициальные проявления [81, 123]. Поэтому в диагностике поражения легких при РА важным аспектом является разработка рационального алгоритма, включающего известные методы обследования дыхательной системы, направленного на раннее выявление данной патологии.

Большинство алгоритмов диагностики вовлечения дыхательной системы, предложенных разными авторами, базируются на оценке жалоб пациента и объективного статуса [159, 164]. Saravanan V. et al. проанализировали многолетний опыт изучения данной проблемы, пришли к выводу, что частое

отсутствие респираторных симптомов у больных РА на ранних стадиях поражения легких требует более активной диагностической тактики. Авторами был предложен алгоритм диагностики и мониторинга поражения легких на фоне приема базисной терапии, в котором в качестве скринингового метода было рекомендовано выполнение ФВД всем больным РА вне зависимости от наличия респираторных жалоб и клинической манифестации поражения легких [209, 210]. К сожалению, данный алгоритм не вошел в широкую клиническую практику, а вопрос раннего выявления РА-ассоциированного поражения респираторной системы к настоящему времени не решен.

#### 1.4.2. Потенциальные сывороточные маркеры поражения легких и сосудов при ревматоидном артрите

Несмотря на активный поиск потенциальных сывороточных маркеров поражения легких при РА в последние годы, таковых до сих пор не найдено [123]. Причем данная ситуация характерна не только для РА-ассоциированного поражения легких, но и для других интерстициальных заболеваний легких, в частности идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) [115, 198]. Многие сывороточные маркеры, такие как гликопротеин Krebs von den Lungen 6 (KL-6), сурфактантные протеины А и D (SP-A, SP-D), матриксные металлопротеиназы 1 и 7 (MMP-1, MMP-7) и другие, которые исследовались при ИЛФ, были впоследствии изучены при РА [102, 224, 245]. Как было установлено в случае ИЛФ, ни один из названных маркеров не претендовал на роль диагностического маркера поражения легких, коррелируя в большей степени с активностью легочного поражения и тяжестью прогноза [93]. Однако отдельные маркеры являются перспективными в этом направлении, поскольку могут свидетельствовать о самых ранних нарушениях легких, в частности, сурфактантный протеин D, белок клеток Клара CC16 и синдекан-1.

Сурфактантный протеин D (SP-D) является одним из гликопротеинов сурфактанта, секретируемых в большей степени альвеолоцитами II типа, в

меньшей – бронхиолярным эпителием, клетками Клара и внелегочными источниками [113, 114]. Биологическое значение данного протеина многопланово: он принимает участие в ряде процессов, происходящих на уровне альвеол, включая связывание бактериальных поверхностных антигенов, действует как опсонин и хемоаттрактант при воспалении и развитии иммунного ответа. Продукция SP-D повышается в ответ на острое повреждение легочной ткани различной этиологии (инфекционное, токсическое, аутоиммунное и др.). Известно, что выраженность воспаления в легких при респираторной вирусной инфекции у SP-D-дефицитных мышей была гораздо выше, чем у контрольных мышей [114]. По всей видимости, SP-D принимает участие в ограничении воспалительного процесса в легких.

Поскольку одним из внелегочных источников продукции SP-D является синовиальная оболочка суставов, в первых исследованиях SP-D у больных РА авторы связывали снижение его уровня с уменьшением его синовиальной фракции, а легкие при этом не обследовались [103, 104, 152]. Как было показано Christensen A.F. et al., при РА имеется значимое снижение сывороточного уровня SP-D в сравнении с группой контроля уже в дебюте заболевания, а по результатам четырехлетнего проспективного наблюдения была обнаружена нормализация уровня SP-D на фоне лечения [104]. Чуть позже связь между уровнем SP-D и развитием ИПЛ в рамках РА была предположена в исследовании Doyle T.J. et al. [124]. В настоящее время связь SP-D с различными вариантами поражения легких у больных РА подробно не изучена, в то время как предполагается его потенциальное значение как сывороточного маркера поражения легких [123].

Протеин CC16 (он же CC10, утероглобин) секретируется бронхиолярными экзокриноцитами (клетками Клара) в терминальных бронхиолах [95, 96, 217]. Биологическая роль клеток Клара и их основного секретируемого протеина CC16 заключается в защите респираторного тракта от действия пульмонотоксичных агентов и связанного с ними воспаления и оксидативного стресса [95, 96, 217]. Предполагается также, что клетки Клара являются резидентными стволовыми клетками бронхиального эпителия [26].

Повышение уровня СС16 возникает, как правило, при остром повреждении легочного эпителия, когда увеличивается «утечка» протеина в кровеносное русло [96]. Этому утверждению соответствуют данные, полученные в исследовании Krakowiak A. et al., в котором при оценке уровня СС16 в крови у пострадавших в результате ингаляции дыма при пожаре было обнаружено, что в день госпитализации содержание СС16 значимо выше, чем в контрольной группе, и уровень его снижается в динамике после острого воздействия [163]. Подобные данные получены при изучении влияния токсических испарений при укладке асфальта на продукцию СС16 [239]. Также в исследовании Боркиной А.Н. и соавт. в ходе острого эксперимента на крысах было установлено, что после вдыхания сероводородсодержащей смеси число клеток Клара увеличивается, и их секреторная активность нарастает, что, по мнению авторов, является защитным механизмом в ответ на острое повреждение легочного эпителия [20, 55]. Острая дыхательная недостаточность, по результатам Doyle I.R. et al., также сопровождается повышением СС16 [122]. В то же время, по мнению Пруткиной Е.В. и соавт., резкое уменьшение секреции протеина клеток Клара при острой легочной патологии является предиктором жизнеугрожающих легочных осложнений вследствие нарастания повреждения [57, 58].

При хроническом легочном повреждении, в частности при табакокурении, наблюдается дисфункция клеток Клара, сопровождающаяся снижением продукции СС16, в связи с чем уровень его в крови понижается [96]. Это также было установлено в исследовании Боркиной А.Н. и соавт., которые показали, что с увеличением стажа курения у пациентов уменьшается количество клеток Клара в терминальных и респираторных бронхиолах, а также появляются признаки дистрофии в них (вакуолизация цитоплазмы, уменьшение числа митохондрий и др.) в сочетании со снижением секреторной активности [20, 55].

По данным литературы, недостаточная секреция СС16 имеет определенную патогенетическую роль в воспалении дыхательных путей и развитии бронхообструкции за счет уменьшения его противовоспалительного эффекта (ингибирование интерферона- $\gamma$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-1 $\beta$ ,

нейтрофильной эластазы и других провоспалительных факторов) [95, 96, 217]. По мнению Johansson S. et al., иммуномодулирующее действие протеина клеток Клара во многом определяется его способностью тормозить дифференцировку Т-хелперов 2-го типа, что важно в патогенезе бронхиальной астмы [151]. Таким образом, уровень CC16 снижается при хроническом воспалении дыхательных путей, имеющем место при бронхиальной астме и ХОБЛ [94, 165, 188], а генетический полиморфизм CC16 может быть причиной бронхиальной гиперреактивности [212].

Синдекан-1 (он же CD138, SDC-1) относится к гепаран-сульфатным протеогликанам гликокаликса из семейства синдеканов, преимущественно экспрессируется на эндотелиальных клетках [139, 222, 228]. SDC-1 выступает в роли адгезионной молекулы и, являясь корецептором, участвует в модуляции активности ростовых факторов, а также в процессах, затрагивающих морфогенез, репарацию тканей, рекрутирование лейкоцитов, опухолевый рост и ангиогенез [139].

Структура поверхностного домена SDC-1 (эктодомена) позволяет ему связываться с рядом хемокинов и других молекул. Вызванное протеазами удаление комплексов эктодомен-хемокин, называемое в англоязычной литературе «shedding», приводит к переходу связанного с хемокином эктодомена в растворимый комплекс, который является хемоаттрактантом для лейкоцитов [139, 222]. SDC-1 также участвует в ограничении развития воспаления, поскольку за счет удаления комплексов эктодомен-хемокин происходит ликвидация хемокинового градиента [228]. Кроме того, он влияет на ремоделирование межклеточного матрикса и развитие фиброза, ангиогенез и другие процессы. [139, 171, 228].

Удаление SDC-1 с поверхности эндотелиальных клеток и с поверхности легочного эпителия приводит к разным последствиям. Считается, что «shedding» SDC-1 с альвеолярного эпителия вызывает привлечение лейкоцитов и усиливает их трансэпителиальную миграцию, что приводит к вторичному повреждению легочного эпителия, запуску процесса фиброобразования и замедлению



эпителизации поврежденного участка [228]. Так, в исследовании Kliment C.R. et al. было установлено, что у мышей, имеющих генетический дефект синтеза супероксид-дисмутазы – фермента, предотвращающего «shedding» синдекана-1 – под воздействием фиброгенных веществ (ингаляции асбеста/блеомицина) развивался легочный фиброз [161]. При этом, уровень SDC-1 в бронхоальвеолярном лаваже у опытных мышей оказался выше, чем у контрольных. В том же исследовании было установлено, что содержание SDC-1 в биоптатах легких пациентов с ИЛФ выше, чем в биоптатах пациентов без ИЛФ.

За последние годы накопились работы, посвященные SDC-1 как маркеру эндотелиального повреждения, а также его роли в регуляции сосудистого тонуса [130, 171, 229]. Как показано Florian J.A. et al., протеазное разрушение протеогликанового слоя эндотелия приводит к дефициту продукции им оксида азота в ответ на увеличение напряжения сдвига [130]. На основании этого предположено, что протеогликаны эндотелия, в т.ч. SDC-1, играют роль механосенсора, реагирующего на изменение напряжение сдвига, а разрушение протеогликанового гликокаликса приводит к эндотелиальной дисфункции. Повышение уровня SDC-1 в крови считается признаком эндотелиальной дисфункции и обнаруживается при ряде заболеваний, сопровождающихся нарушением работы эндотелия, в частности при атеросклерозе [242], у диализных больных [241] и др.

Большинство исследований SDC-1 проводится у онкологических больных, поскольку SDC-1 оказывает влияние на процессы опухолевой инвазии, метастазирование и неоангиогенез в опухолях [28, 222, 228]. Но, по последним данным, синдекан-1 играет определенную роль при хронических воспалительных заболеваниях кишечника, таких как болезнь Крона и язвенный колит [99, 250] и системной склеродермии [249], являясь маркером активности заболевания. Как показано Wu C.Y. et al., уровень синдекана-1 при системной склеродермии коррелирует в том числе со снижением диффузионной способности легких [249], что открывает перспективы изучения SDC-1 как маркера сосудистых нарушений в рамках поражения легких при РА и другой аутоиммунной патологии.

Таким образом, SP-D, CC16 и SDC-1 являются малоизученными, но потенциально перспективными факторами в вовлечении респираторной системы при РА и требуют прицельного исследования для углубления понимания патогенеза повреждения легких при РА.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническое обследование пациентов

Обследование пациентов проводилось в дизайне поперечного срезового исследования. В обследовании приняли участие 106 больных РА, подписавших информированное согласие. Обследование и лечение пациентов 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 [80, 83]. При включении пациента в исследование не учитывались следующие факторы: давность заболевания, фаза активности, применение базисной терапии, статус курения, наличие/отсутствие предшествующего анамнеза поражения легких, ассоциированного с РА.

Критериями невключения больного РА в исследование являлись:

- наличие сопутствующей пульмонологической патологии (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез легких и др.);
- клинически значимая коморбидная патология (гипертоническая болезнь III стадии, хроническая сердечная недостаточность II-III стадии, декомпенсированный сахарный диабет, терминальная почечная недостаточность и другие заболевания, приводящие к утяжелению соматического статуса пациента);
- наличие в анамнезе профессионального контакта с пульмونتоксичными веществами;
- другие заболевания, которые могут повлиять на состояние дыхательной системы.

При развитии у пациента с РА в период наблюдения признаков заболевания, входящего в критерии невключения, больной также исключался из исследования.

Обследование каждого пациента с РА начиналось с опроса, в ходе которого фиксировались наличие жалоб со стороны дыхательной системы (боль в грудной клетке при дыхании, одышка, кашель, отхождение мокроты, свистящее дыхание, приступы удушья и кровохарканье) и анамнез легочных проявлений РА, если таковые имелись. Выраженность у больного одышки определялась при помощи валидированного опросника Британского медицинского совета mMRC (modified Medical Research Council) [170]. Также уточнялись наличие жалоб со стороны опорно-двигательной системы (наличие болей, припухлости, покраснения суставов, утренней скованности и ее длительности, болей в мышцах и сухожилиях), анамнез суставного синдрома, включая наличие системных проявлений заболевания, а также применяемую ранее базисную терапию РА как по результатам опроса, так и анализа имеющейся у пациента медицинской документации.

Всем больным проводился опрос по другим системам и органам (сердечно-сосудистая, пищеварительная, мочевыделительная, гинекологический анамнез у женщин), собирались сведения о перенесенных заболеваниях, наследственный анамнез. У пациентов уточнялись статус курения: стаж курения, количество выкуриваемых в день сигарет и рассчитывался индекс курящего человека (ИКЧ, равный количеству сигарет в день, умноженному на длительность курения в годах и разделенному на 20).

После сбора жалоб и анамнеза пациентам проводились физикальное обследование органов дыхания, включающее перкуссию и аускультацию легких, а также осмотр и пальпация суставов. С помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) больному предлагалось оценить выраженность у себя боли в суставах (ВАШ боли) и состояние здоровья (ВАШ ОСЗ). Для этого пациента просили отметить на неградуированной горизонтальной линии длиной 100 мм точку, которая соответствует степени выраженности боли / состоянию его здоровья (активности заболевания в целом). Отметка 0 мм на шкале обозначала отсутствие боли в суставах/позитивную оценку состояния здоровья, а отметка 100 мм – максимальная выраженность боли в суставах/негативную оценку состояния

здоровья. Число болезненных и число припухших суставов, данные ВАШ и текущий уровень скорости оседания эритроцитов (СОЭ) использовались впоследствии для подсчета индекса активности заболевания Disease activity score (DAS28) [199]. Расчет и трактовка активности заболевания по DAS28 проводилась с помощью официального приложения ревматологического общества ACR в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению РА [66, 121].

Для оценки качества жизни и степени ограничения физической активности, развившейся вследствие РА, больным проводилось анкетирование по валидированной версии опросника Health Assessment Questionnaire (HAQ) с расчетом индекса Disability Index (DI), который принимал значения от 0 до 3 в зависимости от выраженности функциональных ограничений [3, 131].

В рамках обследования в клинике госпитальной терапии пациентам проводилось иммунологическое исследование крови на ревматоидный фактор (РФ) и уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Анализировались также лабораторные показатели воспаления (скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ), проводилось рентгенологическое исследование суставов кистей для определения стадии суставного поражения по Штейнбрökerу [221].

Демографические и клинические данные обследованной группы пациентов с РА отражены в Таблице 3. В целом, большую часть больных составили женщины (88%) среднего возраста, преимущественно некурящие (59%), обследованные в первые 10 лет от момента возникновения заболевания. Большинство больных оказались серопозитивными по РФ и АЦЦП (78% и 73% соответственно).

У большинства обследованных больных РА наблюдалась умеренная активность суставного синдрома, что выражалось соответствующим значением индекса активности DAS28 (Рисунок 1). Как видно из Таблицы 3, пациенты с тяжелыми эрозивными поражениями суставов (III-IV рентгенологическая стадия) с выраженными ограничениями физической активности (III-IV функциональный

класс) вследствие функциональных нарушений суставов составляли менее трети больных.

Таблица 3 – Характеристика обследуемой группы больных РА

Параметры	Группа пациентов (N = 106)
Пол: мужчины / женщины, n (%)	13 (12) / 97 (88)
Курение, n (%)	43 (41)
ИКЧ, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	12,5 [3,9; 20,3]
Возраст (годы), Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	53 [44; 60]
Возраст дебюта РА (годы), Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	43 [33; 54]
Длительность заболевания (годы), Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	5 [2; 13]
Использование базисной терапии РА, %	84
Наличие системных проявлений, %	44
Позитивность по РФ, %	78
Позитивность по АЦЦП, %	73
DAS28 на момент обследования, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	4,41 [3,25; 5,26]
Рентгенологическая стадия РА*, %	
I	32,1
II	37,7
III	17,0
IV	13,2
DI на момент обследования, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	1,1 [0,5; 1,6]
Функциональный класс РА*, %	
I	31,1
II	63,3
III	4,7
IV	0,9
* По Steinbrocker O. et al. [221]	

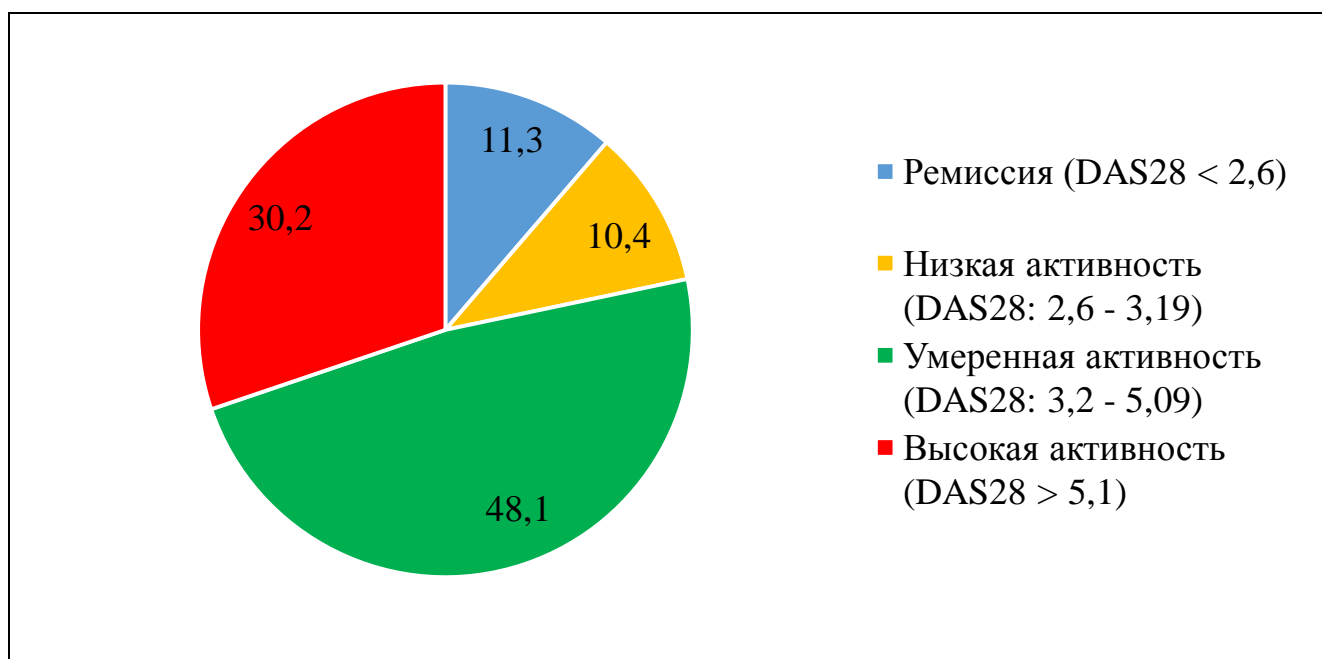


Рисунок 1 – Активность суставного синдрома в обследованной группе

У подавляющего большинства пациентов (84%) активность заболевания на момент исследования была рассчитана на фоне применения базисной терапии, состав которой отражен в Таблице 4, причем половина пациентов в качестве основного препарата использовала метотрексат.

Таблица 4 – Базисная терапия РА, используемая в обследованной группе

Режим применения	Группа препаратов	Препарат	n (%)
Монотерапия БПВП	Синтетический БПВП	Метотрексат	47 (53,4)
		Сульфасалазин	6 (6,8)
		Лефлуномид	5 (5,7)
		Делагил	1 (1,1)
		Тофацитиниб	1 (1,1)
Монотерапия БПВП	ГИБП	Инфликсимаб	1 (1,1)
		Абатацепт	1 (1,1)
		Цертолизумаб	3 (3,4)
		Ритуксимаб	2 (2,3)
Монотерапия ГКС			2 (2,3)

Режим применения	Группа препаратов	Препарат	n (%)
Комбинация 2-х препаратов	Синтетические БПВП	Метотрексат-Плаквенил	1 (1,1)
		Азатиоприн-Плаквенил	1 (1,1)
	Синтетический БПВП + ГКС	Метотрексат-ГКС	2 (2,3)
		Плаквенил-ГКС	2 (2,3)
	ГИБП + синтетический БПВП	Инфликсимаб-Метотрексат	4 (4,5)
		Абатацепт-Метотресат	2 (2,3)
		Ритуксимаб-Метотрексат	1 (1,1)
		Тоцилизумаб-Лефлуномид	1 (1,1)
	ГИБП + ГКС	Абатацепт-ГКС	1 (1,1)
Комбинация 3-х препаратов	2 синтетических БПВП + ГКС	Метотрексат-Сульфасалазин-ГКС	1 (1,1)
		Инфликсимаб-Метотрексат-Лефлуномид	1 (1,1)
	ГИБП + синтетический БПВП + ГКС	Адалимумаб-Метотрексат-ГКС	1 (1,1)
		Абатацепт-Метотрексат-ГКС	1 (1,1)
БПВП - базисный противовоспалительный препарат ГИБП - генно-инженерный биологический препарат ГКС - глюкокортикостероиды			

По результатам обследования пациентов, а также анализа медицинской документации у 44% из них были зафиксированы различные системные проявления РА, не включая поражение легких, а также осложнения заболевания (Таблица 5). Системные проявления и осложнения РА приведены в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению РА [48, 66].

У обследованных нами больных РА имелись сопутствующие заболевания, среди которых наиболее часто встречались кардиальная патология (гипертоническая болезнь до 49,1%) и патология пищеварительного тракта



(хронический гастрит до 38,7%). Основные сопутствующие заболевания в обследованной группе отражены в Таблице 6.

Таблица 5 – Системные проявления и осложнения РА в обследованной группе

Системное проявление РА	Частота встречаемости, n (%)	Осложнения РА	Частота встречаемости, n (%)
Ревматоидные узелки	35 (33,0)	Генерализованный остеопороз	22 (20,8)
Полиневропатия	5 (4,7)		
Кожный васкулит	2 (1,9)		
Васкулит других органов (почек)	2 (1,9)		
Синдром Шегрена	1 (0,9)		

Таблица 6 – Сопутствующие заболевания в обследованной группе больных РА

Сопутствующая патология	Частота встречаемости, n (%)
Патология сердечно-сосудистой системы: - гипертоническая болезнь I-II стадии - ишемическая болезнь сердца - хроническая сердечная недостаточность I стадии	52 (49,1) 8 (7,5) 9 (8,5)
Патология желудочно-кишечного тракта: - хронический гастрит - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь - желчекаменная болезнь	41 (38,7) 16 (15,1) 14 (13,2)
Патология эндокринной системы: - аутоиммунный тиреоидит - сахарный диабет	25 (23,6) 6 (5,7)
Патология мочевыделительной системы: - хронический пиелонефрит - мочекаменная болезнь - кисты почек	16 (15,1) 7 (6,6) 7 (6,6)
Ожирение I степени	20 (18,9)
Анемия	13 (12,3)

## 2.2. Инструментальное обследование больных

### 2.2.1. Рентгенорадиологические методики обследования дыхательной системы

Оценка наличия поражения легких, а также его тяжести и распространенности проводилась с помощью мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографии высокого разрешения (МСКТ, КТВР), которая выполнялась на мультиспиральных рентгеновских компьютерных томографах Asteion (Toshiba) и Bright Speed (General Electric). Исследование проводилось по методикам, разработанным на кафедре рентгенологии и радиационной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, описание которых дано в более ранних работах [4, 5, 37]. Пациентов обследовали в положении лежа с руками за головой, без наклона гентри. Сканирование выполнялось в каудокраниальном направлении – от верхушек легких до задних отделов реберно-диафрагмальных синусов (для уменьшения двигательных артефактов при невозможности полноценной задержки дыхания), с задержкой дыхания на глубоком вдохе. Напряжение 120 кВТ, экспозиция одного среза 90 мАс, шаг спирали (pitch) 3.5, толщина среза 0,5 см, инкремент реконструкции 5 мм. У части больных проводилась также МСКТ на выдохе, что позволяло оценить наличие бронхообструктивных нарушений (неравномерность вентиляции легочной ткани с формированием «воздушных ловушек»). Эффективная эквивалентная доза облучения составляла 3,4 мЗв.

Анализ полученного изображения проводился в легочном и в костном электронных окнах. Для оценки состояния органов средостения использовали мягкотканное электронное окно. Для оценки тяжести поражения дыхательной системы по результатам МСКТ была разработана специальная балльная шкала (Таблица 7). За каждое выявленное изменение присваивался балл от 1 до 3 в зависимости от степени выраженности. Баллы за интерстициальные изменения в легких и за поражения бронхиального дерева рассматривались отдельно, после чего баллы суммировались в общую шкалу.

Таблица 7 – Шкала МСКТ-проявлений поражения дыхательной системы у пациентов с РА

Изменение / выраженность изменения	Признаки интерстициального поражения	Признаки поражения бронхиального дерева	Признаки поражения плевры / сосудов легких
Легкие	– Ревматоидные узелки – Дисковидные ателектазы	– Бронхообструкция	
Умеренные	– Усиление периферического легочного интерстиция («матовое стекло») – Инфильтрация в легочной ткани	– Уплотнения стенок бронхов – Терминальный бронхиолит (картина «деревя в почках»)	– Утолщения плевры, плевральные наслоения – Плевральный выпот
Выраженные	– Фиброзные изменения по типу «сотого легкого»	– Деформирующий бронхит – Бронхоэктазы – Эмфизема	– Легочная гипертензия

Сосудистые нарушения в легких определялись с применением радионуклидного исследования – однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). В исследовании также были использованы методики кафедры рентгенологии и радиационной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова [4, 5, 37]. ОФЭКТ легких проводилась на двухдетекторной гамма-камере Philips Forte. В качестве контрастного радиофармацевтического препарата (РФП) использовался альбумин, меченный радиоактивным технецием ( $Tc^{99m}$ -МАКРОТЕХ). Препарат вводился внутривенно в дозе 1,0-1,5 мБк на 1 кг веса тела исследуемого, эффективная эквивалентная доза облучения составляла 1,2-1,8 мЗв.

Пациента обследовали в положении лежа в режиме Total Body, в течение 10-12 минут по программе Lung SPECT, в положении детекторов 180 градусов, орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 сек на угол. Визуализация

микроциркуляторного русла легких достигалась за счет временной эмболизации капилляров малого круга кровообращения макроагрегатами РФП. Обработку исследования проводили с использованием высокочастотного фильтра Fugue трансформации по методу Henning [145].

При анализе результатов ОФЭКТ проводилась визуальная оценка состояния кровообращения в легких, в ходе которой фиксировалось распределение РФП в различных отделах лёгких. С целью интегральной оценки сосудистых нарушений по данным ОФЭКТ также была разработана балльная шкала (Таблица 8). 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).

Таблица 8 – Шкала выраженности перфузионных нарушений у больных РА по результатам ОФЭКТ легких

Балл	Данные ОФЭКТ-визуализации
0	Легкая степень снижения перфузии без локальных изменений кровотока
1	Затронут только один отдел в каждом легком в сочетании с локальными изменениями не более чем в 2-х сегментах суммарно в обоих легких, без тромбозов или затронуты оба отдела в каждом легком с легким или средним снижением кровотока в них, локальных изменений нет, без тромбозов
2	затронуты один/два отдела в каждом легком в сочетании со значительным снижением кровотока в них, локальными изменениями в 3-4-х сегментах суммарно в обоих легких или затронуты один/два отдела в каждом легком в сочетании с локальными изменениями в 5-6-и сегментах суммарно в обоих легких
3	затронуты два отдела легких, локальные изменения в 5-6-и сегментах суммарно в обоих легких и/или тромбоз в одном сегменте легкого
4	затронуты два отдела легких, локальные изменения в 7-и и более сегментах суммарно в обоих легких и/или тромбоз в 2 и более сегментах легких

## 2.2.2. Исследование функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких у больных ревматоидным артритом

Оценка функционального состояния легких (функция внешнего дыхания, ФВД), а также диффузионной способности легких (ДСЛ) по монооксиду углерода проводилась с помощью диагностического комплекса MasterScreen (CareFusion, Germany 234 GmbH, Erich Jaeger). Исследования проводились на базе отделения функциональной диагностики №2 клиники научно-клинического исследовательского центра ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Интерпретация результатов проводилась с использованием должных величин, рекомендованных Клементом Р.Ф. и соавт. (1993) [32], в соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества [1, 72]. При анализе данных ФВД и ДСЛ была произведена оценка ряда параметров, представленных в Таблице 9. Больным РА сначала проводилась исходная оценка указанных показателей, а затем их повторное измерение через 15 минут после ингаляции 400 мкг салбутамола (вентолина).

Таблица 9 – Исследованные функциональные показатели внешнего дыхания и ДСЛ у больных РА

Параметр		Единицы измерения
Статические легочные объемы		
ОЕЛ	Общая емкость легких	л
ЖЕЛ	Жизненная емкость легких	л
ООЛ	Остаточный объем легких	л
ООЛ/ОЕЛ		%
Бронхиальная проходимость		
ФЖЕЛ	Форсированная жизненная емкость легких	л
ОФВ1	Объем форсированного выдоха за первую секунду	л

Параметр		Единицы измерения
СОС <sub>25-75</sub>	Средний форсированный экспираторный поток на уровне 25–75% ФЖЕЛ	л/с
ОФВ1/ЖЕЛ		%
ПОС выд	Пиковая объемная скорость выдоха	л/с
МОС <sub>50</sub> выд	Максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ	л/с
МОС <sub>75</sub> выд	Максимальная объемная скорость выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ	л/с
Raw	Airway resistance аэродинамическое бронхиальное сопротивление	смН2О/л/с
SGaw	Specific airway conductance удельная бронхиальная проводимость	1/смН2О л/с
Газообмен		
DL	Diffusing capacity of the lung диффузионная способность легких по монооксиду углерода	мл/мин/мм.рт.ст
VA eff	Effective alveolar volume эффективный альвеолярный объем	л
KCO	Transfer coefficient of the lung трансфер-коэффициент / коэффициент переноса (отношение DL/VA eff – фактор Крога)	мл мин <sup>-1</sup> мм.рт.ст <sup>-1</sup>
PaO <sub>2</sub>	Парциальное напряжение кислорода в артериализированной крови	мм.рт.ст
PaCO <sub>2</sub>	Парциальное напряжение углекислого газа в артериализированной крови	мм.рт.ст

### 2.3. Лабораторные методики обследования пациентов

У больных РА определялись в сыворотке крови маркеры поражения легких и сосудов: сурфактантный протеин D (Surfactant protein D, SP-D), белок клеток Клара 16 (Clara cell protein 16, CC16) и синдекан-1 (syndecan-1, SDC-1). Также исследование указанных сывороточных маркеров проводилось в контрольной группе, включавшей 27 практически здоровых лиц.

Забор крови осуществлялся у больных РА и лиц в контрольной группе натошак. Для исследования использовалась кровь из локтевой вены, которая собиралась в вакуумные пробирки с активатором свертывания. После

центрифугирования в течение 20 минут при температуре 17°C в режиме 3000 оборотов в минуту производился забор супернатантов в микроцентрифужные пробирки. Собранный материал замораживался и хранился при температуре -20°C.

Лабораторные исследования выполнялись на базе ФГБУЗ Клиническая больница им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства. Определение содержания маркеров SP-D, CC16, SDC-1 осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) на микропланшетном ридере ELx 800 (BIO-TEK INSTRUMENTS, USA) с использованием тест-систем ELISA (BioVendor, Чехия).

#### Протокол исследования уровня SP-D в сыворотке крови

Перед выполнением исследования реагенты переносились в помещение, где они находились при комнатной температуре. Исследуемые образцы сывороток разводили в пропорции 1:10 раствором для разведения. Все реагенты перед исследованием тщательно перемешивались. После приготовления стандартных разведений исходного раствора, помещали по 100 мкл исходного раствора (с концентрацией SP-D 100 нг/мл) в лунки A1, A2; по 100 мкл стандартных разведений (50; 25; 12,5; 6,25; 3,13; 1,56 нг/мл) – в лунки B1, B2, C1, C2, D1, D2, E1, E2, F1, F2, G1, G2, создавая два ряда стандартных разведений; по 100 мкл раствора для разведения – в лунки H1 и H2. В остальные лунки помещались по 100 мкл исследуемых образцов разведенных сывороток. Затем производилась инкубация в течение 2-х часов при комнатной температуре (25°C), после чего лунки очищались промывным раствором 5 раз. После промывки в каждую лунку было добавлено по 100 мкл раствора биотинилированных антител, а затем образцы инкубировались при комнатной температуре в течение часа, после чего процедура промывки повторялась. Во все лунки было добавлено по 100 мкл стрептавидина-HRP (horseradish peroxidase / пероксидаза хрена), после чего образцы вновь инкубировались в течение часа, а затем промывались пятикратно.

В каждую лунку было помещено по 100 мкл субстратного раствора ТМБ (3,3',5,5'-тетраметилбензидина) с последующей инкубацией в течение 15 минут. Остановку цветной реакции вызывали добавлением в каждую лунку по 100 мкл стоп-раствора (серной кислоты). Затем сразу же с помощью спектрофотометра оценивали оптическую плотность каждой лунки при длине волны 450 нм. По калибровочной кривой определяли концентрацию SP-D в исследуемых образцах с учетом кратности их разведения.

#### Протокол исследования уровня СС16 в сыворотке крови

Исследуемые образцы сывороток разводили в соотношении 1:24 раствором для разведения. Все реагенты перед исследованием тщательно перемешивались. После этого исходный раствор (с концентрацией СС16 50 нг/мл) и приготовленные стандартные разведения (25; 12,5; 6,25; 3,13; 1,57 нг/мл) были разведены в соотношении 1:24. Затем помещали по 100 мкл разведенного исходного раствора в лунки А1, А2; по 100 мкл разведенных стандартных разведений – в лунки В1, В2, С1, С2, D1, D2, Е1, Е2, F1, F2; по 100 мкл раствора для разведения – в лунки G1 и G2. В остальные лунки поместили по 100 мкл исследуемых образцов разведенных сывороток. Затем производилась инкубация в течение одного часа при комнатной температуре (25°C), после чего лунки очищались промывным раствором трижды. После промывки в каждую лунку было добавлено по 100 мкл раствора биотинилированных антител. После инкубации образцов при комнатной температуре в течение часа процедура промывки повторялась. Во все лунки было добавлено по 100 мкл стрептавидина-*HRP* с последующей инкубацией в течение часа. После трехкратной промывки в каждую лунку было помещено по 100 мкл субстратного раствора ТМБ, а затем произведена инкубация в течение 10 минут. После добавления в каждую лунку по 100 мкл стоп-раствора в ближайшие 5 минут с помощью спектрофотометра измерялась оптическая плотность каждой лунки при длине волны 450 нм. По



калибровочной кривой определяли концентрацию СС16 в исследуемых образцах с учетом кратности их разведения.

#### Протокол исследования уровня SDC-1 в сыворотке крови

Все реагенты перед исследованием тщательно перемешивались. После этого добавили по 200 мкл восстановленного буфером исходного раствора (с полученной концентрацией SDC-1, равной 256 нг/мл) в лунки A1 и A2. Затем поместили по 100 мкл буфера в лунки B1, B2, F1 и F2. Переместили по 100 мкл из лунок A1 и A2 в лунки B1 и B2. Подобным образом продолжили процедуру разведения, создавая два ряда стандартных разведений SDC-1 (128; 64; 32; 16; 8 нг/мл). Содержимое последней пары лунок F1 и F2 удалялось. В остальные лунки помещались 100 мкл исследуемых образцов сывороток. В каждую лунку было добавлено по 50 мкл раствора биотинилированных антител, а затем образцы инкубировались при комнатной температуре (25°C) в течение часа. Затем лунки очищались промывным раствором трижды. После добавления 100 мкл стрептавидина-HRP образцы вновь инкубировались в течение 30 минут, а затем промывались трехкратно. В каждую лунку было добавлен 100 мкл субстратного раствора ТМБ с последующей инкубацией в течение 14 минут. После остановки цветной реакции при добавлении 100 мкл стоп-реагента немедленно с помощью спектрофотометра оценивали оптическую плотность при длине волны 450 нм. По калибровочной кривой определяли концентрацию SDC-1 в исследуемых образцах.

#### 2.4. Методы статистического анализа результатов исследования

Полнота выполнения инструментальных и лабораторных исследований отражена в Таблице 10.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с использованием программы SAS version 9.4 в приложении SAS Enterprise Guide. Распределение величин каждого показателя проверялось на нормальность с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова в зависимости от размера

выборки. При значении  $p < 0,05$  гипотеза о нормальности распределения отвергалась. 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  $p < 0,05$ .

Таблица 10 – 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 СС16	64 (60)
		ДСЛ	63 (59)	ИФА SDC-1	64 (60)

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Клинико-инструментальное обследование больных ревматоидным артритом

#### 3.1.1. Жалобы и анамнез у больных ревматоидным артритом

При сборе анамнеза пациенты с РА предъявляли жалобы, связанные с опорно-двигательным аппаратом, а пульмонологические симптомы обнаруживались, как правило, только при активном опросе. При этом, 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%) (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Пульмонологические жалобы у больных РА (N=106)

Несмотря на частое наличие пульмонологических жалоб у больных РА, выраженность их была незначительной, поэтому дыхательный дискомфорт не являлся поводом для обращения к врачу для данной категории пациентов. Одышка, как наиболее частое проявление, у больных РА редко достигала большой интенсивности и лишь в единичных случаях приводила к снижению толерантности к физической нагрузке (Таблица 11).

Таблица 11 – Выраженность одышки по шкале mMRC у больных РА

Степень	Тяжесть	Описание	n (%)
0		Одышка отсутствует	61 (57,5)
1	Легкая	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму	7 (6,7)
2	Средняя	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе	36 (34,0)
3	Тяжелая	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности	1 (0,9)
4	Очень тяжелая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь	1 (0,9)

Признаки патологии дыхательной системы выявлялись при физикальном обследовании у 66,9% пациентов, причем присутствовали как у больных РА, имеющих пульмонологические симптомы, так и при отсутствии респираторных жалоб. Чаще всего у пациентов наблюдались изменения в аускультативной картине: жесткое дыхание (44,8%), наличие сухих свистящих хрипов (8,6%), шума трения плевры (16,2%) и крепитации (8,6%). Полный спектр физикальных изменений у обследованных больных представлен на Рисунке 3.

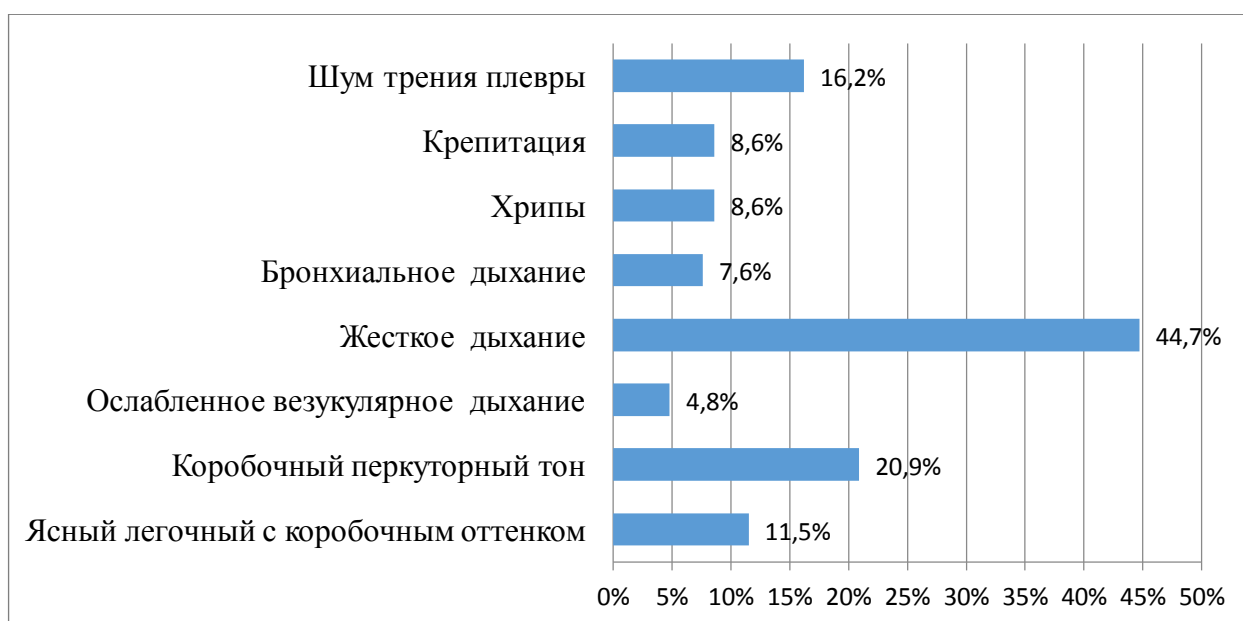


Рисунок 3 – Физикальные симптомы у больных РА

В целом, по итогам опроса и физикального осмотра больных РА подавляющее большинство пациентов не имели признаков клинически манифестированной патологии дыхательной системы, поскольку все обнаруженные изменения были слабо выраженными и неспецифичными.

### 3.1.2. Рентгенологическое обследование и компьютерная томография легких у больных ревматоидным артритом

Флюорография и рентгенография грудной клетки, выполнявшиеся в ходе рутинного обследования, выявили признаки поражения легких – базальный и прикорневой пневмофиброз – всего у 12 больных (11,3%). При этом, у пациентов, имеющих изменения при рентгенологическом обследовании, респираторные жалобы и физикальные симптомы встречались с той же частотой, что и у остальных.

При обследовании органов дыхания при помощи высокоразрешающей мультиспиральной компьютерной томографии (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%), сосуды легких (6%) и плевру (до 19%), при этом у 39% пациентов наблюдалось сочетанное поражение бронхов и интерстиция легких (Таблица 12).

Самыми частыми проявлениями интерстициального поражения легких являлись участки усиления легочного рисунка по типу «матового стекла» (41%) и ревматоидные узелки (22,9%). Поражение бронхиального дерева проявлялось чаще всего в виде мозаичности вентиляции (при функциональной МСКТ на выдохе), что является признаком бронхообструкции (41%), и уплотнения стенок бронхов (26,5%). Достаточно часто у больных РА присутствовали симптомы поражения плевры: утолщения плевры и плевральные наслоения (до 19,3%). Все обнаруженные структурные изменения в легких редко носили характер

распространенного процесса, и, в основном, затрагивали не более 3-4 сегментов суммарно в обоих легких.

Таблица 12 – МСКТ-проявления поражения дыхательной системы у пациентов с РА (N=83)

Характер изменений	Тяжесть изменений	Признак	n (%)
Интерстициальные изменения	Легкие	Ревматоидные узелки	19 (22,9)
		Дисковидные ателектазы	11 (13,3)
	Умеренные	«Матовое стекло»	34 (41,0)
		Инфильтрация в легочной ткани	0
	Выраженные	Фиброзные изменения	15 (18,1)
Изменения бронхиального аппарата	Легкие	Бронхообструкция	34 (41,0)
	Умеренные	Уплотнения стенок бронхов	22 (26,5)
		Терминальный бронхолит	5 (6,0)
	Выраженные	Деформирующий бронхит	4 (4,8)
		Бронхоэктазы	7 (8,4)
		Эмфизема	8 (9,6)
Признаки поражения плевры / сосудов легких	Умеренные	Утолщения плевры, плевральные наслоения	16 (19,3)
		Плевральный выпот	1 (1,2)
	Выраженные	Легочная гипертензия	5 (6,0)

Использование балльной шкалы выраженности патологии дыхательной системы у больных РА позволило оценить тяжесть наблюдаемых изменений по результатам МСКТ в целом. При этом для каждого пациента подсчитывались интегральные показатели выраженности интерстициального поражения, поражения бронхов и общий коэффициент поражения дыхательной системы (Таблица 13).

Как видно из результатов, представленных на Рисунке 4, у подавляющего большинства больных РА наблюдались легкие и умеренные по степени выраженности признаки патологии дыхательной системы, поэтому, несмотря на

частую встречаемость различных изменений в легких, общий коэффициент поражения по МСКТ у половины пациентов был небольшим и находился в интервале [1; 5] при максимальном значении равном 22.

Таблица 13 – Тяжесть поражения легких у больных РА по шкале МСКТ

Параметр	Интерстициальное поражение	Поражение бронхиального дерева	Общий коэффициент
Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	2 [0; 3]	1 [0; 3]	3 [1; 5]
Min; Max	0; 7	0; 13	0; 22

Помимо симптомов поражения дыхательной системы у больных РА были обнаружены с помощью МСКТ такие проявления внесуставного поражения, как перикардит (9,6%), увеличение внутригрудных и/или подмышечных лимфоузлов (10,8%), а также признаки осложнения РА – системного остеопороза – в виде снижения минеральной плотности костной ткани грудных позвонков (8,4%). У ряда больных имелись также симптомы, не имеющие однозначной связи с РА, а именно признаки остеохондроза и деформирующего спондилеза грудных позвонков (62,7%) и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (2,4%).

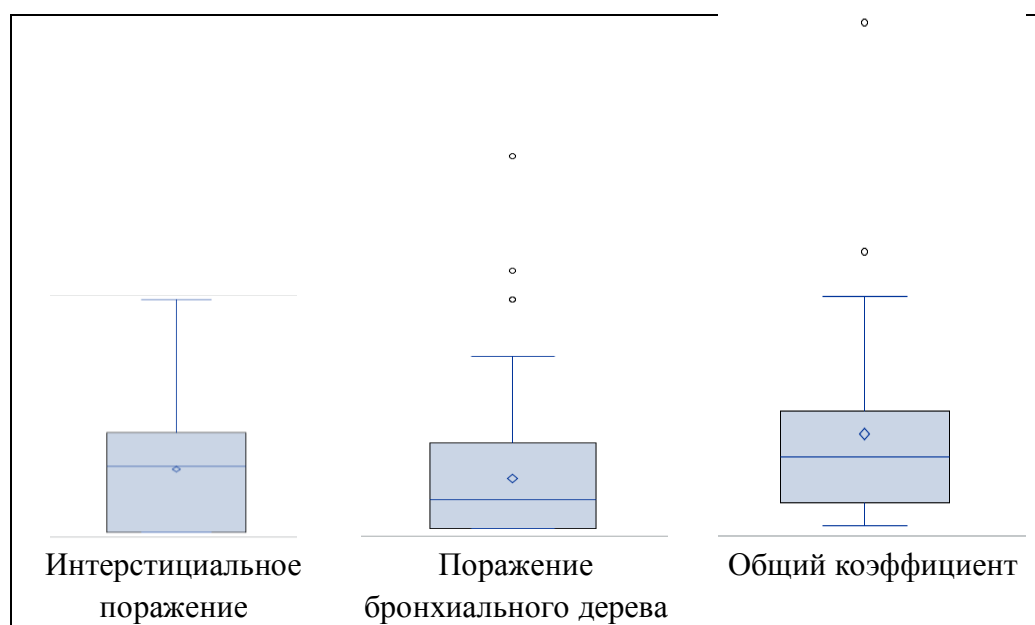


Рисунок 4 – Интегральная оценка тяжести поражения легких у больных РА с помощью шкалы МСКТ

### 3.1.3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких у больных ревматоидным артритом

При анализе результатов радионуклидного исследования однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) оценивались диффузные нарушения микроциркуляции, а затем локальное снижение перфузии. Важно отметить, что микроциркуляторные нарушения были выявлены у 100% больных (N=56), из них 89,3% пациентов имели среднюю степень тяжести, а 10,7% – тяжелые перфузионные нарушения.

Помимо диффузного снижения микроциркуляции в различных сегментах легких наблюдались локальные изменения кровотока различной степени выраженности: от легких до значительных, вплоть до дефектов накопления радиофармпрепарата. Снижения кровотока носили симметричный двусторонний характер с заметным преобладанием в верхушечных сегментах легких (Таблица 14).

Таблица 14 – Сегментарное снижение перфузии легких по данным ОФЭКТ (N=56)

Сегменты легкого	Правое легкое, n (%)			Левое легкое, n (%)		
	Снижение перфузии	Значительное снижение перфузии	Дефект перфузии	Снижение перфузии	Значительное снижение перфузии	Дефект перфузии
S1	13 (23,6)	4 (7,3)	1 (1,8)	18 (32,7)	3 (5,5)	1 (1,8)
S2	13 (23,6)	2 (3,6)	2 (3,6)	17 (30,9)	3 (5,5)	2 (3,6)
S3	10 (18,2)	6 (10,9)	3 (5,5)	14 (25,5)	1 (1,8)	3 (5,5)
S4	7 (12,7)	1 (1,8)	2 (3,6)	17 (30,9)	2 (3,6)	4 (7,3)
S5	8 (14,6)	1 (1,8)	3 (5,5)	21 (38,2)	2 (3,6)	5 (9,1)
S6	4 (7,3)	2 (3,6)	4 (7,3)	7 (12,7)	-	2 (3,6)
S7	2 (3,6)	-	-	2 (3,6)	-	-
S8	2 (3,6)	1 (1,8)	6 (10,9)	7 (12,7)	2 (3,6)	1 (1,8)
S9	3 (5,5)	1 (1,8)	3 (5,5)	2 (3,6)	1 (1,8)	-
S10	4 (7,3)	1 (1,8)	2 (3,6)	2 (3,6)	-	2 (3,6)



Наблюдались три основных варианта нарушения регионарного кровотока: сниженная перфузия в плащевых отделах легких (S1, S3), снижение кровотока по медиастинальной поверхности легких (S2, S6, S10) и сочетанные перфузионные нарушения в обоих отделах. Последний вариант оказался наиболее частым, а в целом, у больных РА отмечалось преимущественное снижение кровотока в плащевых отделах, что продемонстрировано на Рисунке 5.

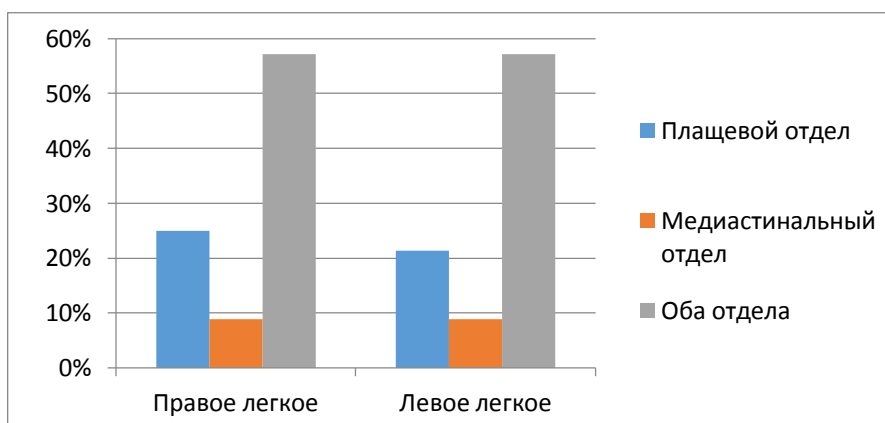


Рисунок 5 – Локализация перфузионных нарушений в легких у больных РА

Затем была произведена интегральная оценка тяжести перфузионных нарушений с помощью разработанной балльной шкалы ОФЭКТ, которая подробно описана в разделе 2.2.1 данной работы. В ней суммарно оценивались и диффузные микроциркуляторные нарушения, и локальные изменения кровотока в легких у больных РА. Представленные данные свидетельствуют о том, что сосудистые нарушения легкой, средней и тяжелой степени с одинаковой частотой присутствовали у больных РА, а крайне тяжелый перфузионный дефицит в легких наблюдался только в 7% случаев (Таблица 15).

Таблица 15 – Интегральная оценка тяжести перфузионных нарушений у больных РА по шкале ОФЭКТ

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

### 3.1.4. Функция внешнего дыхания и диффузионная способность легких у больных ревматоидным артритом

Результаты исследования вентиляционной (функция внешнего дыхания, ФВД) и диффузионной способности легких (ДСЛ) представлены Рисунке 6.

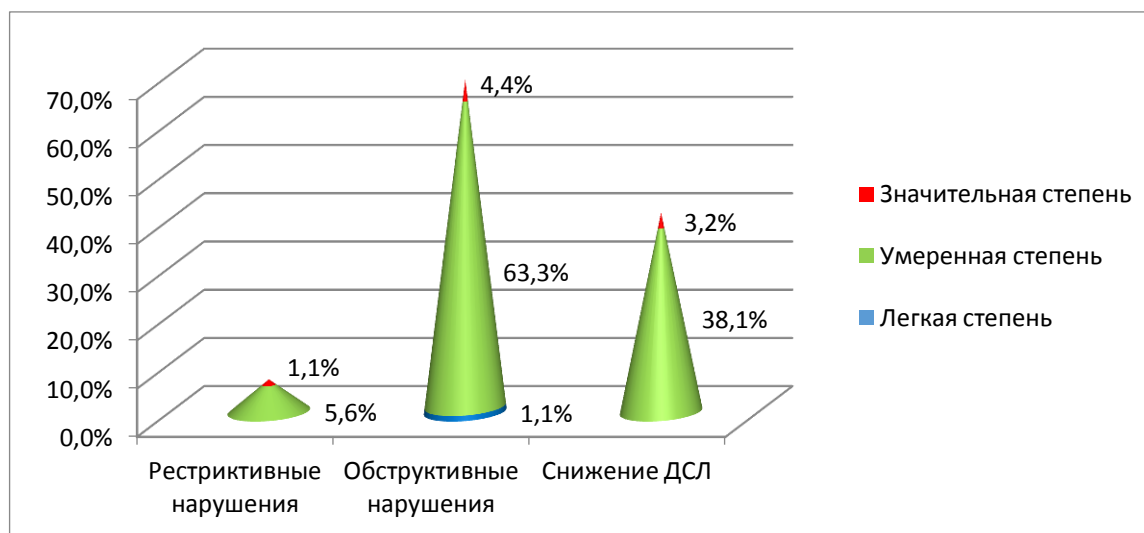


Рисунок 6 – Исследование ФВД с определением ДСЛ у больных РА

Обследование больных РА с помощью спирометрии и бодиплетизмографии продемонстрировало наличие изменений у 74,4% пациентов (N=90), чаще обструктивного характера (68,9%), в то время как рестриктивные нарушения у больных РА наблюдались менее чем в 7% случаев (Таблица 16).

Статические легочные объемы у пациентов с РА, как правило, укладывались в границы нормы, что видно из Таблицы 16. В частности ЖЕЛ, по которой судят о наличии и степени рестриктивных изменений вентиляционной способности легких, у половины пациентов находилась в пределах 99,0-119,2% по отношению к должным величинам.

В отношении скоростных показателей, характеризующих бронхиальную проходимость, изменения наблюдались значительно чаще (68,9%). Согласно данным Таблицы 16 у больных РА бронхообструктивный синдром протекает с преобладанием в периферических отделах бронхов, о чем свидетельствуют снижение показателей  $СОС_{25-75}$ ,  $МОС_{50}$  и  $МОС_{75}$  (у половины пациентов ниже 74,0, 79,5, 48,4% по отношению к должным величинам соответственно), снижение

удельной проводимости бронхов (SGaw), увеличение ООЛ и возрастание бронхиального сопротивления (Raw).

Таблица 16 – Исследование функциональных показателей внешнего дыхания у больных РА

Параметр	Единицы измерения	Исходные величины		После ингаляции вентолина		Изменение, % к исх. Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]
		Фактическое значение, Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	% к должному, Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	Фактическое значение, Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	% к должному, Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	
<b>Статические легочные объемы</b>						
ОЕЛ	л	5,8 [5,1; 6,7]	112,7 [103,6; 126,7]	5,7 [5,3; 6,4]	110,0 [103,3; 119,7]	-2,1 [-3,2; -0,3]
ЖЕЛ	л	3,6 [3,2; 4,2]	108,8 [99,0; 119,2]	3,7 [3,3; 4,3]	109,8 [100,4; 121,4]	0,9 [-1,1; 2,1]
ООЛ	л	2,2 [1,8; 2,5]	116,6 [98,9; 140,3]	2,1 [1,8; 2,4]	109,0 [98,6; 130,3]	-3,1 [-7,9; -0,4]
ООЛ/ОЕЛ	%	39,0 [35,1; 41,7]	103,8 [97,8; 119,0]	38,4 [33,8; 41,3]	103,2 [96,2; 112,9]	-2,5 [-5,3; 1,2]
<b>Бронхиальная проходимость</b>						
ФЖЕЛ	л	3,5 [3,1; 4,2]	104,6 [92,5; 114,5]	3,5 [3,1; 4,1]	106,2 [94,8; 115,1]	0,9 [-1,4; 3,2]
ОФВ1	л	2,7 [2,4; 3,2]	103,9 [90,3; 114,1]	2,9 [2,5; 3,4]	109,0 [97,4; 117,5]	3,8 [2,2; 7,8]
СОС <sub>25-75</sub>	л/с	2,3 [1,5; 2,9]	74,0 [47,5; 87,2]	2,8 [2,1; 3,4]	86,7 [65,6; 99,8]	16,7 [8,3; 32,3]
ОФВ1/ЖЕЛ	%	76,6 [70,8; 80,9]	95,6 [88,8; 99,0]	80,5 [74,3; 82,9]	99,9 [93,5; 102,3]	3,6 [1,4; 6,3]
ПОС выд	л/с	6,5 [5,3; 7,2]	99,9 [89,9; 112,2]	6,7 [5,8; 7,7]	105,7 [96,3; 113,8]	4,4 [0,5; 10,1]
МОС <sub>50</sub> выд	л/с	3,3 [2,1; 4,0]	79,5 [53,8; 97,6]	3,8 [2,8; 4,5]	93,7 [72,2; 110,3]	15,3 [5,1; 29,3]
МОС <sub>75</sub> выд	л/с	0,8 [0,5; 1,3]	48,4 [29,2; 59,6]	1,1 [0,7; 1,4]	57,2 [44,6; 72,4]	22,2 [2,3; 46,1]
Raw	смH <sub>2</sub> O/л/с	2,5 [1,8; 3,3]	-	2,1 [1,4; 2,6]	-	-
SGaw	1/смH <sub>2</sub> O 1/с	0,11 [0,09; 0,15]	98,2 [80,0; 132,7]	0,14 [0,10; 0,18]	126,4 [93,6; 160,0]	20,0 [6,5; 30,9]

Бронхообструкция у пациентов с РА в половине случаев (51,7%) имела обратимый характер, о чем свидетельствуют положительные приросты

показателей  $СОС_{25-75}$ ,  $МОС_{50}$  и  $МОС_{75}$  на 15% и более. При этом, как показывают данные Таблицы 16, у больных РА не обнаруживалось уменьшения показателей ОФВ1 и ОФВ1/ЖЕЛ, которые, как правило, снижаются у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Очевидно, преимущественное снижение  $СОС_{25-75}$ ,  $МОС_{50}$  и  $МОС_{75}$  при нормальных значениях ОФВ1 и ОФВ1/ЖЕЛ является характерной чертой бронхообструктивного синдрома у больных РА.

Поскольку среди обследованных пациентов 41% больных РА являлись курильщиками, нами были сопоставлены показатели ФВД у курящих и некурящих больных для того чтобы проверить, не связана ли выявленная у них бронхообструкция исключительно с курением (Таблица 17).

Таблица 17 – Функциональные показатели внешнего дыхания у курящих и некурящих больных РА

Параметр	Курящие пациенты (N = 35)		Некурящие пациенты (N = 55)		p**
	Исходные величины, Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	После ингаляции вентолина, Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	Исходные величины, Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	После ингаляции вентолина, Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	
ЖЕЛ*	105,5 [100,3; 122,9]	107,2 [100,4; 124,0]	111,0 [98,1; 118,2]	112,6 [99,3; 119,5]	> 0,05
ООЛ*	124,6 [101,1; 152,6]	121,2 [98,3; 146,9]	110,6 [97,2; 133,7]	105,7 [98,4; 128,1]	> 0,05
ООЛ/ОЕЛ*	105,1 [94,4; 123,4]	105,6 [93,2; 118,3]	103,8 [97,3; 120,1]	103,2 [95,3; 111,9]	> 0,05
ФЖЕЛ*	102,5 [92,2; 119,3]	103,4 [94,2; 123,1]	107,0 [92,5; 114,5]	106,9 [95,4; 115,1]	> 0,05
ОФВ1*	100,6 [91,2; 110,8]	104,7 [96,8; 117,5]	107,3 [90,0; 114,5]	109,6 [97,1; 118,5]	> 0,05
$СОС_{25-75}$ *	68,9 [41,2; 87,6]	85,3 [60,7; 105,7]	75,4 [52,7; 87,2]	89,9 [66,6; 99,5]	> 0,05
ОФВ1/ЖЕЛ*	95,0 [87,3; 99,0]	99,7 [93,5; 102,6]	95,9 [90,0; 99,1]	100,4 [93,0; 103,4]	> 0,05
* указано в % от должных величин					
** критерий Манна-Уитни					

Анализ полученных данных показал отсутствие статистически значимых различий как между статическими легочными объемами, так и между показателями бронхиальной проходимости у курящих и некурящих пациентов с РА. Данные Таблицы 17 наглядно демонстрируют, что признаки бронхообструкции имелись и у курящих, и у некурящих больных, причем рассмотренные ранее особенности бронхообструктивного синдрома (преимущественное снижение  $СОС_{25-75}$  при нормальных значениях  $ОФВ1$  и  $ОФВ1/ЖЕЛ$ ) также сохранялись в обеих подгруппах пациентов с РА.

Исследование диффузионной способности легких (ДСЛ) выявило ее снижение почти у половины больных РА (41,8%, N=63). Данные Таблицы 18 демонстрируют, что показатель эффективного альвеолярного объема у пациентов с РА оставался, как правило, в пределах референтных значений, а снижение ДСЛ возникало, в основном, за счет изменения свойств альвеолярнокапиллярной мембраны, о чем свидетельствует уменьшение трансфер-коэффициента КСО. По всей видимости, снижение ДСЛ у больных РА связано с возникновением воспалительного отека в структурах альвеолярнокапиллярной мембраны, а не с редукцией легочной паренхимы.

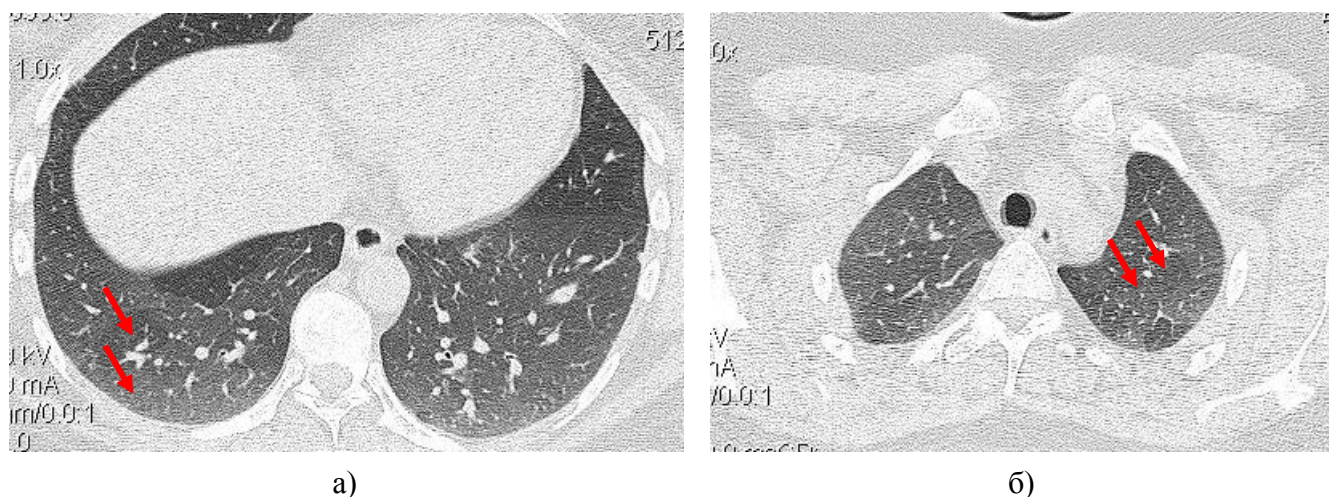
Таблица 18 – Исследование показателей ДСЛ и газообмена у больных РА

Параметр	Единицы измерения	Фактическое значение, Me [ $Q_{25\%}$ ; $Q_{75\%}$ ]	% к должному, Me [ $Q_{25\%}$ ; $Q_{75\%}$ ]
DL	мл/мин/мм.рт.ст	18,7 [16,1; 21,0]	76,8 [67,0; 89,9]
VA eff	л	5,0 [4,4; 5,7]	98,5 [90,3; 106,7]
КСО	мл мин <sup>-1</sup> мм.рт.ст <sup>-1</sup>	3,6 [3,3; 4,1]	81,2 [68,0; 87,8]
PaO <sub>2</sub>	мм.рт.ст	77,7 [72,6; 80,4]	-
PaCO <sub>2</sub>	мм.рт.ст	36,0 [35,1; 38,0]	-

Имеющиеся нарушения вентиляционной и диффузионной способности легких у больных РА приводили почти в 66% случаев к изменению газового состава крови, проявлявшейся умеренной (56,3%) или значительной (9,4%) гипоксемией. Изменения парциального напряжения углекислого газа в

артериальной крови в большинстве случаев не развивалось, на что указывают данные Таблицы 18.

Важно отметить, что снижение ДСЛ наблюдалось не только на поздней стадии поражения легких в рамках РА, но уже в дебюте заболевания. Подтверждением этому может служить клинический случай, наблюдаемый у больной 33 лет с серопозитивным, АЦЦП-позитивным РА (Рисунок 7). Диагноз был установлен на очень ранней клинической стадии (давность заболевания 2 месяца), когда у больной еще не успели развиваться эрозивные изменения в суставах. В клинической картине доминировал суставной синдром с высокой активностью (DAS28 5,2), симптомы со стороны респираторной системы были скудными (низкоинтенсивный кашель с выделением небольшого количества вязкой мокроты, жесткое дыхание при физикальном обследовании).



а-б) мозаичность вентиляции в верхних и нижних отделах легких с обеих сторон при проведении функционального МСКТ-исследования на выдохе – «воздушные ловушки» – признак бронхообструкции

Рисунок 7 – Признаки поражения легких у больной 33 лет по результатам МСКТ

В качестве скринингового исследования вовлечения легких были выполнены спирометрия и определение ДСЛ. Функциональные показатели продемонстрировали отсутствие рестриктивных нарушений (ЖЕЛ составила 128,8% от должной) и наличие скрытых обструктивных нарушений вентиляционной способности (при нормальных значениях ОФВ<sub>1</sub>, СОС<sub>25-75</sub> и МОС<sub>75</sub> по отношению к должным величинам отмечался прирост СОС<sub>25-75</sub> и МОС<sub>75</sub> после ингаляции вентолина на 26,4 и 46,2% соответственно). При этом

наблюдалось умеренное снижение диффузионной способности легких за счет свойств мембраны: нормальные значения DL и эффективного альвеолярного объема VA eff (74,8 и 111,8% от должных) в сочетании с умеренно сниженным КСО (66,9%). Выполненная МСКТ легких подтвердила наличие бронхообструктивных нарушений (были обнаружены «воздушные ловушки» в верхних и нижних отделах обоих легких), однако, признаков интерстициального поражения, которое подозревалось в связи со снижением ДСЛ, обнаружено не было (Рисунок 7).

На основании представленного клинического случая можно сделать несколько выводов. Во-первых, развитие поражения легких в рамках РА может наблюдаться уже в дебюте суставного синдрома и протекать субклинически, поэтому целесообразно назначать скрининговое обследование респираторной системы даже при отсутствии симптомов, в т.ч. на ранней стадии заболевания. Во-вторых, снижение ДСЛ при РА не всегда связано с уменьшением эффективного альвеолярного объема, что имеет место в развернутой и поздней стадии интерстициального поражения легких (ИПЛ), а может возникнуть уже на раннем этапе, когда МСКТ-проявления еще отсутствуют. И, наконец, результаты ФВД данной больной наглядно демонстрируют характерные особенности бронхообструкции при РА, рассмотренные выше.

### 3.1.5. Результаты клинико-инструментального обследования легких у больных ревматоидным артритом

Итоги проведенного клинико-инструментального обследования больных РА показали, что разные методы исследования выявляют признаки поражения легких с различной частотой, но каждый из них имеет свое значение в диагностике вовлечения дыхательной системы у больных РА (Рисунок 8). МСКТ обнаруживала поражение легких в высоком проценте случаев (88%), но ее использование в качестве скринингового метода первичной диагностики затруднительно ввиду высокой лучевой нагрузки, низкой доступности и высокой

стоимости. Хотя пульмонологические жалобы и физикальные изменения встречались у больных РА часто, их низкая специфичность не позволяет базировать на них диагностический алгоритм. Рентгенография легких, к сожалению, имеет крайне низкую чувствительность, поэтому использование ее в качестве скринингового метода нецелесообразно. Изменения ДСЛ возникают не при всех вариантах поражения легких, что важно учитывать при использовании данного метода и интерпретации его результатов.

ОФЭКТ выявила снижение легочного кровотока различной степени выраженности у всех пациентов с РА, при этом у части больных перфузионные нарушения обнаруживались при отсутствии других проявлений легочного поражения. Для определения клинического значения сосудистых нарушений в случае отсутствия структурных признаков поражения легких необходимо проведение проспективного исследования.

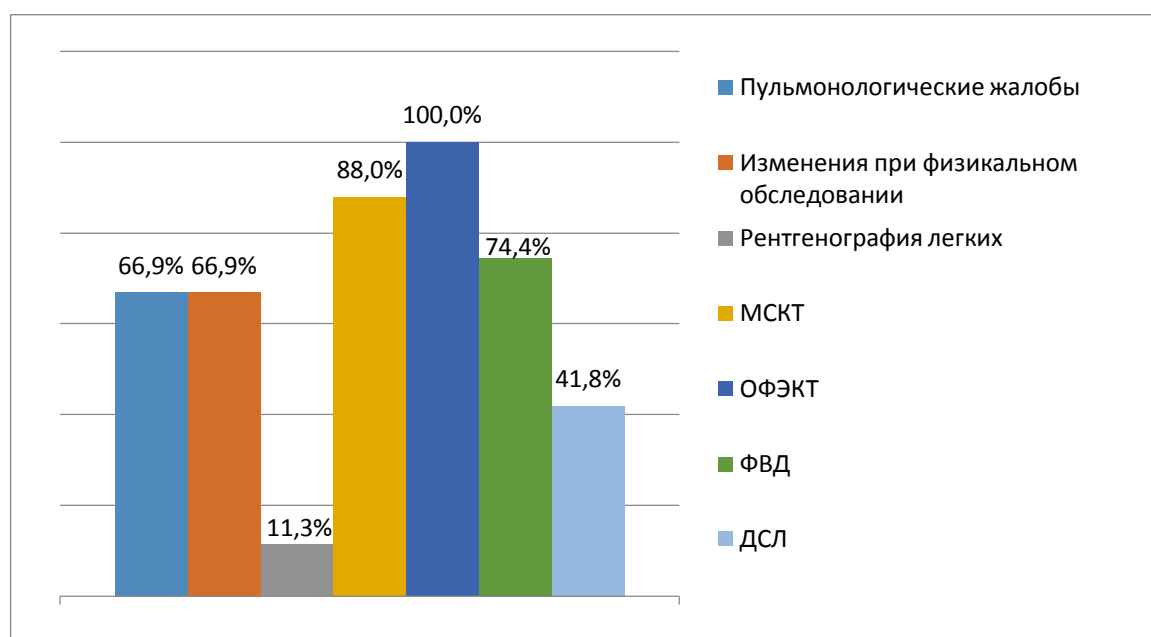


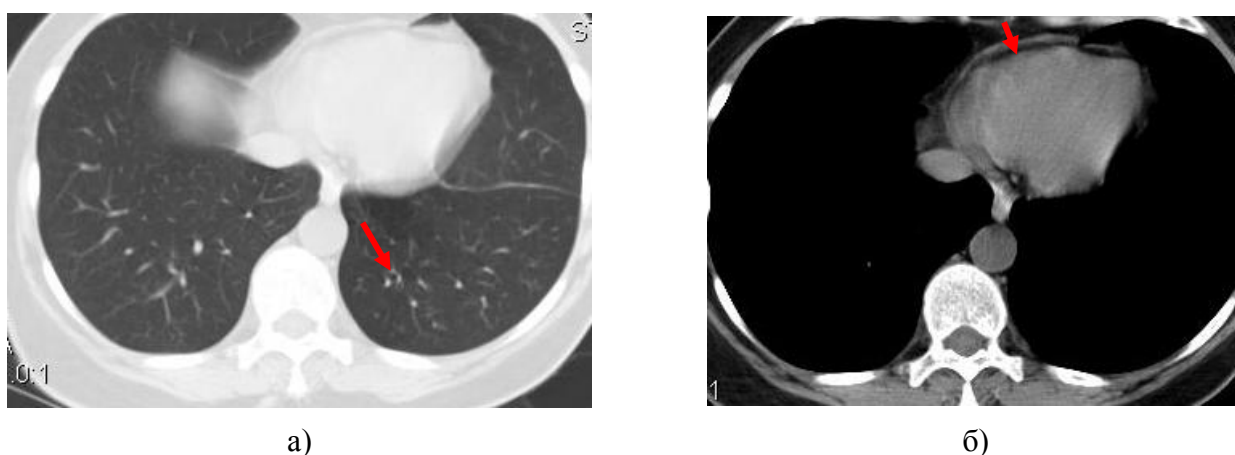
Рисунок 8 – Изменения при клинко-инструментальном обследовании дыхательной системы у больных РА

В качестве основного метода скрининга вовлечения дыхательной системы при РА можно рассматривать спирометрию (ФВД) благодаря сочетанию достаточно высокой чувствительности и отсутствию лучевой нагрузки, однако,



при обследовании у ряда больных РА результаты ФВД были удовлетворительными при наличии тяжелых форм поражения легких.

Примером служит клинический случай пациентки 56 лет, некурящей, страдающей серопозитивным, АЦЦП-позитивным РА с умеренной активностью (DAS28 4,72) в течение 3 лет. Жалобы со стороны дыхательной системы были не выражены (только отхождение небольшого количества мокроты), но при аускультации была выслушана крепитация в нижних отделах обоих легких. Результаты ФВД не вызвали особой настороженности, поскольку не были обнаружены рестриктивные нарушения (ЖЕЛ составила 119,2% от должной) и не было снижения ДСЛ (DL 80,3%, VA eff 105,3%, КСО 76,2%), имелись только признаки умеренно выраженной бронхообструкции (снижение МОС<sub>75</sub> до 49,1%, повышение ООЛ до 148,9% по отношению к должным величинам). Однако, на МСКТ легких были обнаружены проявления терминального бронхиолита в нижних сегментах легких (картина «деревя в почках» за счет частичного заполнения просвета бронхиол мокротой), а также уплотнения и деформация бронхов, выпот в перикарде (Рисунок 9). Данный клинический случай показывает, что, несмотря на свою высокую чувствительность, ФВД не всегда дает полное представление о состоянии легких у больных РА, а в некоторых случаях ключом к диагнозу может стать простейшее традиционное обследование.



а) уплотнение стенок бронхов в S10 нижней доли левого легкого, частичное заполнение их просвета мокротой – МСКТ-картина «деревя в почках»; б) выпот в перикарде

Рисунок 9 – Признаки поражения легких у больной 56 лет по результатам МСКТ

Таким образом, в диагностике поражения легких при РА играет первостепенное значение комплексное использование всех методов исследования респираторной системы, четкая аргументация показаний к назначению каждого из них и дифференцированный подход к интерпретации результатов.

### 3.2. Модифицируемые и немодифицируемые факторы, влияющие на поражение легких у больных ревматоидным артритом

Оценка влияния различных факторов на выраженность поражения легких у больных РА осуществлялась путем сопоставления тяжести поражения органов дыхания, определяемой по результатам клинко-инструментального обследования, в разных подгруппах пациентов. При анализе рассматривалось влияние на поражение легких у больных РА немодифицируемых (пол, возраст, давность заболевания, наличие системных проявлений) и потенциально модифицируемых факторов (активность заболевания, использование базисной терапии, рентгенологическая стадия по Штейнброчеру, функциональный класс, курение).

В качестве основных показателей вовлечения дыхательной системы использовались клинические (наличие пульмонологических симптомов, изменений при физикальном исследовании), рентгенологические (наличие изменений на рентгенографии легких, интегральные показатели выраженности интерстициального поражения (МСКТ-интер), поражения бронхов (МСКТ-бронхо) и общий коэффициент поражения дыхательной системы), радиологические (интегральный показатель выраженности перфузионных нарушений), отдельные функциональные параметры и показатели диффузионной способности легких (ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, СОС<sub>25-75</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, бронхиальное сопротивление Raw, удельная бронхиальная проводимость SGaw, DL, трансфер-коэффициент КСО в % от должных величин).

Результаты статистического анализа показали отсутствие достоверных различий между выраженностью поражения легких у мужчин и женщин с РА

(Таблица 19). Однако, относительно небольшая величина выборки больных РА с учетом более редкой встречаемости его у мужчин не позволяет однозначно интерпретировать полученные результаты и полностью исключить влияние пола на поражение легких.

Таблица 19 – Влияние пола на поражение легких у больных РА (критерий Манна-Уитни)

Параметр	Мужчины	Женщины	p
Наличие респираторных симптомов, n (%)	8 (66,7)	63 (67,0)	> 0,05
Наличие физикальных изменений, n (%)	7 (58,3)	64 (68,1)	> 0,05
Наличие изменений на рентгенограмме легких, n (%)	2 (16,7)	10 (10,6)	> 0,05
МСКТ-интер <sup>1</sup> , Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	1 [0; 3]	2 [0; 3]	> 0,05
МСКТ-бронхо <sup>2</sup> , Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	0 [0; 3]	1 [0; 3]	> 0,05
Шкала МСКТ <sup>3</sup> , Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	3 [1; 7]	3,5 [1; 5]	> 0,05
Шкала ОФЭКТ <sup>4</sup> , Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	2 [2; 3]	2 [1; 3]	> 0,05
ЖЕЛ*, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	109,3 [103,1; 116,5]	108,1 [98,5; 120,0]	> 0,05
ОФВ1*, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	100,8 [93,6; 105,1]	105,9 [90,1; 115,3]	> 0,05
СОС <sub>25-75</sub> *, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	61,1 [43,1; 85,2]	75 [50,5; 87,6]	> 0,05
ОФВ1/ЖЕЛ*, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	96,5 [91,7; 98,4]	95,4 [88,5; 99,1]	> 0,05
Raw, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	1,8 [1,7; 1,9]	2,9 [2,1; 3,4]	> 0,05
SGaw*, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	98,2 [82,7; 126,4]	98,2 [80,0; 132,7]	> 0,05
DL*, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	76,1 [71,8; 84,7]	77,2 [66,9; 90,1]	> 0,05
КСО*, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	81,8 [72,3; 87,8]	81,1 [67,9; 90,3]	> 0,05
<sup>1</sup> интегральный показатель выраженности интерстициального поражения по МСКТ			
<sup>2</sup> интегральный показатель выраженности поражения бронхов по МСКТ			
<sup>3</sup> общий коэффициент поражения дыхательной системы по МСКТ			
<sup>4</sup> интегральный показатель выраженности перфузионных нарушений по ОФЭКТ			
* указано в % от должных величин			

Оценка влияния возраста пациента на поражение легких при РА показала более частое вовлечение легких и наиболее тяжелые случаи легочного поражения у лиц старшей возрастной группы (Таблица 20). Больные РА среднего и пожилого возраста (старше 45 лет) имели тенденцию к более частому возникновению респираторных симптомов ( $p = 0,08$ ), чем больные молодого возраста (до 45 лет), и изменения при физикальном осмотре у них обнаруживались достоверно чаще ( $p < 0,01$ ).

Таблица 20 – Влияние возраста на поражение легких у больных РА (ранговая корреляция Спирмена)

Параметр	Возраст		Возраст, в котором дебютировал РА		n
	Коэффициент корреляции	p	Коэффициент корреляции	p	
МСКТ-интер	0,439	< 0,0001	0,379	< 0,001	83
МСКТ-бронхо	0,398	< 0,001	0,245	< 0,05	83
Шкала МСКТ	0,607	< 0,0001	0,508	< 0,0001	83
Шкала ОФЭКТ	0,564	< 0,0001	0,394	< 0,01	56
ЖЕЛ*	0,080	> 0,05	0,061	> 0,05	90
ОФВ1*	- 0,069	> 0,05	- 0,061	> 0,05	90
СОС <sub>25-75</sub> *	- 0,368	< 0,001	- 0,224	< 0,05	90
ОФВ1/ЖЕЛ*	- 0,303	< 0,01	- 0,213	< 0,05	90
Raw	- 0,077	> 0,05	- 0,275	> 0,05	31
SGaw*	0,027	> 0,05	0,352	< 0,1	31
DL*	0,213	< 0,1	0,377	< 0,01	63
КСО*	0,245	< 0,1	0,342	< 0,01	63
* % от должных величин					

С возрастом больного положительно коррелировали частота и тяжесть интерстициального поражения легких и поражения бронхиального дерева по МСКТ, а также выраженность перфузионных нарушений в легких. Ухудшение показателей бронхиальной проходимости (СОС<sub>25-75</sub> и ОФВ1/ЖЕЛ) также

ассоциировалось с более поздним возрастом пациента, в то время как основной индикатор рестриктивных изменений ЖЕЛ (в % от должных величин) не отличался в разных возрастных группах больных РА. Показатели, характеризующие диффузионную способность легких (ДСЛ), оказались хуже у больных молодого возраста: медианы DL и КСО у них составили 72,1% и 69,9% в сравнении с 80,9% и 81,8% у пациентов старше 45 лет ( $p < 0,05$ ).

Важным наблюдением является тот факт, что ни один из рассматриваемых показателей поражения легких не коррелировал с давностью РА (Таблица 21), а вовлечение легких больше зависело от возраста, в котором дебютировал суставной синдром. Таким образом, возникновение заболевания в среднем и пожилом возрасте сопровождается более высоким риском вовлечения дыхательной системы при РА.

Таблица 21 – Влияние давности заболевания на поражение легких у больных РА (ранговая корреляция Спирмена)

Параметр	Возраст, в котором дебютировал РА		n
	Коэффициент корреляции	p	
МСКТ-интер	- 0,015	> 0,05	83
МСКТ-бронхо	0,103	> 0,05	83
Шкала МСКТ	- 0,026	> 0,05	83
Шкала ОФЭКТ	0,106	> 0,05	56
ЖЕЛ*	- 0,011	> 0,05	90
ОФВ1*	- 0,056	> 0,05	90
СОС <sub>25-75</sub> *	- 0,153	> 0,05	90
ОФВ1/ЖЕЛ*	- 0,109	> 0,05	90
Raw	0,186	> 0,05	31
SGaw*	- 0,299	> 0,05	31
DL*	- 0,206	> 0,05	63
КСО*	- 0,123	> 0,05	63
* % от должных величин			

Наличие хотя бы одного из системных проявлений у пациентов с РА (ревматоидные узелки, полиневропатия, кожный васкулит, синдром Шегрена) было ассоциировано с большей выраженностью рестриктивных нарушений (Таблица 22). В подгруппе больных с системными проявлениями ЖЕЛ оказалась достоверно ниже, и эффективный альвеолярный объем имел тенденцию быть более низким, чем у остальных пациентов. Кроме того, данные Таблицы 22 показывают, что у больных РА с системными проявлениями в большей степени нарушалась проходимость бронхов, о чем свидетельствует статистически значимая разница по показателям Raw и SGaw.

Таблица 22 – Поражение легких у больных РА, имеющих системные проявления (критерий Манна-Уитни)

Параметр	Пациенты с системными проявлениями	Пациенты без системных проявлений	p
Наличие респираторных симптомов, n (%)	33 (70,2)	38 (64,4)	> 0,05
Наличие физикальных изменений, n (%)	36 (61,0)	35 (74,5)	> 0,05
Наличие изменений на рентгенограмме легких, n (%)	9 (19,2)	3 (5,1)	< 0,05
Шкала МСКТ, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	3 [1; 6]	4 [2; 5]	> 0,05
Шкала ОФЭКТ, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	2 [1; 3]	2 [2; 3]	> 0,05
ЖЕЛ*, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	107,0 [96,3; 114,1]	114,3 [102,9; 123,8]	< 0,05
СОС <sub>25-75</sub> *, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	65,9 [47,4; 83,7]	77,5 [47,5; 89,5]	> 0,05
Raw, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	3,1 [2,9; 3,6]	2,1 [1,6; 2,8]	< 0,01
SGaw*, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	83,6 [70,0; 97,3]	123,2 [97,3; 160,9]	< 0,01
DL*, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	70,7 [65,8; 89,9]	78,8 [72,3; 89,4]	> 0,05
VAeff*, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	96,5 [82,2; 100,9]	101,3 [90,9; 111,4]	< 0,1
KCO*, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	80,9 [67,9; 91,7]	81,2 [69,9; 86,3]	> 0,05
* указано в % от должных величин			

Активность суставного синдрома, оценивавшаяся с помощью индекса DAS28, коррелировала только с показателями ФВД: у пациентов с более высокой тяжестью суставного поражения в большей степени наблюдалось снижение ЖЕЛ и ОФВ1. При этом активность по DAS28 не была ассоциирована со структурными признаками патологии легких и сосудистыми нарушениями (Таблица 23), хотя были обнаружены корреляции между уровнем СОЭ и степенью микроциркуляторных нарушений ( $r = 0,381$ ,  $p < 0,01$ ,  $n = 54$ ).

Таблица 23 – Влияние активности суставного синдрома на поражение легких у больных РА (ранговая корреляция Спирмена)

Параметр	DAS28		
	Коэффициент корреляции	p	n
Шкала МСКТ	- 0,039	> 0,05	83
Шкала ОФЭКТ	0,193	> 0,05	56
ЖЕЛ*	- 0,310	< 0,01	90
ОФВ1*	- 0,232	< 0,05	90
СОС <sub>25-75</sub> *	- 0,075	> 0,05	90
ФЖЕЛ*	- 0,342	< 0,001	90
DL*	0,029	> 0,05	63
КСО*	0,099	> 0,05	63
* % от должных величин			

Поскольку использование базисной терапии может повлиять на поражение легких как прямо (развитие ИПЛ, ассоциированного с базисной терапией), так и опосредованно (вследствие изменения активности РА или увеличения риска инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессии), была сопоставлена тяжесть поражения легких у пациентов, использующих базисную терапию, и у больных РА без лечения. Достоверных различий между указанными подгруппами обнаружено не было, что может быть связано с малой величиной выборки пациентов без базисной терапии (менее 16% от общего числа больных). Не исключено также, что косвенное влияние базисного лечения через снижение

активности заболевания имеет большее значение в торможении поражения дыхательной системы.

Крайне важным модифицируемым фактором в поражении легких у больных РА является курение (Таблица 24). В данном исследовании 41% пациентов были курильщиками, и у них длительный стаж курения ассоциировался с большей выраженностью поражения легких по данным МСКТ и сосудистыми нарушениями, а также с ухудшением показателей бронхиальной проходимости (СОС<sub>25-75</sub>, ОФВ1/ЖЕЛ). При этом на поражение дыхательной системы в большей степени влиял стаж курения, а не количество выкуриваемых в день сигарет.

Таблица 24 – Влияние курения на поражение легких у больных РА (ранговая корреляция Спирмена)

Параметр	Длительность курения			Индекс курящего человека		
	Коэффициент корреляции	p	n	Коэффициент корреляции	p	n
Шкала МСКТ	0,421	< 0,05	29	0,182	> 0,05	29
Шкала ОФЭКТ	0,645	< 0,01	18	0,278	> 0,05	18
ЖЕЛ*	0,184	> 0,05	34	0,082	> 0,05	34
ОФВ1*	- 0,125	> 0,05	34	- 0,209	> 0,05	34
СОС <sub>25-75</sub> *	- 0,451	< 0,01	34	- 0,381	< 0,05	34
ОФВ1/ЖЕЛ*	- 0,310	< 0,01	34	- 0,418	< 0,05	34
* % от должных величин						

Также у курящих больных РА оказалась ниже диффузионная способность легких (ДСЛ): медианы КСО составили 69,7% у курящих и 85,2% у некурящих (критерий Манна-Уитни,  $p < 0,01$ ), и DL имел тенденцию быть более низким у курящих (73,3% против 80,5%,  $p < 0,1$ ). Таким образом, курение не только потенцирует развитие обструктивных нарушений вентиляции легких, что многократно было доказано прежде, а является также важным фактором в изменении диффузионной и перфузионной функций дыхательной системы.

К потенциально модифицируемым факторам в данной работе отнесены также рентгенологическая стадия артрита по Штейнброкеру и функциональный



класс РА, поскольку адекватная терапия заболевания позволяет замедлить прогрессирование эрозивных изменений в суставах и предотвратить связанное с суставным поражением ограничение жизнедеятельности. Статистический анализ полученных результатов не выявил значимых различий между пациентами с разными рентгенологическими стадиями РА и функциональными классами заболевания. Судя по всему, этапность морфологических изменений в суставном аппарате не соответствует динамике поражения респираторной системы, что объясняет отсутствие корреляций между ними.

Таким образом, результаты данного исследования показывают, что на развитие поражения легких у больных РА во многом влияют немодифицируемые факторы, такие как возраст пациента и наличие системных проявлений. Немаловажную роль в поражении дыхательной системы играют модифицируемые факторы, поэтому достижение ремиссии суставного синдрома с использованием базисного лечения и отказ от курения могут способствовать уменьшению частоты и выраженности легочных проявлений.

### 3.3. Сосудистые нарушения в патогенезе поражения легких у больных ревматоидным артритом

В предыдущих разделах было отмечено, что нарушение легочной перфузии в разной степени имеет место у всех больных РА, проявляясь в виде диффузных нарушений микроциркуляции и локальных изменений кровотока в легких, а на выраженность наблюдаемого дефицита перфузии оказывают влияние возраст пациента, длительность курения и, в некоторой степени, активность суставного синдрома. Также было установлено, что такие факторы как пол больного, давность РА, наличие системных проявлений, функциональный класс и рентгенологическая стадия артрита не влияют на сосудистые нарушения в легких. При исследовании роли сосудистых нарушений в патогенезе поражения легких у больных РА планировалось выяснить как соотносятся между собой структурные и функциональные изменения и сосудистые нарушения в легких.

Результаты МСКТ исследования показали наличие структурных изменений 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. Данные результаты могут свидетельствовать о том, что сосудистые нарушения предшествуют развитию структурных изменений, либо обе стороны процесса взаимосвязаны, а ОФЭКТ в детекции сосудистых нарушений превосходит по чувствительности МСКТ в выявлении признаков патологии легких.

Сравнительный анализ сосудистых нарушений и выраженности структурных изменений в легких, обнаруживаемых на МСКТ, показал отсутствие зависимости между наличием перфузионного дефицита у больных РА и характером изменений в легких. Как интерстициальный процесс, так и поражение бронхиального дерева сопровождалось снижением легочной перфузии, степень которого коррелировала со структурными изменениями, оцененными по интегральным шкалам МСКТ (Таблица 25).

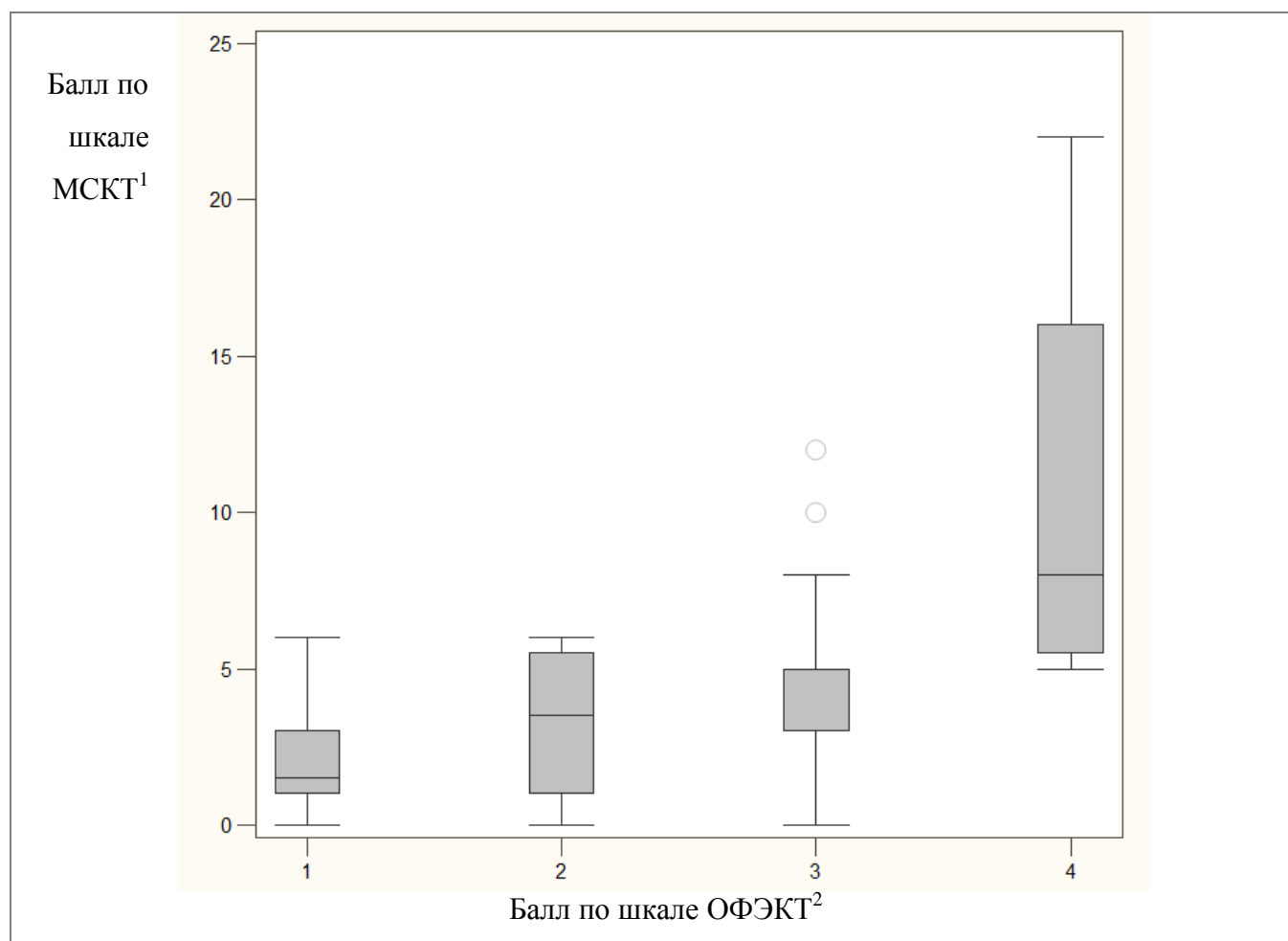
Таблица 25 – Соотношение между структурными и сосудистыми изменениями в легких по данным МСКТ и ОФЭКТ (ранговая корреляция Спирмена)

Корреляция со шкалой ОФЭКТ <sup>1</sup>	Коэффициент корреляции	p	n
МСКТ-интер <sup>2</sup>	0,372	< 0,01	47
МСКТ-бронхо <sup>3</sup>	0,419	< 0,01	47
Шкала МСКТ <sup>4</sup>	0,433	< 0,01	47
<sup>1</sup> интегральный показатель выраженности перфузионных нарушений по ОФЭКТ <sup>2</sup> интегральный показатель выраженности интерстициального поражения по МСКТ <sup>3</sup> интегральный показатель выраженности поражения бронхов по МСКТ <sup>4</sup> общий коэффициент поражения дыхательной системы по МСКТ			

Структурные нарушения, оцененные по интегральной шкале МСКТ, соответствовали тяжести перфузионных нарушений в легких, что наглядно

демонстрирует Рисунок 10. На данном рисунке мы видим, что более высокому баллу по шкале ОФЭКТ соответствовал более высокий балл по интегральной шкале МСКТ.

Наличие косвенных признаков легочной гипертензии на МСКТ (расширение ствола легочной артерии) не отражалось на показателе сосудистых нарушений, что, возможно, связано с малым числом валидных наблюдений (3 из 47 больных РА имели признаки легочной гипертензии на МСКТ).



<sup>1</sup>интегральный показатель выраженности интерстициального поражения по МСКТ

<sup>2</sup>интегральный показатель выраженности перфузионных нарушений по ОФЭКТ

Рисунок 10 – Соотношение между структурными и сосудистыми изменениями в легких по данным МСКТ и ОФЭКТ

Показатели вентиляционной функции дыхательной системы не коррелировали с выраженностью сосудистых нарушений, а в отношении диффузионной способности была обнаружена тенденция к снижению

эффективного альвеолярного объема у больных РА с более выраженным дефицитом перфузии (коэффициент корреляции между баллом по шкале ОФЭКТ и  $V_{Aeff}$  составляет  $-0,345$ ,  $p < 0,1$ ,  $n = 31$ ).

Таким образом, представленные данные демонстрируют, что в формировании любого варианта поражения легких у больных РА определенную роль играет сосудистый компонент. С учетом современных представлений о типовых патологических процессах, происходящих в дыхательной системе, взаимосвязь между структурными изменениями в легких и сосудистыми нарушениями можно объяснить несколькими механизмами.

В первом случае процесс инициируется в системе легочной артерии (легочный васкулит), что впоследствии приводит к ишемическому поражению легочной паренхимы [167, 227]. Во втором варианте в ходе воспалительного процесса при ИПЛ и/или поражении бронхиального дерева [98, 109] образуется ряд медиаторов, влияющих на проницаемость и тонус сосудов, тромбообразование, ангиогенез [244], под действием которых может возникнуть нарушение регионарного кровообращения как на микроциркуляторном уровне, так и в сосудах среднего калибра, что проявляется диффузными изменениями микроциркуляции и локальными изменениями кровотока на ОФЭКТ. В третьем случае снижение легочной перфузии может быть обусловлено шунтированием кровотока в зонах легких с неэффективным газообменом [88, 196], которые образовались в исходе первичного процесса (например, после тромбоза *in situ* ветви легочной артерии при легочном васкулите, участок фиброза при ИПЛ, неентилируемые альвеолы из-за облитерации бронхиол и др.).

Таким образом, сосудистые нарушения являются неотъемлемым компонентом при любом варианте поражения легких у больных РА, могут возникнуть еще до появления рентгенологически определяемых структурных изменений в легочной ткани и по своей выраженности соответствуют им. Раннее возникновение сосудистых нарушений при поражении легких у больных РА и высокая чувствительность ОФЭКТ в выявлении дефицита легочной перфузии

делает данный метод весьма перспективным в диагностике легочного поражения при рассматриваемой патологии.

### 3.4. Значение серологического профиля в формировании поражения легких у больных ревматоидным артритом

Оценка влияния серологического профиля на поражение дыхательной системы у больных РА была проведена путем сравнительного анализа у позитивных и негативных по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (РФ/АЦЦП) пациентов частот встречаемости различных вариантов поражения легких, выявленных по результатам инструментального обследования.

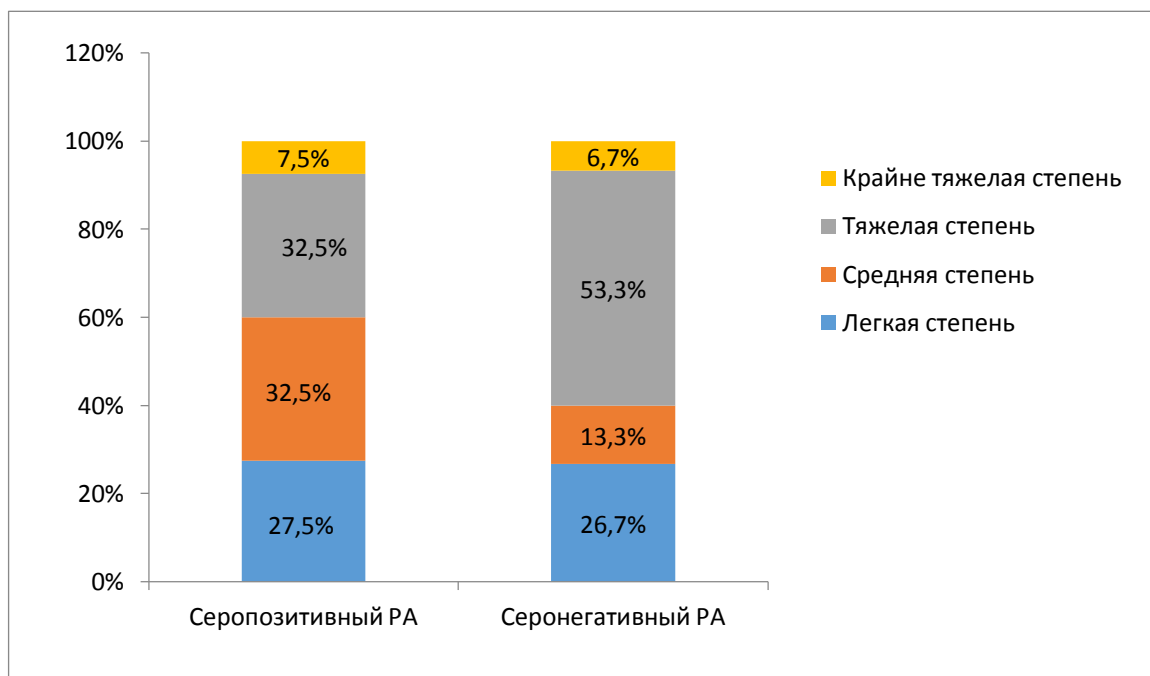
У позитивных и негативных по РФ больных РА непараметрический дисперсионный анализ с использованием критерия Манна-Уитни показал отсутствие достоверных различий как в частоте различных МСКТ-проявлений поражения легких (Таблица 26), так и в значениях интегральных показателей поражения (по шкале МСКТ).

Таблица 26 – МСКТ-проявления поражения дыхательной системы у серопозитивных и серонегативных больных РА

Характер изменений	Признак	Серопозитивный РА (N = 68), n (%)	Серонегативный РА (N = 16), n (%)	p*
Интерстициальные изменения	Ревматоидные узелки	16 (23,9)	3 (18,8)	> 0,05
	Дисковидные ателектазы	10 (14,9)	1 (6,3)	> 0,05
	«Матовое стекло»	25 (37,3)	9 (56,3)	> 0,05
	Фиброзные изменения	13(19,4)	2 (12,5)	> 0,05
Изменения бронхиального аппарата	Бронхообструкция	27 (40,3)	7 (43,8)	> 0,05
	Уплотнения стенок бронхов	16 (23,9)	6 (37,5)	> 0,05

Продолжение таблицы 26

Характер изменений	Признак	Серопозитивный РА (N = 68), n (%)	Серонегативный РА (N = 16), n (%)	p*
Изменения бронхиального аппарата	Терминальный бронхиолит	3 (4,5)	2 (12,5)	> 0,05
	Деформирующий бронхит	3 (4,5)	1 (6,3)	> 0,05
	Бронхоэктазы	4 (5,9)	3 (18,8)	> 0,05
	Эмфизема	6 (8,9)	2 (12,5)	> 0,05
Признаки поражения плевры / сосудов легких	Утолщения плевры, плевральные наслоения	12 (17,9)	4 (25,0)	> 0,05
	Плевральный выпот	1 (1,5)	0 (0,0)	> 0,05
Признаки поражения плевры / сосудов легких	Легочная гипертензия	3 (4,5)	2 (12,5)	> 0,05
	* Критерий Манна-Уитни			



p &gt; 0,05, критерий Манна-Уитни

Рисунок 11 – Выраженность перфузионных нарушений по шкале ОФЭКТ у серопозитивных и серонегативных больных РА

Выраженность сосудистых нарушений в легких по интегральному показателю (шкале ОФЭКТ) у серопозитивных и серонегативных по РФ пациентов также не отличалась, хотя частота тяжелого снижения легочного кровотока у серонегативных пациентов встречалась несколько чаще (Рисунок 11).

У серопозитивных и серонегативных больных РА также были проанализированы значения отдельных функциональных параметров и показателей диффузионной способности легких (Таблица 27), однако, достоверных различий между указанными подгруппами не было обнаружено.

Таблица 27 – Функциональные показатели легких и ДСЛ у серопозитивных и серонегативных больных РА

Параметр	Серопозитивный РА, Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	Серонегативный РА, Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	Критерий Манна-Уитни, p
ЖЕЛ*	108,8 [100,1; 120,0]	105,4 [98,4; 115,9]	> 0,05
ООЛ*	119,7 [97,4; 145,6]	110,6 [107,7; 116,7]	> 0,05
ОФВ1*	103,4 [90,3; 114,1]	107,4 [91,3; 113,1]	> 0,05
СОС <sub>25-75</sub> *	70,8 [47,4; 86,6]	80,3 [56,2; 100,5]	> 0,05
ОФВ1/ЖЕЛ	76,3 [70,8; 80,9]	79,0 [69,8; 81,8]	> 0,05
Raw	2,4 [1,8; 3,1]	2,9 [2,8; 3,4]	> 0,05
SGaw*	98,2 [82,7; 132,7]	92,3 [77,3; 121,8]	> 0,05
DL*	76,3 [66,2; 88,6]	78,6 [68,0; 90,5]	> 0,05
VA eff*	98,4 [88,4; 106,7]	100,1 [91,1; 105,4]	> 0,05
KCO*	80,5 [67,9; 87,4]	81,1 [70,6; 90,5]	> 0,05
* указано в % от должных величин			

У позитивных и негативных по АЦЦП больных РА выраженность поражения дыхательной системы по интегральному показателю (шкале МСКТ) также не отличалась, однако, при сопоставлении частот отдельных легочных проявлений по МСКТ выявлены значимые различия (Таблица 28). 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). Опыт наблюдения за больными РА с крайне высокими титрами АЦЦП показал, что интерстициальное поражение легких у них нередко превалировало по своей выраженности над суставным синдромом. В данном аспекте весьма показательны нижеизложенные клинические случаи.

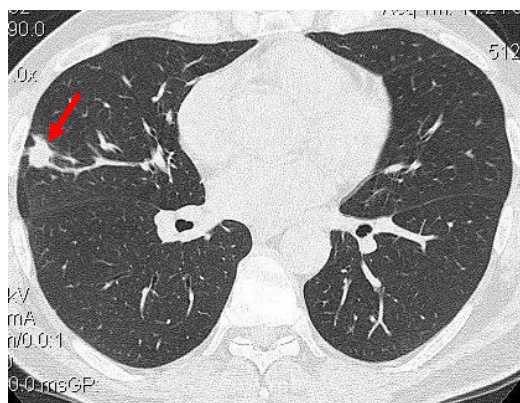
Таблица 28 – МСКТ-проявления поражения дыхательной системы у позитивных и негативных по АЦЦП больных РА

Характер изменений	Признак	Позитивные по АЦЦП (N = 53), n (%)	Негативные по АЦЦП (N = 18), n (%)	p*
Интерстициальные изменения	Ревматоидные узелки	15 (28,9)	1 (5,6)	< 0,05
	Дисковидные ателектазы	7 (13,5)	1 (5,6)	> 0,05
	«Матовое стекло»	16 (30,8)	8 (44,4)	> 0,05
	Фиброзные изменения	10 (19,2)	3 (16,7)	> 0,05
Изменения бронхиального аппарата	Бронхообструкция	23 (44,2)	7 (38,9)	> 0,05
	Уплотнения стенок бронхов	13 (25,0)	4 (22,2)	> 0,05
	Терминальный бронхиолит	4 (7,7)	0 (0,0)	> 0,05
	Деформирующий бронхит	3 (5,8)	0 (0,0)	> 0,05
	Бронхоэктазы	4 (7,7)	2 (11,1)	> 0,05
	Эмфизема	5 (9,6)	3 (16,7)	> 0,05
Признаки поражения плевры / сосудов легких	Утолщения плевры, плевральные наслоения	10 (19,2)	3 (16,7)	> 0,05
	Плевральный выпот	1 (1,9)	0 (0,0)	> 0,05
	Легочная гипертензия	1 (1,9)	3 (16,7)	< 0,05
* Критерий Манна-Уитни				

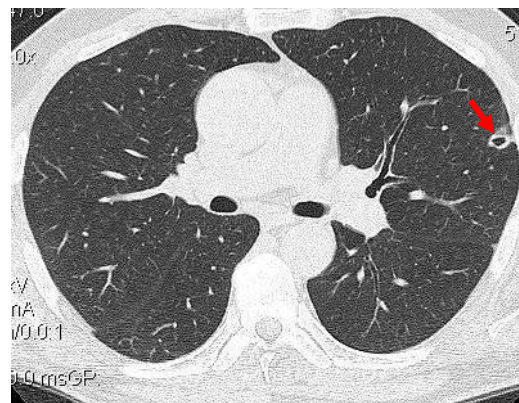
Первое наблюдение: больной РА мужчина, 47 лет с длительностью заболевания менее 2-х лет. Несмотря на умеренную активность суставного синдрома (DAS28 3,2, СОЭ 11 мм/ч, СРБ 4,1 мг/л), у пациента был крайне



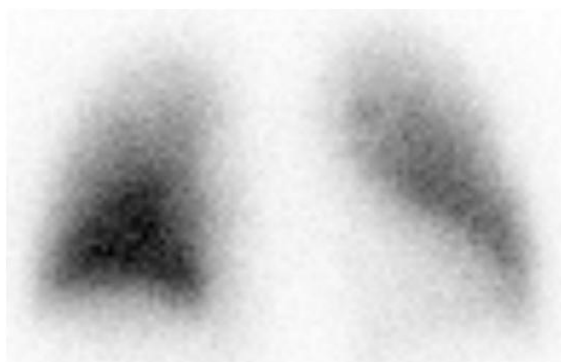
высокий титр АЦЦП – 1611 RU/мл (норма до 30 RU/мл), а при обследовании на МСКТ легких были обнаружены признаки интерстициального поражения в виде ревматоидных узелков с очагами деструкции (Рисунок 12). Других экстраартикулярных проявлений пациент не имел.



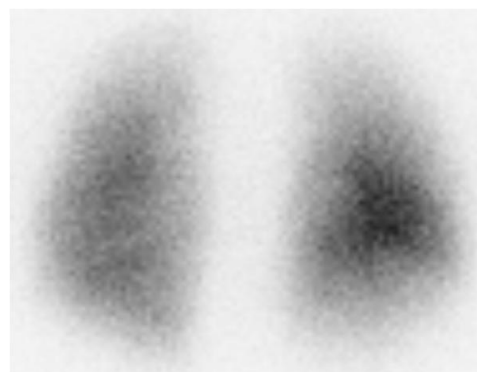
а)



б)



в)



г)

а) ревматоидный узелок – участок уплотнения легочной ткани неправильной формы в субплевральных отделах S4 правого легкого, с четкими неровными контурами, с тяжами к реберной плевре; б) ревматоидный узелок с полостью распада в центре в S4 левого легкого; в-г) ОФЭКТ легких в передней (в) и задней проекции (г): диффузные нарушения микроциркуляции умеренной степени, преимущественно в верхних долях легких

Рисунок 12 – Признаки поражения легких у больного 47 лет по результатам МСКТ и ОФЭКТ

Второй клинический случай: больная РА, 57 лет, также с высоким титром АЦЦП – 1436 RU/мл (норма до 30 RU/мл). Отличительной особенностью данного случая являлся дебют заболевания с развитием выраженных экстраартикулярных

проявлений (тяжелое поражение легких, периферическая полинейропатия) с отсроченным возникновением суставного синдрома. Через 3 года от начала заболевания на МСКТ уже определяется уменьшение объема нижних долей легких с обеих сторон, «сотовое легкое» в нижне-задних субплевральных отделах, тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы (Рисунок 13).

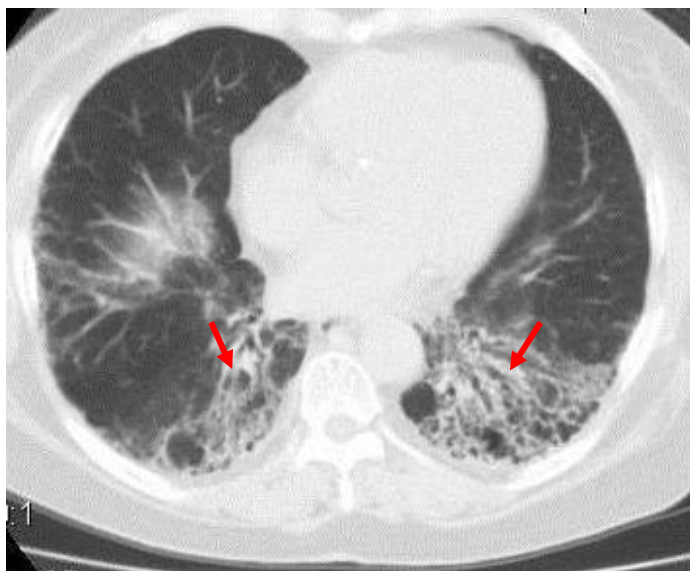
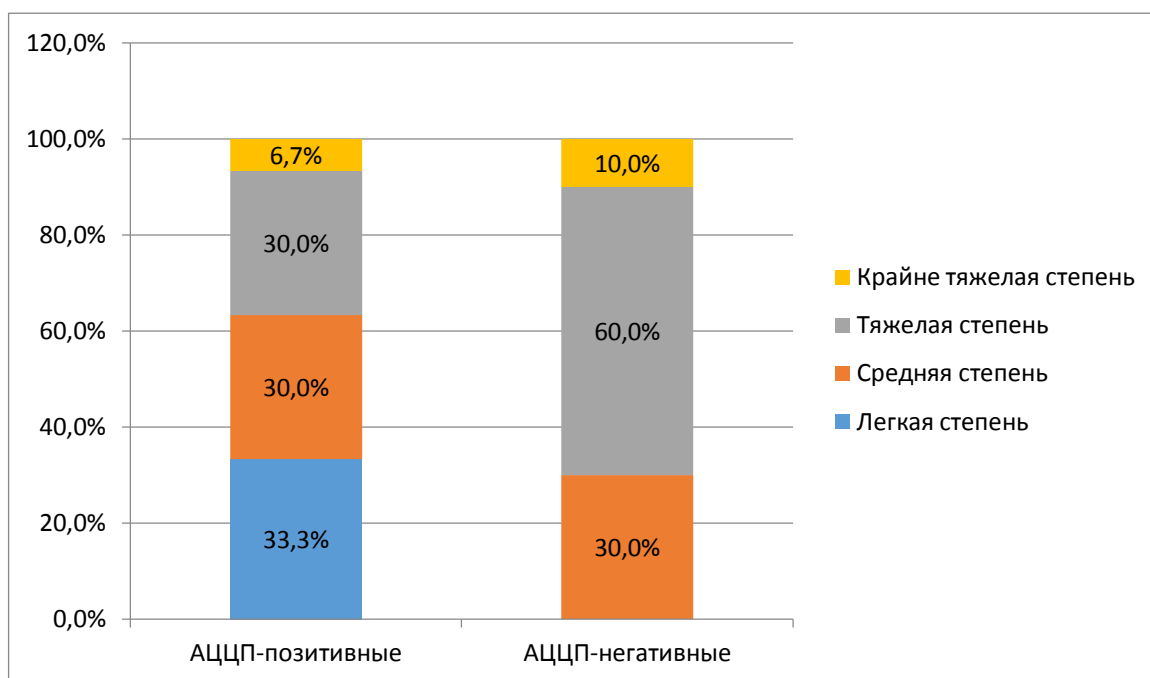


Рисунок 13 – Признаки поражения легких у больной 57 лет по результатам МСКТ («сотовое легкое»)

Таким образом, у АЦЦП-положительных больных РА, особенно с высоким титром АЦЦП, интерстициальное поражение легких имеет, как правило, раннее начало и более агрессивное течение.

У АЦЦП-негативных больных РА значительно чаще наблюдались признаки легочной гипертензии на МСКТ ( $p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни). Результаты ОФЭКТ также подтвердили большую выраженность сосудистых нарушений у АЦЦП-негативных больных РА: значение интегрального показателя дефицита перфузии (шкала ОФЭКТ) у них оказалось достоверно выше, чем у АЦЦП-положительных пациентов ( $p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни). На представленном Рисунке 14 видно, что у АЦЦП-положительных 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.



$p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни

Рисунок 14 – Выраженность перфузионных нарушений по шкале ОФЭКТ у позитивных и негативных по АЦЦП больных РА

При анализе вентиляционной и диффузионной функции легких у АЦЦП-позитивных и АЦЦП-негативных больных РА не было обнаружено статистически значимых различий, о чем свидетельствуют данные Таблицы 29.

Таблица 29 – Функциональные показатели легких и ДСЛ у позитивных и негативных по АЦЦП больных РА

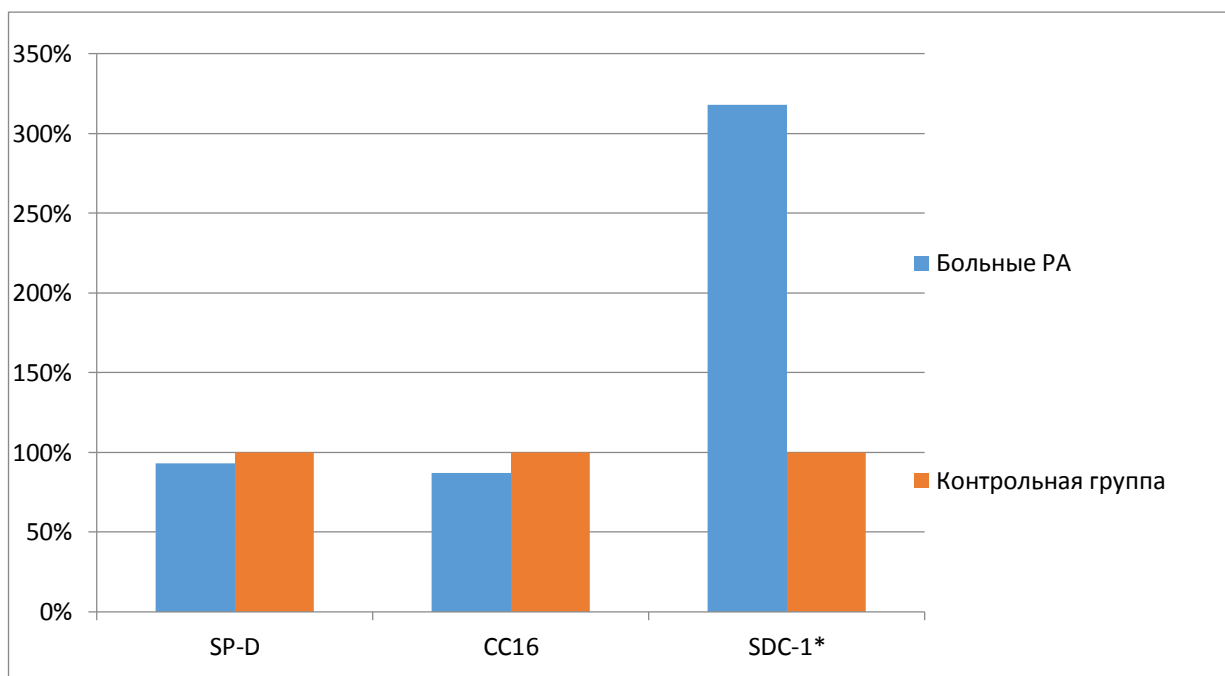
Параметр	Позитивные по АЦЦП, Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	Негативные по АЦЦП, Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	Критерий Манна-Уитни, p
ЖЕЛ*	107,7 [98,1; 118,2]	108,9 [99,0; 116,8]	> 0,05
ОФВ1*	101,0 [90,1; 114,1]	103,4 [90,0; 115,3]	> 0,05
СОС <sub>25-75</sub> *	70,8 [47,7; 85,3]	83,7 [46,2; 90,0]	> 0,05
ОФВ1/ЖЕЛ	76,9 [71,2; 80,2]	76,5 [69,2; 81,8]	> 0,05
Raw	2,1 [1,6; 3,4]	2,9 [2,9; 3,0]	> 0,05
DL*	77,6 [70,7; 89,4]	81,4 [67,0; 90,0]	> 0,05
КСО*	82,4 [69,0; 87,7]	79,9 [67,7; 94,0]	> 0,05

\* указано в % от должных величин

Таким образом, результаты инструментального обследования дыхательной системы у больных РА показали, что частота и характер поражения легких у серопозитивных и серонегативных по РФ пациентов не отличается. Серологический профиль больного по АЦЦП, напротив, влияет на поражение легких: у АЦЦП-позитивных пациентов чаще наблюдаются интерстициальные изменения в легких, а у АЦЦП-негативных – сосудистые нарушения. По всей видимости, это обусловлено различием в патогенезе поражения легких у АЦЦП-позитивных и АЦЦП-негативных больных.

### 3.5. Сывороточные маркеры в диагностике поражения легких у больных ревматоидным артритом

Определение содержания в сыворотке крови маркеров поражения легких и сосудов: сурфактантного протеина D (SP-D), белка клеток Клара (CC16) и синдекана-1 (SDC-1) – проводилось у больных РА и в контрольной группе (Рисунок 15).



\*  $p < 0,01$

Рисунок 15 – Медианы SP-D, CC16 и SDC-1 у больных РА (по отношению к контрольной группе)

При сопоставлении уровней сывороточных маркеров в указанных группах выявлено, что содержание SDC-1 у больных РА было значимо выше в сравнении с контролем ( $p < 0,01$ ) (Таблица 30). Уровни SP-D и CC16 у пациентов были несколько ниже, чем у здоровых лиц, однако, различия не достигли статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Таблица 30 – Содержание SP-D, CC16 и SDC-1 у больных РА и в контрольной группе, нг/мл (критерий Манна-Уитни)

Маркер	Больные РА		Контрольная группа		p
	Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	N	Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	N	
SP-D	71,6 [37,5; 113,5]	64	76,8 [59,6; 119,4]	11	> 0,05
CC16	18,6 [12,9; 27,6]	64	21,4 [17,9; 29,7]	11	> 0,05
SDC-1	3,5 [1,2; 5,5]	98	1,1 [0,6; 1,9]	11	< 0,01

В ходе статистического анализа было установлено, что исследуемые маркеры у больных РА разного пола и возраста не различались ( $p > 0,05$ ). Также их уровень не зависел от активности суставного синдрома, давности заболевания и рентгенологической стадии поражения суставов, функционального класса артрита и наличия системных проявлений РА (Таблица 31). Таким образом, перечисленные немодифицируемые и модифицируемые факторы не влияют на уровень SP-D, CC16 и SDC-1 у больных РА.

Дальнейший статистический анализ результатов исследования был направлен на установление связей между уровнем сывороточных маркеров SP-D, CC16 и SDC-1 и признаками поражения легких, обнаруженными по итогам клинико-инструментального обследования больных РА.

Было установлено, что содержание SP-D, CC16 и SDC-1 не различалось в зависимости от наличия пульмонологических жалоб, физикальных симптомов легочного поражения и признаков патологии легких на рентгенографии органов грудной клетки.

Таблица 31 – Содержание SP-D, CC16 и SDC-1 в подгруппах больных РА, нг/мл

Параметр	Подгруппы	SP-D Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	CC16 Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	SDC-1 Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]
Пол*	Мужчины	78,3 [28,2; 119,3]	18,9 [14,5; 19,9]	6,4 [1,6; 123,3]
	Женщины	71,6 [38,1; 104,6]	18,4 [12,9; 27,6]	5,3 [2,2; 28,9]
Возраст*	Моложе 50 лет	79,5 [37,5; 116,7]	17,6 [10,1; 22,6]	4,2 [1,8; 36,3]
	50 лет и старше	73,1 [43,0; 113,5]	19,1 [13,7; 31,2]	6,1 [3,3; 37,3]
Системные проявления*	Есть	74,9 [47,6; 115,1]	19,5 [15,0; 29,9]	5,3 [2,0; 37,3]
	Нет	75,9 [37,5; 113,9]	16,7 [12,1; 24,2]	6,5 [2,9; 23,9]
DAS28**	Ремиссия	126,8 [97,1; 151,8]	17,7 [13,7; 19,5]	3,0 [0,5; 19,2]
	Низкая активность	85,4 [37,5; 113,5]	23,1 [14,9; 29,8]	9,7 [3,5; 111,1]
	Умеренная активность	48,6 [31,2; 95,3]	18,3 [14,0; 21,7]	6,7 [2,9; 51,8]
DAS28**	Высокая активность	75,9 [51,2; 102,4]	19,7 [10,1; 33,6]	5,2 [1,6; 14,9]
Рентгенологическая стадия РА**	I	68,4 [41,7; 117,2]	18,0 [14,0; 27,7]	6,8 [4,5; 49,4]
	II	64,3 [40,5; 108,3]	14,8 [7,3; 21,2]	4,7 [1,6; 19,2]
	III	78,7 [47,6; 116,7]	18,3 [11,6; 27,6]	4,6 [2,5; 27,6]
	IV	88,8 [30,5; 119,3]	31,2 [20,9; 51,7]	5,7 [1,2; 45,2]
Функциональный класс РА**	I	88,6 [43,0; 118,4]	16,7 [13,7; 22,7]	5,1 [3,6; 17,1]
	II	61,9 [42,8; 112,0]	19,3 [12,6; 29,8]	5,5 [2,0; 51,8]
	III	31,9 [24,3; 119,3]	18,3 [6,9; 19,1]	8,2 [2,5; 111,1]
	IV	-	-	-
* p > 0,05, критерий Манна-Уитни				
** p > 0,05, критерий Краскела-Уоллиса				

Результаты МСКТ легких были проанализированы на предмет соответствия уровней исследуемых маркеров определенному рентгенологическому паттерну поражения – интерстициальное поражение легких (ИПЛ) и/или поражение бронхиального дерева (Таблица 32). Данные Таблицы 32 демонстрируют содержание SP-D, CC16 и SDC-1 в подгруппах больных РА, имеющих следующие изменения на МСКТ-сканах: полное отсутствие признаков поражения легочного

интерстиция и бронхов, наличие какого-либо признака ИПЛ (ревматоидные узелки, «матовое стекло», интерстициальный фиброз и др.), наличие какого-либо признака поражения бронхиального дерева (уплотнение или деформация бронхов, бронхообструкция, бронхиолит и др.), наличие сочетанного поражения интерстиция и бронхов. Непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса показал отсутствие достоверных различий между указанными подгруппами по уровню исследуемых маркеров, что отвергает гипотезу о связи SP-D, CC16 и SDC-1 с рентгенологическим паттерном поражения легких у больных РА.

Таблица 32 – Содержание SP-D, CC16 и SDC-1 при разных вариантах поражения легких по данным МСКТ у больных РА, нг/мл

Подгруппы	SP-D Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	CC16 Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	SDC-1 Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]
Отсутствие признаков ИПЛ и поражения бронхов*	51,5 [38,1; 116,7]	10,1 [6,9; 22,7]	2,8 [2,2; 17,9]
Наличие одного и более признаков ИПЛ*	59,2 [40,2; 106,0]	18,9 [14,1; 29,2]	5,5 [2,8; 45,2]
Наличие одного и более признаков поражения бронхов*	64,3 [44,9; 117,6]	20,0 [14,8; 31,8]	6,3 [3,0; 49,4]
Наличие сочетанного поражения легочного интерстиция и бронхов*	49,1 [37,5; 133,7]	19,7 [14,4; 37,3]	5,3 [2,8; 45,2]
*p > 0,05, критерий Краскела-Уоллиса			

Связь между уровнями сывороточных маркеров и разными вариантами поражения легких рассмотрена более подробно в соответствующих разделах.

### 3.5.1. Сурфактантный протеин D у больных ревматоидным артритом и его связь с интерстициальным поражением легких

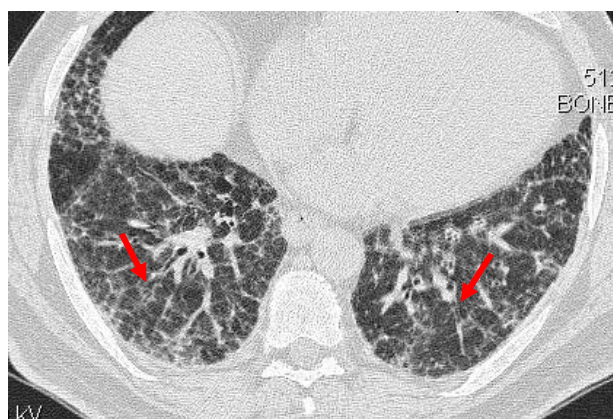
Исходно предполагалось, что сурфактантный протеин D (SP-D) может являться маркером ИПЛ у больных РА, но рассмотренные выше данные Таблицы 32 показывают, что уровень SP-D у пациентов с РА с одним и более признаком ИПЛ не отличался от такового у остальных больных. Вместе с тем, содержание

SP-D в подгруппе пациентов, имеющих ревматоидные узелки в легких, оказалось значимо ниже, чем у остальных (медианы составили 42,9 и 73,9 нг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ). Однако, результаты нашего исследования не обнаружили статистически значимых корреляций между уровнем SP-D и функциональными показателями легочной вентиляции и ДСЛ, и зависимости с легочным кровотоком также не было установлено. Таким образом, полученных данных недостаточно для убедительного подтверждения гипотезы о связи SP-D с ИПЛ у больных РА.

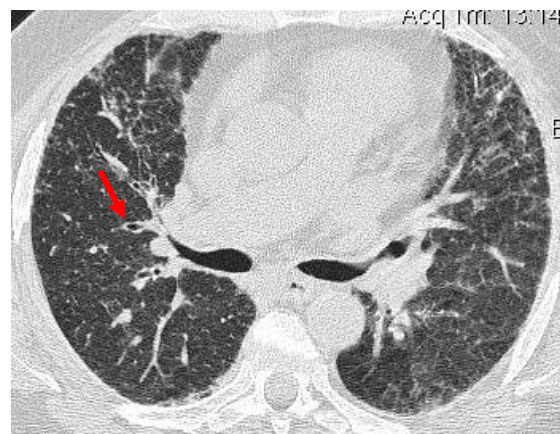
В то же время отдельные наблюдения позволяют предположить, что изменение уровня SP-D носит разнонаправленный характер у пациентов с РА, зависящий от стадии развития интерстициального процесса: повышение содержания SP-D наблюдается в дебюте ИПЛ, а его снижение – на поздних стадиях при развитии фиброза. Данное предположение можно проиллюстрировать следующими клиническими случаями.

Первое наблюдение у больной 72 лет, с поздней стадией серопозитивного, АЦЦП-позитивного артрита с высокой активностью (DAS28 на момент обследования 6,93). При инструментальном обследовании пациентки обнаружены признаки ИПЛ (Рисунок 16): на МСКТ-сканах определяется усиление периферического легочного интерстиция преимущественно в нижних отделах обоих легких с формированием отдельных участков фиброза, а также изменения в бронхиальном дереве (уплотнение и утолщение стенок бронхов), и плевральный выпот. Сосудистые нарушения, обнаруженные с помощью ОФЭКТ, имели тяжелую степень выраженности (3 балла по интегральной шкале): на фоне диффузных нарушений микроциркуляции имелись выраженное снижение перфузии в плащевых и наддиафрагмальных отделах легких, а также множественные дефекты перфузии неправильной формы, соответствующие по своему расположению участкам фиброза на МСКТ. Исследование сывороточного содержания SP-D у больной показало один из самых низких результатов среди пациентов с РА – 22,0 нг/мл (при уровне в контрольной группе 76,8 нг/мл).

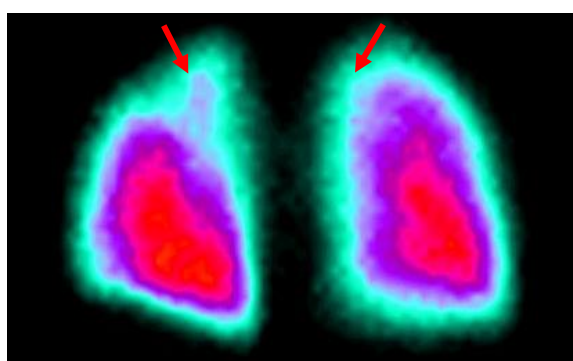




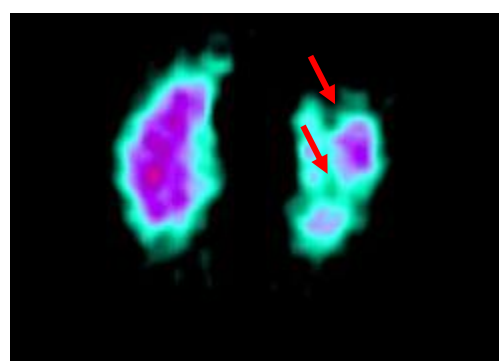
а)



б)



в)



г)

а) стойкое усиление периферического легочного интерстиция за счет внутридольковых структур и междольковых перегородок – формирование фиброзных изменений по типу неспецифической интерстициальной пневмонии; б) утолщение стенок и деформация просвета бронхов; в) снижение перфузии в плащевых и наддиафрагмальных отделах легких на ОФЭКТ (передняя проекция); г) дефекты перфузии (поперечный срез).

Рисунок 16 – Признаки поражения легких у больной 72 лет по результатам МСКТ и ОФЭКТ

Во втором клиническом случае инструментальное обследование легких и определение содержания SP-D проводилось дважды с интервалом в 6 месяцев. Больная 33 лет, с серопозитивным, АЦЦП-негативным РА, с умеренной активностью (DAS28 на момент обследования 3,99). По результатам МСКТ убедительных данных за наличие ИПЛ в рамках РА получено не было, хотя имелось незначительное усиление периферического легочного интерстиция. Однако, уровень SP-D у больной возрос более чем в 2,5 раза (250,4 в сравнении с

исходным 91,2 нг/мл) и снизилась ДСЛ за счет утолщения альвеолярнокапиллярной мембраны: нормальные значения DL и эффективного альвеолярного объема VA eff (79,0 и 116,4% от должных) в сочетании с умеренно сниженным трансфер-коэффициентом КСО (67,9%). Таким образом, в данном случае исследование SP-D и ДСЛ оказались более показательными и позволили выявить процесс еще до развития рентгенологических признаков ИПЛ.

Не исключено, что хотя МСКТ и является «золотым стандартом» диагностики поражения легких, но исследование ДСЛ и SP-D могут быть индикаторами очень ранней стадии развития ИПЛ у больных РА, когда изменения на МСКТ-сканах отсутствуют. Данное предположение объясняет тот факт, что у 58,8% обследованных больных РА, не имеющих признаков ИПЛ на МСКТ, была снижена ДСЛ. Однако, обращает на себя внимание то, что у 65,8% больных РА с признаками ИПЛ не была снижена ДСЛ. Вероятно, ДСЛ и SP-D меняются на разных этапах развития ИПЛ у пациентов с РА за счет разных механизмов.

На основании представленных данных, с учетом современных представлений о стадийности течения ИПЛ [244], можно предложить следующую гипотезу о взаимосвязи содержания SP-D и уровня ДСЛ при интерстициальном поражении легких. На первом этапе развитие воспаления при ИПЛ носит экссудативный характер: возникает отек и увеличение проницаемости в области альвеолокапиллярной мембраны, за счет чего происходит повышение утечки SP-D в кровотоки и его содержание в сыворотке растет [128]. Также в эту стадию происходит снижение диффузии газов через мембрану, сопровождающееся характерным снижением ДСЛ (падение коэффициента КСО при нормальном значении VAeff). Дополнительным механизмом увеличения SP-D в сыворотке, вероятно, является повышение его синтеза альвеолоцитами II типа в ходе развивающегося воспаления [85, 141]. Во вторую стадию ИПЛ, когда выраженность экссудации уменьшается, происходит нормализация SP-D и ДСЛ [104]. Однако, на третьей стадии по мере нарастания пролиферативных процессов – ремоделирования межклеточного матрикса и развития фиброза – уменьшается объем функционирующей легочной паренхимы [244], за счет чего происходит

снижение площади поверхности для диффузии газов, альвеолярного объема и уменьшение количества клеток, продуцирующих SP-D. Поэтому в третьей стадии мы наблюдаем падение уровня SP-D и снижение ДСЛ, но уже с уменьшением  $V_{Aeff}$ .

Разнонаправленные изменения содержания SP-D затрудняют его использование как диагностического маркера ИПЛ при РА, поскольку в группу больных с нормальными значениями SP-D попадают и больные без ИПЛ, и пациенты со второй стадией ИПЛ. В то же время, нельзя исключить, что при скрининговом использовании этого маркера возможно зафиксировать момент инициации интерстициального процесса в легких, при котором уровень SP-D растет, как в представленном выше клиническом случае. Однако, для подтверждения данной гипотезы необходимо прицельное проспективное исследование.

### 3.5.2. Белок клеток Клара CC16 у больных ревматоидным артритом и его значение в бронхообструктивных нарушениях

Содержание протеина клеток Клара CC16, как было рассмотрено выше (Рисунок 15), достоверно не отличалось у больных РА от контрольной группы и не зависело от различных модифицируемых и немодифицируемых факторов (пол, возраст, давность и активность заболевания и др.). В ходе статистической обработки результатов также было установлено, что уровень CC16 не связан с каким-либо из рентгенологических паттернов поражения легких (Таблица 32).

В то же время корреляционный анализ показал связь между содержанием в сыворотке CC16 и рядом функциональных параметров вентиляции легких (Таблица 33). Для показателей рестриктивных нарушений вентиляции эта зависимость была выражена в меньшей степени и ограничивалась слабой корреляцией уровня CC16 с ЖЕЛ. При этом практически все показатели бронхиальной проходимости в той или иной степени коррелировали с протеином CC16, причем с уменьшением содержания CC16 снижались скоростные

показатели (ОФВ1, СОС<sub>25-75</sub>, ОФВ1/ЖЕЛ, SGaw) и увеличивалась ООЛ, т.е. возрастала степень бронхообструкции. Постбронходилатационные значения показателей также коррелировали с протеином клеток Клара, как и исходные величины до ингаляции вентолина.

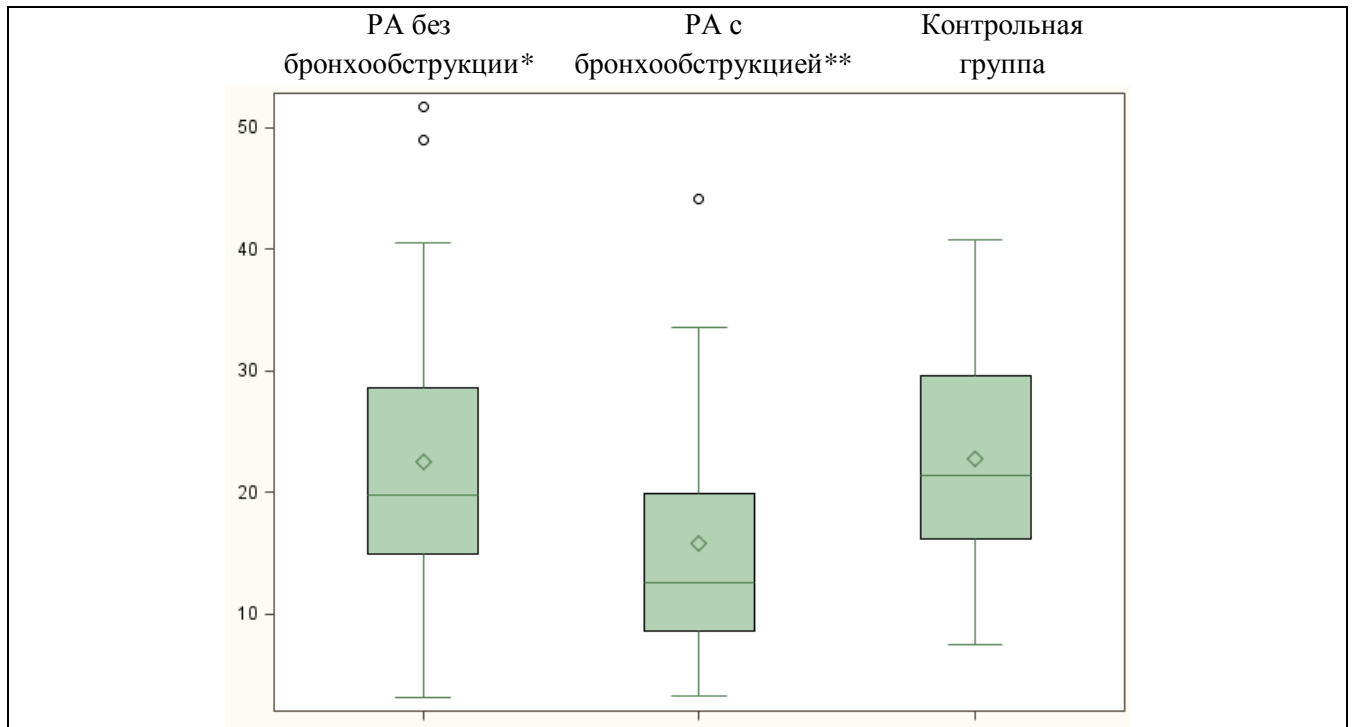
Таблица 33 – Корреляции СС16 с функциональными показателями вентиляционной способности легких у больных РА (ранговая корреляция Спирмена)

Параметр*	Исходные величины			После ингаляции вентолина		
	Коэффициент корреляции	p	n	Коэффициент корреляции	p	n
Статические легочные объемы						
ЖЕЛ	0,295	< 0,05	46	0,168	> 0,05	46
ООЛ	- 0,577	< 0,05	13	- 0,481	> 0,05	13
Бронхиальная проходимость						
ФЖЕЛ	0,272	< 0,1	46	0,193	> 0,05	46
ОФВ1	0,376	< 0,05	46	0,404	< 0,01	46
СОС <sub>25-75</sub>	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						

Выявленные корреляции стали основанием предполагать, что изменение содержания СС16 в первую очередь ассоциировано с бронхообструктивными нарушениями у больных РА. Как оказалось, у пациентов с РА, имеющих бронхообструкцию (критерием ее наличия было принято снижение исходной СОС<sub>25-75</sub> менее 60% по отношению к должной величине [72]), уровень СС16 был достоверно ниже, чем у больных РА без нарушения проходимости бронхов и в контрольной группе (Таблица 34). При этом сывороточное содержание СС16 у больных РА без бронхообструкции и в контрольной группе были сопоставимы между собой (Рисунок 18).

Таблица 34 – Содержание СС16 у больных РА и в контрольной группе, нг/мл

№	Подгруппа	Содержание СС16, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	N
1	Больные РА без бронхообструкции	19,8 [14,9; 28,6]	31
2	Больные РА с бронхообструкцией	12,6 [8,6; 19,9]	15
3	Контрольная группа	21,4 [17,9; 29,7]	11



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

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

Рисунок 18 – Уровень СС16 у больных РА и в контрольной группе

Граничное значение сывороточного содержания белка клеток Клара СС16 (порог отсечения), ниже которого наиболее вероятно наличие бронхообструкции у больных РА, было вычислено с помощью логистической регрессии и составило  $7,2 \pm 0,2$  нг/мл. С использованием данного значения была построена таблица сопряженности (Таблица 35), с помощью которой были рассчитаны чувствительность и специфичность определения протеина СС16 как метода индикации бронхообструкции у больных РА – 20% и 94% соответственно.

Таблица 35 – Содержание СС16 у больных РА и наличие бронхообструкции

Наличие бронхообструкции*	Предположение о наличии бронхообструкции		Итого
	Нет (СС16 > 7,4 нг/мл)	Есть (СС16 < 6,9 нг/мл)	
Нет	29	2	31
Есть	12	3	15
Итого	41	5	46

\* снижение исходной СОС<sub>25-75</sub> ниже 60% по отношению к должной

Предсказательная способность индикации бронхообструкции с помощью СС16 была уточнена с помощью ROC-кривой (Рисунок 19), при этом площадь под кривой составила 0,69 ( $p < 0,05$ ) с 95% доверительным интервалом [0,52; 0,87], что подтверждает возможность использования теста для диагностики бронхообструктивных нарушений у больных РА. При анализе координат ROC-кривой было установлено, что повышение порога отсечения с вычисленного значения ( $7,2 \pm 0,2$  нг/мл) до 14,1 нг/мл позволяет достичь более высокой чувствительности. При этом использование значения 14,1 нг/мл в качестве граничного характеризуется максимальным балансом между чувствительностью и специфичностью метода (60% и 84% соответственно).

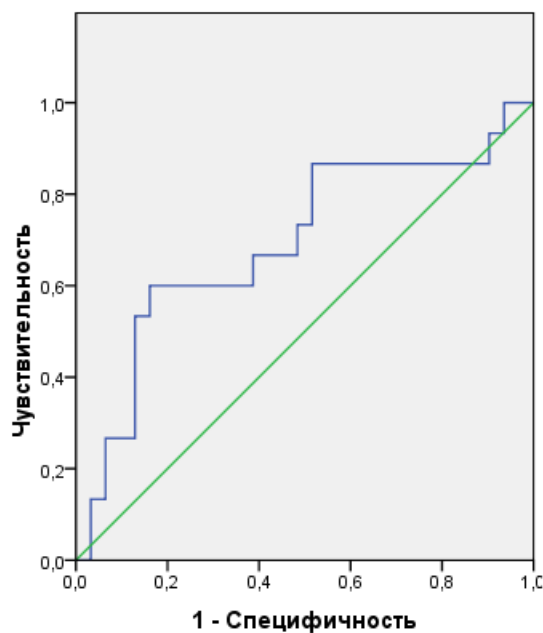


Рисунок 19 – ROC-анализ для белка клеток Клара СС16 у больных РА

Таким образом, представленные данные демонстрируют очевидную вовлеченность клеток Клара в патогенез бронхообструктивных нарушений, как одного из вариантов поражения легких у больных РА, важным компонентом которого, по всей видимости, является снижение секреторной активности клеток Клара, сопровождающееся уменьшением продукции их главного противовоспалительного протеина СС16. Исследование сывороточного уровня белка клеток Клара СС16 может быть использовано в качестве метода диагностики бронхообструктивных нарушений у больных РА.

### 3.5.3. Синдекан-1 и сосудистые нарушения при поражении легких у больных ревматоидным артритом

Протеогликан гликокаликса эндотелиоцитов синдекан-1 (SDC-1) принимает участие во многих процессах: в рекрутировании лейкоцитов, репарации тканей, опухолевом росте и ангиогенезе. В рамках данного исследования SDC-1 прежде всего рассматривался в качестве маркера эндотелиальной дисфункции. Оказалось, 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,  $p < 0,01$ ). Хотя другие методы исследования эндотелиальной дисфункции у пациентов в рамках данной работы не проводились, все же можно считать значимое повышение уровня SDC-1 косвенным признаком наличия дисфункции эндотелия у больных РА.

Исходно было предположено, что увеличение содержания в крови SDC-1 у пациентов с РА связано с развитием воспаления и обусловленным им локальным удалением («shedding») SDC-1 с поверхности эндотелия. Маловероятно, что основным источником SDC-1 является микроциркуляторная сеть воспаленной синовии при РА, поскольку при артрите молекула протеогликана должна преодолеть барьер между синовией и микрососудом, чтобы оказаться в крови. Учитывая гораздо большую общую площадь поверхности микрососудов легких по сравнению с синовиальной оболочкой вовлеченных при РА суставов, было

предположено, что повышение уровня SDC-1 в крови связано, прежде всего, с поражением легких, а количеством SDC-1, удаленного с эндотелия вследствие синовита, можно пренебречь ввиду его малой величины и приблизительного равенства у всех пациентов с синовитом при условии примерно одинакового количества пораженных суставов.

Перед тем как оценить взаимосвязь между уровнем SDC-1 и легочной перфузией у больных РА, был проведен анализ влияния ряда факторов, которые теоретически могли привести к возникновению эндотелиальной дисфункции и, тем самым, вызвать дополнительное повышение сывороточного содержания SDC-1. В данном аспекте была проведена оценка влияния таких факторов, как гиперхолестеринемия (выше 5,1 ммоль/л), почечные осложнения РА (уровень скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин), сопутствующая патология (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение), использование режимов интенсивной противовоспалительной терапии (плазмаферез с парциальным цитаферезом и инкубацией лейкоцитов в растворе дексаметазона или пульс-терапия метилпреднизолоном). Оказалось, что только последний из вышеперечисленных факторов (использование режимов интенсивной противовоспалительной терапии) оказывает значимое влияние на уровень SDC-1, что наглядно демонстрирует Таблица 36.

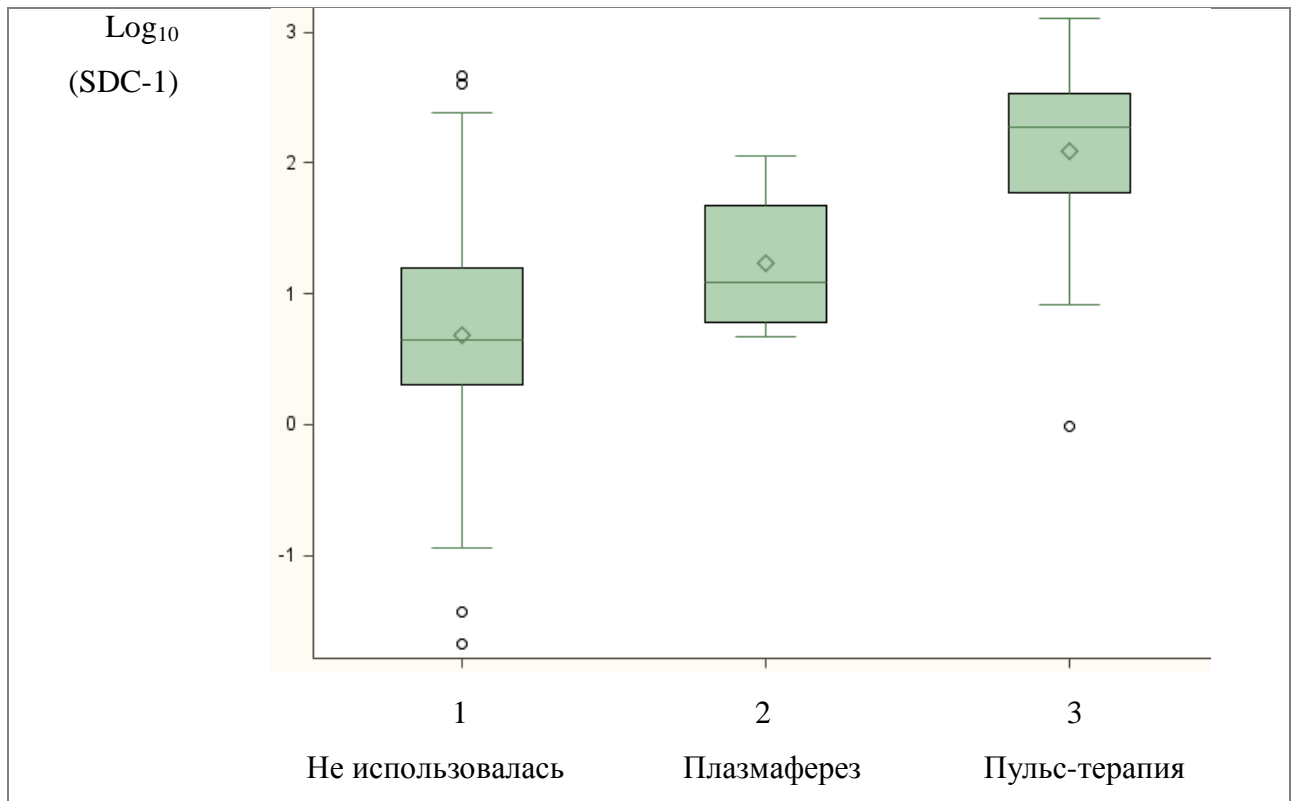
Таблица 36 – Содержание SDC-1 у больных РА и использование режимов интенсивной противовоспалительной терапии, нг/мл

№	Интенсивная противовоспалительная терапия	Содержание SDC-1, Ме [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	N
0	Контрольная группа	1,1 [0,6; 1,9]	11
1	Не использовалась	4,5 [1,9; 15,8]	81
2	Плазмаферез с парциальным цитаферезом и инкубацией лейкоцитов в растворе дексаметазона	13,6 [6,4; 66,6]	4
3	Пульс-терапия метилпреднизолоном	187,5 [59,7; 341,6]	13

Было установлено, что применение у пациентов плазмафереза с целью подавления активности РА вызывает транзиторное повышение содержания SDC-1



в 3 раза, а пульс-терапии метилпреднизолоном – более чем в 40 раз по сравнению с остальными пациентами (Рисунок 20).



Различия между подгруппами, критерий Манна-Уитни:

1 и 2:  $p > 0,05$ ; 1 и 3:  $p < 0,0001$ ; 2 и 3:  $p < 0,05$

Рисунок 20 – Влияние режимов интенсивной противовоспалительной терапии на уровень SDC-1 у больных РА

Поскольку протокол процедуры плазмафереза включал в себя инкубацию лейкоцитов в растворе глюкокортикоида дексаметазона, то, вероятнее всего, именно парентеральное использование глюкокортикоидов вызывает значительное повышение SDC-1. С одной стороны, данный факт может быть объяснен влиянием данной группы препаратов на функцию эндотелия. С другой стороны, удаление комплексов эктодоменов SDC-1 с провоспалительными цитокинами с поверхности эндотелия («shedding») является также механизмом ограничения воспаления, поэтому значительное повышение SDC-1 при парентеральном использовании глюкокортикоидов может отражать одно из проявлений противовоспалительного действия данных препаратов.

Для того чтобы оценить связь между уровнем SDC-1 и нарушением легочной перфузии, была проанализирована выборка пациентов с РА, у которых не использовались плазмаферез или пульс-терапия. У них были сопоставлены содержание SDC-1 и выраженность сосудистых нарушений на основании интегрального показателя – шкалы ОФЭКТ. Ввиду малого числа больных с крайне тяжелой степенью нарушений легочной перфузии (4 балла по шкале ОФЭКТ), они были объединены с подгруппой больных с тяжелыми сосудистыми нарушениями (3 балла). Данные Таблицы 37 показывают, что содержание SDC-1 у больных РА при различных степенях сосудистых нарушений в легких достоверно не отличалось.

Таблица 37 – Содержание SDC-1 и сосудистые нарушения у больных РА

Балл по шкале ОФЭКТ	Содержание SDC-1*, Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	N
1	2,5 [1,2; 6,5]	13
2	4,3 [2,9; 5,5]	12
3 и 4	4,0 [0,9; 11,3]	23
*различия между подгруппами не значимы ( $p > 0,05$ ), критерий Краскела-Уоллиса		

Однако, при этом уровень SDC-1 при нарастании тяжести перфузионных нарушений от легких к тяжелым (от 1 к 4 баллам по шкале) имел некоторую тенденцию к повышению, что наглядно представлено на Рисунке 21.

Поскольку в подгруппе пациентов с легкими нарушениями перфузии (1 балл по шкале ОФЭКТ) часть больных не имела структурных изменений в легких по данным МСКТ, было решено разделить всех пациентов на 2 категории: больные с выраженным снижением перфузии (2 и более баллов по шкале) и больные со слабым снижением перфузии (1 балл по шкале ОФЭКТ). Сравнение содержания SDC-1 в указанных категориях показало тенденцию к более высокому уровню данного маркера у больных РА с выраженным снижением перфузии (Таблица 38).

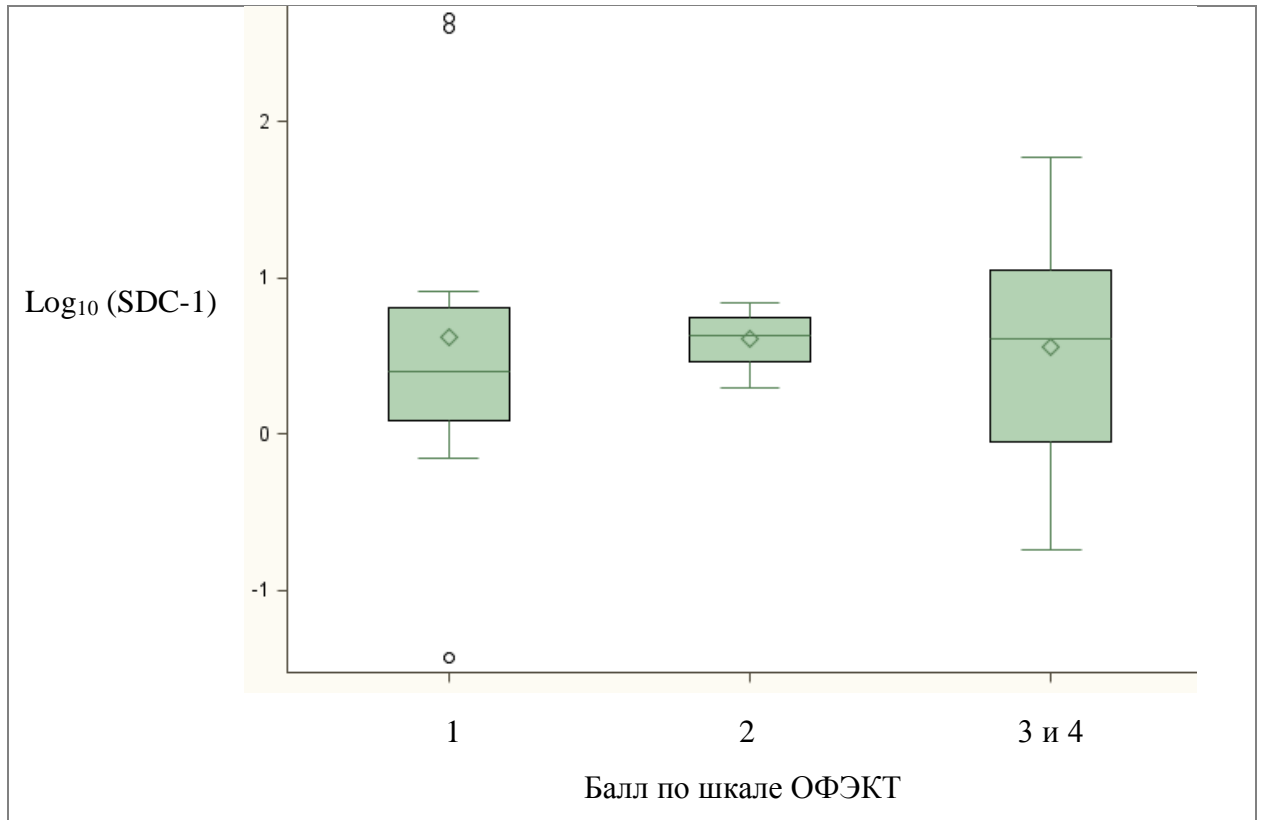


Рисунок 21 – Уровень SDC-1 и сосудистые нарушения у больных РА

С учетом обнаруженной тенденции и большой дисперсии значений SDC-1 у категории больных со значимым снижением перфузии, было предположено, что на уровень SDC-1 у пациентов оказывает влияние определенный дополнительный фактор. Поскольку, как уже было показано в разделе 3.4, тяжесть сосудистых нарушений оказалась больше у АЦЦП-негативных пациентов, то именно позитивность по АЦЦП была рассмотрена в данном аспекте.

Таблица 38 – Содержание SDC-1 у больных РА с выраженным и слабым дефицитом легочной перфузии

№	Категория	Содержание SDC-1*, Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	N
0	Больные РА со слабым снижением легочной перфузии	2,4 [1,2; 5,3]	11
1	Больные РА с выраженным снижением легочной перфузии	4,3 [2,1; 6,6]	36

\*p = 0,07, критерий Манна-Уитни

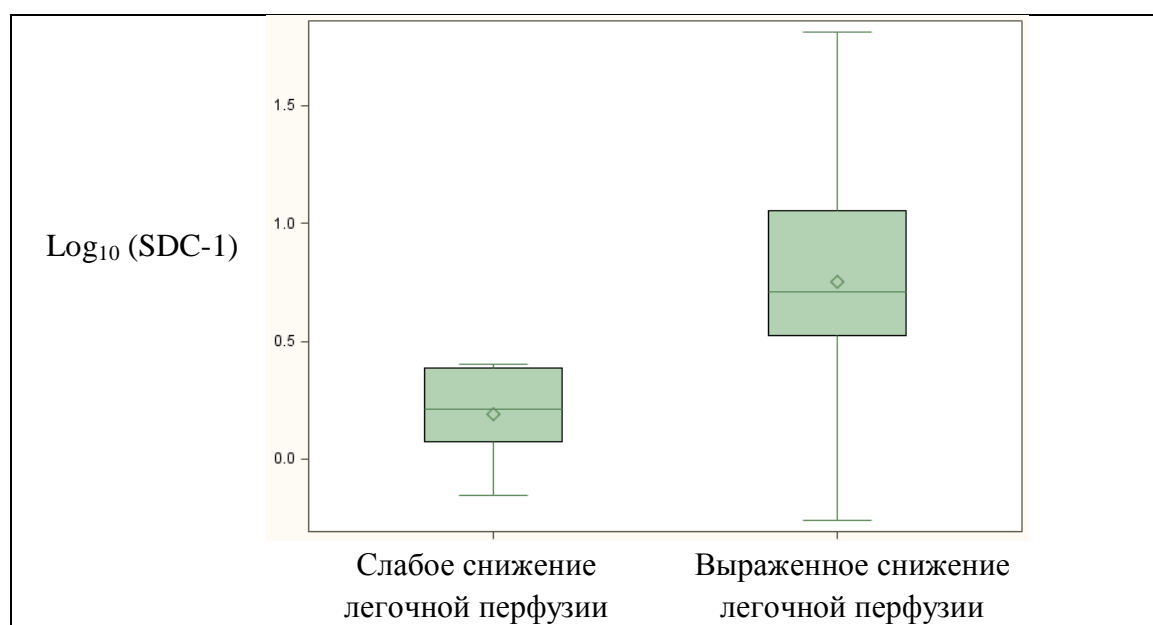
Оказалось, что при разбиении общей выборки пациентов с РА на основании позитивности по АЦЦП, различия между содержанием SDC-1 в категориях больных со слабым и выраженным снижением перфузии становятся достоверными в подгруппе АЦЦП-позитивных больных (Таблица 39).

Таблица 39 – Содержание SDC-1 у АЦЦП-позитивных больных РА с выраженным и слабым дефицитом легочной перфузии

№	Категория	Содержание SDC-1*, Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	N
0	Больные РА со слабым снижением легочной перфузии	1,7 [1,2; 2,4]	6
1	Больные РА с выраженным снижением легочной перфузии	5,2 [3,3; 11,3]	17

\*p < 0,01, критерий Манна-Уитни

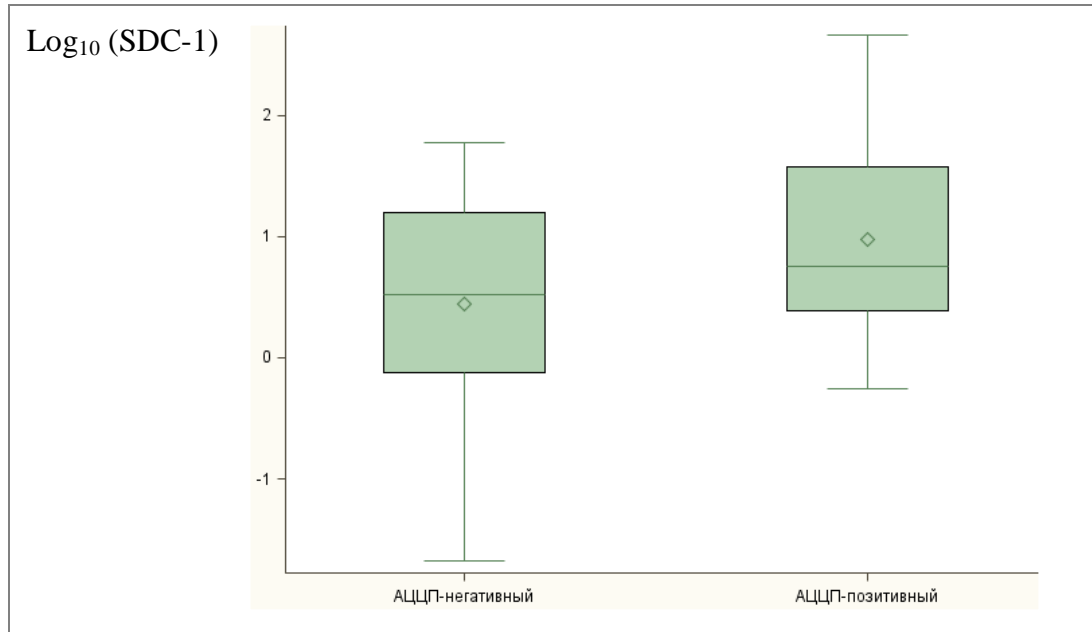
Так, в подгруппе АЦЦП-позитивных больных содержание SDC-1 при выраженном снижении легочной перфузии было в 3 раза выше, чем у АЦЦП-позитивных больных со слабым снижением легочной перфузии (Рисунок 22). В подгруппе АЦЦП-негативных больных различия невозможно проследить из-за малого числа наблюдений.



p < 0,01, критерий Манна-Уитни

Рисунок 22 – Уровень SDC-1 у АЦЦП-позитивных больных РА с выраженным и слабым дефицитом легочной перфузии

Весьма примечательным является тот факт, что уровень SDC-1 был достоверно более высоким у АЦЦП-положительных больных по сравнению с АЦЦП-негативными (Рисунок 23). Данное наблюдение свидетельствует о взаимосвязи между уровнем АЦЦП, SDC-1 и выраженностью сосудистых нарушений у больных РА.



$p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни

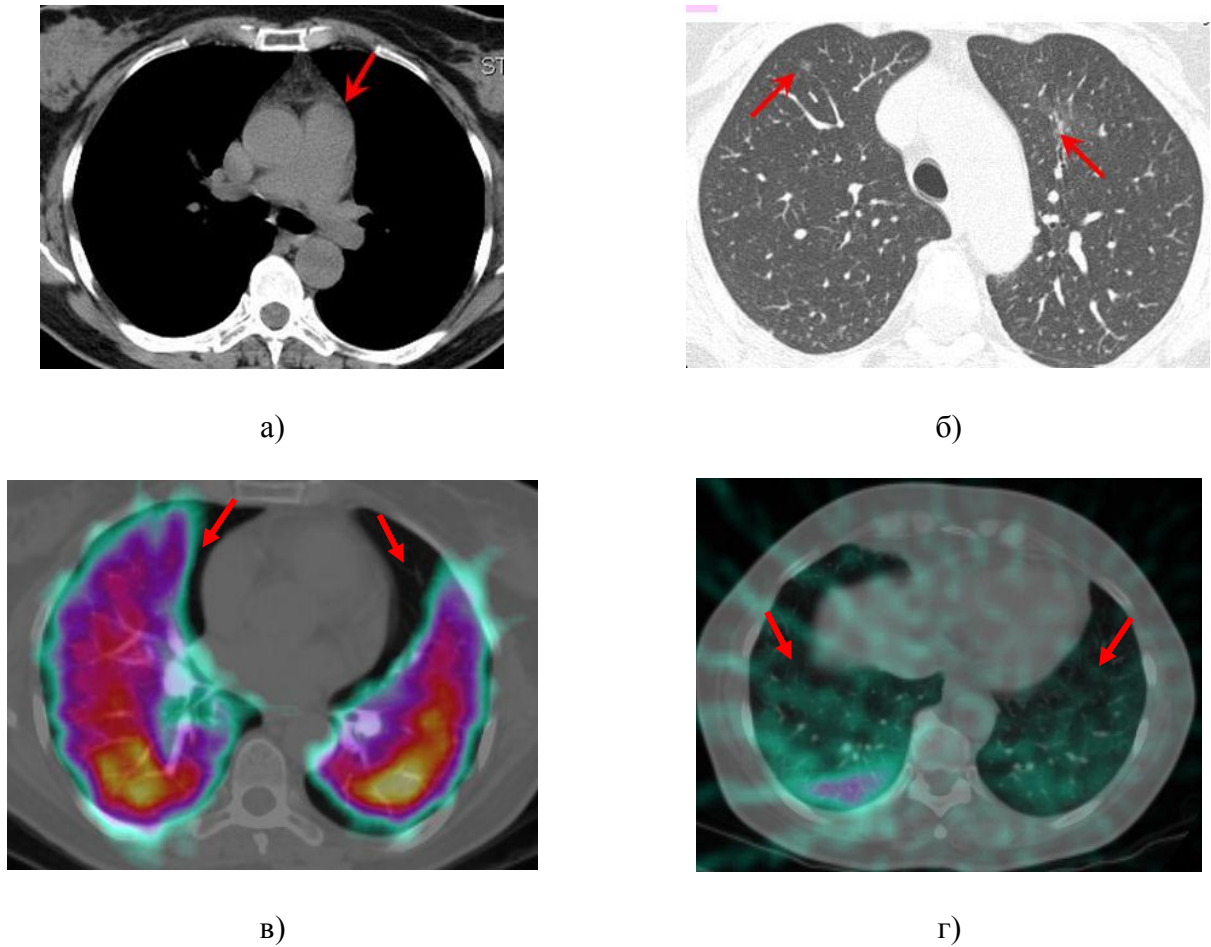
Рисунок 23 – Уровень SDC-1 у АЦЦП-положительных и АЦЦП-негативных больных РА

По всей видимости, у АЦЦП-положительных пациентов больше выражен воспалительный компонент поражения легких, который влечет за собой развитие воспалительной гиперемии, из-за чего в меньшей степени визуализируются зоны сниженного кровотока в легких. Более высокое содержание SDC-1 в крови у АЦЦП-положительных пациентов отражает большую выраженность воспаления в микроциркуляторном русле легких [33].

У АЦЦП-негативных больных РА воспалительный компонент присутствует в меньшей степени, поэтому содержание SDC-1 в данной подгруппе пациентов ниже. При этом, перфузионные нарушения в легких у них визуализируются в большей степени, чем у АЦЦП-положительных, что может быть объяснено либо отсутствием воспалительной гиперемии, либо снижением кровотока по другому

механизму, не связанному с воспалением. В целом, причины выраженных сосудистых нарушений у АЦЦП-негативных пациентов с РА остаются неясными и нуждаются в прицельном изучении.

Потенциальную возможность использования SDC-1 в качестве сывороточного маркера поражения легких у больных РА можно проиллюстрировать следующим клиническим случаем (Рисунок 24).



а) расширение ствола легочной артерии – признак легочной гипертензии; б) ревматоидный узелок (слева) и «матовое стекло» небольшой протяженности (справа); в-г) снижение кровотока по медиастинальной поверхности обоих легких на ОФЭКТ

Рисунок 24 – Признаки поражения легких у больной 54 лет по результатам МСКТ и ОФЭКТ

Больная 54 лет, некурящая, страдающая серонегативным РА в течение 6 лет, не использующая базисной терапии, обратилась с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке. Активность суставного синдрома по DAS28 – умеренная (3,79); сопутствующей, в т.ч. кардиальной, патологии не имела. При

обследовании легких на МСКТ-сканах обнаружены интерстициальные изменения (ревматоидные узелки, участки «матового стекла») и легочная гипертензия (Рисунок 24). По результатам ОФЭКТ выявлено значительное снижение кровотока по медиастинальной поверхности обоих легких (2 балла по интегральной шкале), а определение диффузионной способности легких обнаружило ее умеренное снижение (DL 68,0% от должного). Исходный уровень SDC-1 составил 6,78 нг/мл.

При обследовании в динамике через 6 месяцев на фоне адекватной базисной терапии все обнаруженные с помощью инструментальных методов (МСКТ, ОФЭКТ, DLCO) изменения регрессировали, при этом значение SDC-1 снизилось почти вдвое по сравнению с исходным и составил 3,67 нг/мл. Таким образом, изучение динамики уровня SDC-1 может подтвердить его роль в детекции сосудистых нарушений в рамках поражения легких у больных РА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты комплексного клинико-инструментального обследования больных РА показали, что поражение легких у данной категории пациентов протекает чаще всего субклинически и характеризуется наличием слабо выраженных пульмонологических симптомов, а в 33,1% случаев – полным отсутствием субъективных проявлений. О стертости клинической картины вовлечения дыхательной системы у больных РА говорится во многих публикациях [78, 111, 137], и эта особенность течения поражения легких зачастую становится причиной запоздалой диагностики данного системного проявления РА.

В рамках данного исследования было доказано, что факторами риска поражения легких у больных РА являются возраст пациента старше 45 лет, высокая активность суставного синдрома (рассчитанная по индексу DAS28), наличие системных проявлений. Крайне значимым, но потенциально модифицируемым фактором риска поражения легких у больных РА является курение. При этом, не было обнаружено достоверных связей между поражением дыхательной системы и полом пациента, давностью заболевания, рентгенологической стадией и функциональным классом артрита. Полученные результаты, в целом, согласуются с литературными данными [13, 25, 53, 231], хотя влияние принадлежности к мужскому полу, о котором говорится в работе Assayag D. et al. [84], нами не было отмечено.

Таким образом, показаниями к активному скринингу на предмет наличия поражения дыхательной системы у больных РА являются возраст старше 45 лет, высокая активность заболевания и наличие экстраартикулярных проявлений, курение.

Хотя многие авторы относят позитивность по ревматоидному фактору (РФ) к факторам риска поражения легких у больных РА [118, 148, 164], результаты проведенного исследования показали отсутствие достоверных различий между серопозитивными и серонегативными по РФ пациентами по частоте и тяжести



поражения дыхательной системы. При этом определенные различия в характере поражения легких были обнаружены между подгруппами АЦЦП-положительных и АЦЦП-отрицательных пациентов с РА. Ранее утверждалось, что поражение дыхательной системы чаще встречается у АЦЦП-положительных больных, хотя при этом авторы рассматривали только интерстициальное поражение легких (ИПЛ) [155, 253]. В нашем исследовании было установлено, что встречаемость интерстициальных изменений была выше у АЦЦП-положительных больных, что было показано ранее другими исследователями [15, 207], а у АЦЦП-отрицательных пациентов преобладали сосудистые нарушения, которые ранее не рассматривались. Таким образом, серологический профиль определяет разные формы поражения дыхательной системы.

Среди инструментальных методов диагностики поражения дыхательной системы у больных РА наименьшей чувствительностью обладает флюорография и рентгенография грудной клетки, которые в ходе данного исследования выявили патологию легких всего у 11,3% пациентов. Таким образом, очевидным является то, что диагностический алгоритм раннего выявления поражения респираторной системы у больных РА не может основываться на сборе анамнеза и скрининговом рентгенологическом обследовании, а требует активной диагностической тактики с использованием высокотехнологичных методик, о чем говорится во многих работах [5, 77, 64].

По мнению большинства исследователей, «золотым стандартом» в диагностике патологии легких у больных РА остается мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) [257]. По результатам нашей работы, обследование дыхательной системы с помощью МСКТ показало наличие изменений в легких различной степени тяжести у 88% больных РА. Важно отметить, что для пациентов с РА характерно многоуровневое поражение дыхательного тракта, при этом в патологический процесс вовлекаются бронхиальное дерево (в 61% случаев), легочный интерстиций (65%), сосуды легких (6%) и плевра (до 19%). Указанные наблюдения не противоречат современным представлениям о характере поражения дыхательной системы у

больных РА, что подтверждают данные литературных источников [47, 65, 100, 148, 164]. Также у пациентов с РА часто наблюдалось сочетание поражения бронхов и интерстиция легких (до 39% случаев), что по данным литературы типично для этого заболевания [126].

Результаты нашего исследования показали, что при частой встречаемости изменений в легких (88%), тяжелые их формы обнаруживаются значительно реже: фиброзные изменения – в 18%, бронхоэктазы – в 8,4%, легочная гипертензия – в 6% случаев. На основании данного наблюдения можно предположить, что поражение дыхательной системы у больных РА развивается постепенно и носит стадийный характер. Очевидно, медленное прогрессирующее развитие поражения респираторного тракта от легких форм к тяжелым обуславливает наличие длительного малосимптомного периода легочных проявлений у больных РА.

Несмотря на то, что в литературе накопилось немало работ, посвященных нарушениям регионарного кровообращения и эндотелиальной дисфункции у больных РА [24, 43, 51, 54, 248], роль сосудистых нарушений в патогенезе поражения легких при этом заболевании не изучалась. Результаты данной работы продемонстрировали безусловную роль сосудистых нарушений в поражении легких у больных РА. При анализе данных радионуклидного исследования (ОФЭКТ) диффузные нарушения микроциркуляции были обнаружены у 100% обследуемых, а у 10,7% больных их выраженность соответствовала тяжелой степени. Кроме того, у многих больных имелись локальные нарушения кровотока вплоть до дефектов перфузии, затрагивающие преимущественно плащевые отделы легких. Подобные результаты были получены Лукиной О.В. и соавт. при ОФЭКТ исследовании у больных хронической обструктивной болезнью легких, у которых также было отмечено снижение кровотока в верхнедолевых (плащевых) зонах легких [37]. Учитывая полученные нами результаты исследования функции внешнего дыхания (ФВД) у больных РА, показавшие наличие бронхообструкции у 68,9% пациентов, можно заключить, что снижение перфузии в плащевых отделах у больных РА связано с бронхообструктивными нарушениями.

Сосудистыми нарушениями, как показали результаты данной работы, сопровождаются и интерстициальное поражение, и поражение дыхательных путей у больных РА. Было установлено, что выраженность структурных изменений в легких соответствует тяжести перфузионных нарушений, причем снижение кровотока удается зарегистрировать с помощью ОФЭКТ еще до появления МСКТ-признаков поражения легких.

На наш взгляд, факт обнаружения сосудистых нарушений у 100% пациентов с РА позволяет предположить, что у всех больных при этом заболевании есть поражение легких, которое у большинства ограничивается нарушениями на микроциркуляторном уровне, а манифестирует только у части пациентов. Не исключено, что подобный процесс протекает во всех органах, на что указывают данные литературы о частом наличии субклинического поражения других органов у больных РА [30, 149, 240]. Таким образом, можно предположить, что РА всегда протекает с поражением внутренних органов, варьирующим по степени своей выраженности, что подтверждает представление о РА как о системном аутоиммунном заболевании.

Многие исследователи при изучении поражения дыхательной системы у больных РА наблюдали у пациентов бронхообструктивные нарушения вентиляции [9, 18, 23, 31]. По итогам данной работы также было установлено, что нарушение ФВД у больных РА чаще сопровождается обструктивными изменениями (68,9%). Важно отметить, что встречаемость признаков интерстициального поражения по результатам МСКТ составила более 40%, а по данным ФВД рестриктивные нарушения, являющиеся обычно проявлением прогрессирующего поражения легочного интерстиция, были обнаружены только у 7% пациентов. Таким образом, исследование вентиляционной функции легких у больных РА дает представление преимущественно о вовлечении дыхательных путей, а для диагностики ранней стадии интерстициального поражения метод ФВД не пригоден. Данный факт необходимо принимать во внимание при назначении ФВД в качестве скринингового метода диагностики поражения легких у больных РА, что предложено рядом авторов [209, 210].

Снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) было выявлено у 41,8% пациентов с РА, причем чаще у обследуемых наблюдалось уменьшение ДСЛ за счет коэффициента переноса через альвеолокапиллярную мембрану (КСО), а не за счет величины DL. Важно отметить, что в большинстве исследований, посвященных поражению легких у больных РА, показатель КСО не рассматривался вовсе, а снижение DL обнаруживалось уже на поздних стадиях интерстициального поражения [16, 160, 201, 202]. В нашей работе отдельные клинические случаи позволяют предположить, что снижение КСО может быть ранним проявлением интерстициального поражения у больных РА, однако, дизайн данного исследования не позволил доказать представленную гипотезу математически.

В рамках данного исследования была произведена оценка роли сывороточных маркеров сурфактантного протеина D (SP-D), белка клеток Клара CC16 и синдекана-1 (SDC-1) в поражении легких у больных РА.

Согласно литературным данным, секретируемый альвеолоцитами II типа компонент сурфактанта гликопротеин SP-D принимает участие в модуляции воспаления, поэтому его образование увеличивается в ответ на острое повреждение легочной ткани различной этиологии, а дефицит SP-D приводит к прогрессированию воспаления в легочной ткани [113, 114]. Роль SP-D исследовалась при многих интерстициальных заболеваниях легких [115, 198], в то время как при РА-ассоциированном поражении легких он практически не изучался. В нашем исследовании было установлено, что по уровню SP-D больные РА были сопоставимы с контрольной группой, однако, у пациентов с признаками РА-ассоциированного ИПЛ содержание SP-D оказалось значимо ниже ( $p < 0,05$ ). При этом, статистически значимых различий в уровне SP-D у больных РА с поражением бронхов обнаружено не было. Таким образом, полученные данные указывают на то, что SP-D играет важную роль в патогенезе интерстициального воспаления у больных РА.

Анализ взаимосвязи между значениями SP-D и ДСЛ позволил предположить, что содержание SP-D в сыворотке больных РА разнонаправленно

изменяется в ходе развития ИПЛ: увеличивается на ранней стадии в связи с усилением проницаемости альвеолокапиллярной мембраны и уменьшается на поздней стадии, когда происходит фиброзная перестройка легких и уменьшается количество продуцирующих SP-D клеток. Выдвинутая гипотеза объясняет различия в результатах исследований уровня SP-D при интерстициальных заболеваниях легких у разных авторов [104, 124]. Возможность использования SP-D как скринингового маркера дебюта РА-ассоциированного ИПЛ является перспективным направлением и требует доказательства своей достоверности в проспективном исследовании.

Ранее в литературе упоминалось о патогенетическом значении белка клеток Клара CC16 в бронхообструктивных нарушениях у больных с бронхиальной астмой и ХОБЛ [94, 165, 188]. Считается, что определенную роль в развитии воспаления бронхов при указанных заболеваниях играет прогрессирующее снижение активности клеток Клара, сопровождающееся уменьшением продукции протеина CC16, который, по мнению авторов, обладает противовоспалительными свойствами [95, 96, 217]. Результаты нашей работы показали, что у больных РА содержание протеина CC16 достоверно не отличалось от контрольной группы, однако, среди пациентов его уровень был значимо ниже при наличии бронхообструктивных нарушений (снижение  $СОС_{25-75}$  ниже 60% от должной) и коррелировал с показателями бронхиальной проходимости по ФВД (ОФВ1,  $СОС_{25-75}$ , ОФВ1/ЖЕЛ, SGaw). Степень снижения содержания CC16 в сыворотке соответствовала тяжести бронхообструкции, и это доказывает, что снижение секреторной активности клеток Клара также имеет патогенетическое значение в бронхообструктивных нарушениях у больных РА, как и у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ [94, 165, 188]. Кроме того, результаты нашего исследования установили, что CC16 может использоваться в качестве сывороточного маркера бронхообструкции у пациентов с РА, при этом чувствительность и специфичность метода составляют 60% и 84% соответственно.

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. [139, 171, 228].

По результатам нашего исследования было установлено, что уровень SDC-1 у больных РА значимо выше, чем у здоровых лиц (медианы концентраций составили 3,5 и 1,1 нг/мл соответственно,  $p < 0,01$ ). При этом у тех пациентов, для лечения которых использовались интенсивные режимы противовоспалительной терапии (плазмаферез с инкубацией лейкоцитов в растворе дексаметазона и пульс-терапия метилпреднизолоном), содержание SDC-1 многократно повышалось (медианы концентраций в контрольной группе и у больных РА после пульс-терапии составили 1,1 и 187,5 нг/мл соответственно). Вероятнее всего, парентеральное введение глюкокортикостероидов (ГКС) влияет на процесс удаления комплексов эктодоменов SDC-1 с хемокинами («shedding»), и концентрация SDC-1 при этом повышается. Не исключено, что возникающая в результате ликвидация хемокинового градиента, описанная в литературе [228], является одним из механизмов реализации противовоспалительного эффекта ГКС.

В последние годы накопились данные о том, что SDC-1 может выступать в роли маркера эндотелиальной дисфункции при ряде заболеваний [241, 242]. Поскольку легкие обладают огромной площадью микроциркуляторного русла, в данном исследовании содержание SDC-1 было соотнесено с легочной перфузией. В результате было выявлено, что SDC-1 имел тенденцию быть более высоким у лиц с выраженным снижением кровотока по сравнению со слабым снижением (медианы концентраций составили 2,4 и 4,3 нг/мл соответственно,  $p = 0,07$ ). Важно отметить, что выявленная тенденция становилась достоверной при разбиении общей выборки больных РА на подгруппы АЦЦП-позитивных и АЦЦП-негативных. При этом уровень SDC-1 у АЦЦП-позитивных пациентов был значимо выше, чем у АЦЦП-негативных ( $p < 0,05$ ). Данное наблюдение говорит о

том, что перфузионные нарушения в легких, сывороточное содержание SDC-1 и наличие АЦЦП связаны между собой.

Кровоток в легких может быть снижен вследствие трех основных механизмов: развитие легочного васкулита, изменение кровотока вследствие воспалительного поражения интерстициальной ткани и/или бронхиального дерева, шунтирование кровотока в зонах гиповентиляции [88, 98, 109, 167, 196, 227, 244]. Как было сказано ранее, сосудистые нарушения в легких более выражены у АЦЦП-негативных больных РА, хотя уровень SDC-1, рассматриваемого как маркера поражения сосудов, у них был ниже. Полученные результаты позволяют предположить, что поражение легких и снижение легочной перфузии у АЦЦП-позитивных и АЦЦП-негативных пациентов имеет различный патогенез.

В соответствии с результатами данного исследования и литературными данными [155, 205, 253], у АЦЦП-позитивных пациентов с РА чаще наблюдались признаки ИПЛ. Очевидно, что развитие воспаления в легочном интерстиции в данной подгруппе больных сопровождается выработкой медиаторов, влияющих на проницаемость и тонус сосудов, тромбообразование и ангиогенез, под действием которых нарушается регионарное кровообращение и возникает эндотелиальное повреждение. Данное предположение косвенно подтверждается результатами исследований ряда авторов, которыми была отмечена большая выраженность эндотелиальной дисфункции у АЦЦП-позитивных больных РА [30, 33, 34, 52, 248]. Поскольку SDC-1 является компонентом гликокаликса эндотелиоцитов [139, 222, 228], то при воспалении в рамках ИПЛ у АЦЦП-позитивных пациентов его содержание в крови растет. Таким образом, сосудистые нарушения и повышение уровня SDC-1 у АЦЦП-позитивных пациентов имеют в большей степени воспалительный генез.

У АЦЦП-негативных больных РА по сравнению с АЦЦП-позитивными признаки ИПЛ наблюдались реже, в то время как достоверно выше была частота обнаружения легочной гипертензии на МСКТ. Причинами развития легочной гипертензии могут быть легочный васкулит или различные вторичные

механизмы, в т.ч. ремоделирование легочных сосудов вследствие облитерирующего поражения бронхов [19, 100, 186]. Согласно литературным данным, легочный васкулит у больных РА наблюдается редко и, как правило, у АЦЦП-позитивных пациентов [232, 235, 243], поэтому мы предполагаем, что ведущей причиной легочной гипертензии у АЦЦП-негативных больных, по всей видимости, является поражение дыхательных путей.

В данном исследовании мы не обнаружили достоверных различий между встречаемостью поражения бронхов по результатам МСКТ и ФВД у АЦЦП-позитивных и АЦЦП-негативных пациентов с РА. Однако, выраженность сосудистых нарушений по результатам ОФЭКТ у АЦЦП-негативных больных была выше, чем у АЦЦП-позитивных, причем наиболее часто перфузионные нарушения локализовались в плащевых отделах легких как при бронхообструктивной патологии [37]. На основании этих данных можно заключить, что сосудистые нарушения у АЦЦП-негативных больных РА все же могут быть связаны с шунтированием кровотока в зонах легких с неадекватной вентиляцией вследствие поражения дыхательных путей [88, 196]. При этом, отсутствие значительного повышения содержания SDC-1 в крови у АЦЦП-негативных больных РА говорит о меньшей выраженности воспаления и связанного с ним эндотелиального повреждения, что также может служить доказательством представленной гипотезы.

В качестве дополнительного фактора, обуславливающего меньшую степень перфузионных нарушений в легких у АЦЦП-позитивных пациентов с РА, может выступать воспалительная гиперемия, возникающая на ранних этапах развития ИПЛ [244]. По-видимому, из-за воспалительной гиперемии в зонах альвеолита в меньшей степени визуализируются участки со сниженным кровотоком в легких.

Таким образом, поражение легких является частым системным проявлением у больных РА, что обуславливает актуальность данной области исследования. В рамках нашей работы были расширены представления о патогенезе поражения дыхательной системы у пациентов с РА, установлена роль сосудистых нарушений и определено патогенетическое значение серологического профиля в данном



процессе. Обнаруженные связи между сывороточным содержанием маркеров поражения легких и сосудов (сурфактантного протеина D, белка клеток Клара CC16, синдекана-1) могут впоследствии стать основой для топической диагностики поражения легких (вовлечение легочного интерстиция, бронхиального дерева, легочных сосудов) и разработки персонифицированной терапии данного системного проявления.

## 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 позитивность 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ACR	– American College of Rheumatology
CC16	– Clara cell protein 16
CTGF	– Connective tissue growth factor
DAS28	– Disease activity score
DI	– Disability Index
DL	– Diffusing capacity of the lung
EULAR	– European League Against Rheumatism
HAQ	– Health Assessment Questionnaire
HLA	– Human leukocyte antigens
HRP	– Horseradish Peroxidase
IGF-1	– Insulin-like growth factor-1
KCO	– Transfer coefficient of the lung
KL-6	– Krebs von den Lungen 6 Antigen
MMP	– Matrix metalloproteinase
mMRC	– Modified Medical Research Council
PaCO <sub>2</sub>	– Парциальное напряжение углекислого газа в артериализированной крови
PaO <sub>2</sub>	– Парциальное напряжение кислорода в артериализированной крови
Raw	– Airway resistance
SDC-1	– Syndecan-1
SGaw	– Specific airway conductance
SP-A	– Surfactant protein A
SP-D	– Surfactant protein D
TGF-β	– Transforming growth factor β
VA eff	– Effective alveolar volume
АЦЦП	– Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

БПВП	– Базисный противовоспалительный препарат
ВАШ	– Визуально-аналоговая шкала
ГИБП	– Генно-инженерный биологический препарат
ГКС	– Глюкокортикостероиды
ДАП	– Диффузное альвеолярное повреждение
ДСЛ	– Диффузионная способность легких
ЖБАЛ	– Жидкость бронхоальвеолярного лаважа
ЖЕЛ	– Жизненная емкость легких
ИКЧ	– Индекс курящего человека
ИЛ	– Интерлейкин
ИЛФ	– Идиопатический легочный фиброз
ИПЛ	– Интерстициальное поражение легких
ИФА	– Иммуноферментный анализ
ИФН	– Интерферон
кВт	– Киловатт
КТВР	– Компьютерная томография высокого разрешения
мАс	– Миллиампер-секунда
мБк	– Миллибеккерель
мЗв	– Миллизиверт
МОС	– Максимальная объемная скорость
МСКТ	– Мультиспиральная компьютерная томография
НСИП	– Неспецифическая интерстициальная пневмония
ОЕЛ	– Общая емкость легких
ОИП	– Обычная интерстициальная пневмония
ООЛ	– Остаточный объем легких
ОП	– Организующаяся пневмония
ОСЗ	– Общее состояние здоровья
ОФВ1	– Объем форсированного выдоха за 1 секунду

ОФЭКТ	– Однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПАД	– Пептидиларгинин-дезаминаза
ПОС <sub>выд</sub>	– Пиковая объемная скорость выдоха
РА	– Ревматоидный артрит
РФ	– Ревматоидный фактор
РФП	– Радиофармацевтический препарат
СОС <sub>25-75</sub>	– Средний форсированный экспираторный поток на уровне 25–75% ФЖЕЛ
СОЭ	– Скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
ТМБ	– 3,3',5,5'-тетраметилбензидин
ФВД	– Функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	– Форсированная жизненная емкость легких
ФНО- $\alpha$	– Фактор некроза опухоли- $\alpha$

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айсанов, З.Р. Функциональная диагностика в пульмонологии: Монография / Под ред. З.Р. Айсанова, А.В. Черняка (Серия монографий Российского респираторного общества под ред. А.Г. Чучалина). – М.: ООО «АТМО», 2016. – 184 с.
2. Александрова, Е.Н. Инновационные технологии в лабораторной диагностике ревматических заболеваний / Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №2. – С.13-20.
3. Амирджанова, В.Н. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих ритуксимаб / В.Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. – 2008. – Т. 46. – № 1s. – С. 15-20.
4. Амосов, В.И. Возможности лучевой диагностики в оценке сосудистых нарушений у больных с диссеминированными процессами в легких / В.И. Амосов, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2011. – Т. 1. – № 2 (2). – С. 36-46.
5. Амосова, Н.А. Поражение легочной ткани при ревматоидном артрите на ранней и поздней стадии заболевания и их особенности / Н.А. Амосова, А.А. Сперанская // Национальная Ассоциация Ученых. – 2015. – № 2-8 (7). – С. 6-7.
6. Андрианова, И.А. Комплексная оценка качества жизни больных ревматоидным артритом (результаты I этапа многоцентрового исследования качества жизни при ревматоидном артрите — «МИРАЖ») / И.А. Андрианова, В.Н. Амирджанова, О.А. Кричевская и др. // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 2. – С. 11-17.
7. Андриенко, А.В. Новые горизонты восстановительного лечения больных ревматоидным артритом путем электрофореза пентоксифиллина / А.В. Андриенко, Д.С. Бубликов, Т.В. Кулишова, А.Н. Каркавина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 218.

8. Андриенко, А.В. Перспективы изучения особенностей вегетативной регуляции деятельности системы кровообращения у больных ревматоидным артритом с помощью лазерной доплеровской флуометрии / А.В. Андриенко, В.Г. Лычев, Д.С. Бубликов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – №1. – С.32-34.
9. Бестаев, Д.В. Изучение состояния некоторых показателей функции внешнего дыхания и их взаимосвязи с клинической активностью больных ревматоидным артритом / Д.В. Бестаев, А.В. Волков, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология . – 2014. – Т. 52 . – № 2. – С. 192–194.
10. Бестаев, Д.В. Интерстициальное поражение легких у больных ревматоидным артритом в эру применения генно-инженерных биологических препаратов / Д.В. Бестаев, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22. – № 1. – С. 55-61.
11. Бестаев, Д.В. Исследование качества жизни больных с интерстициальным поражением легких при ревматоидном артрите / Д.В. Бестаев, В.Н. Амирджанова, Е.Л. Насонов // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 19. – № 28. – С. 8-13.
12. Бестаев, Д.В. Кожный васкулит у больных ревматоидным артритом / Д.В. Бестаев, Д.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52. – № 1. – С. 91–98.
13. Бестаев, Д.В. Поражение легких при ревматоидном артрите / Д.В. Бестаев, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №4. – С. 451-457.
14. Бестаев, Д.В. Системные проявления ревматоидного артрита / Д.В. Бестаев, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т. 51. – № 1. – С. 76–80.
15. Бестаев, Д.В. Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика интерстициальных изменений легких при ревматоидном



- артрите / Д.В. Бестаев, Л.А. Божьева, Н.О. Никонорова и др. // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52. – № 3. – С. 277–282.
16. Бестаев, Д.В. Субклиническая форма интерстициального поражения легких при ревматоидном артрите / Д.В. Бестаев, Л.А. Божьева, А.В. Волков и др. // Клиницист . – 2015. – №1. – С. 30-36.
17. Бестаев, Д.В. Уровень цитокинов у больных ревматоидным артритом: связь с поражением легких / Д.В. Бестаев, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова и др. // Научно-практическая ревматология . – 2014. – Т. 52. – № 4. – С. 398–404.
18. Бийболатова, К.А. Нарушения функции внешнего дыхания у больных ревматоидным артритом / К.А. Бийболатова, С.Ш. Ахмедханов, А.Д. Джамалутдинова // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 2. – С. 16-20.
19. Богданов, А.Н. Легочная гипертензия при ревматических заболеваниях / А.Н. Богданов, В.И. Мазуров // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2013. – Т. 5. – № 4. – С. 102-107.
20. Боркина, А.Н. Роль клеток Клара в гистофизиологии бронхиолярного эпителия и их значение в развитии легочной патологии / А.Н. Боркина // Пульмонология. – 2007. – №5. – С. 94- 99.
21. Бубликов, Д.С. Изменения клинико-лабораторных параметров при включении в комплексную терапию ревматоидного артрита пентоксифиллина / Д.С. Бубликов, А.В. Андриенко, В.Г. Лычев // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 187.
22. Бубликов, Д.С. Первый опыт четырехнедельного наблюдения по влиянию коррекции микроциркуляторных расстройств у больных ревматоидным артритом на клинические проявления заболевания / Д.С. Бубликов, А.В. Андриенко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – №2. – С. 13-16.

23. Воловатова, И.Н. Изменения легочной вентиляции у больных ревматоидным артритом / И.Н. Воловатова, А.Н. Кузнецов // Медицинский альманах. – 2010. – № 1. – С. 212-215.
24. Грунина, Е.А. Сравнение функции эндотелия при ревматоидном артрите и ишемической болезни сердца / Е.А. Грунина, Е.В. Гальперин, Ю.А. Юдович // Современные проблемы ревматологии. – 2005. – № 2. – С. 88-91.
25. Денисов, Л.Н. Курение и ревматические болезни часть I. Курение – фактор риска развития ревматоидного артрита / Л.Н. Денисов, В.А. Насонова // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 2. – С. 47-51.
26. Зайцев, В.Г. Роль клеток Клара в поддержании постоянства и репарации повреждений эпителия легочных дыхательных путей / В.Г. Зайцев // Гены и клетки. – 2009. – №4. – С.8-9.
27. Зинчук, И.Ю. Социальное бремя ревматоидного артрита / И.Ю. Зинчук, В.Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52. – № 3. – С. 31–335.
28. Карамышева, А.Ф. О новых диагностических возможностях CD138 (синдекана-1) при множественной миеломе / А.Ф. Карамышева // Успехи молекулярной онкологии. – 2015. – Т. 2. – № 3. – С. 43-50.
29. Каратеев, Д.Е. О классификации ревматоидного артрита / Д.Е. Каратеев, Ю.А. Олюнин // Научно-практическая ревматология . – 2008. – №1. – С. 5–16.
30. Каримова, Г.Ф. Показатели эластичности сосудистой стенки и почечного кровотока у больных ревматоидным артритом / Г.Ф. Каримова, А.В. Кабилова, Э.Г. Муталова, И.М. Насибуллин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10. – № 4 (58). – С. 23-25.
31. Карпухина, Е.П. Особенности клинического течения ревматоидного артрита у курящих пациентов Е.П. Карпухина, А.В. Никитин, О.В. Карпухина, Е.С. Кетова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2016. – Т. 19. – № 2. – С. 69-72.

32. Клемент, Р.Ф. Функциональные диагностические исследования в пульмонологии: методические рекомендации / Р.Ф. Клемент, Н.А. Зильбер. — СПб.: СПбМИ, 1993. — 46 с.
33. Князева, Л.И. Провоспалительные медиаторы и эндотелиальная дисфункция при ревматоидном артрите / Л.И. Князева, Н.С. Мещерина, Л.А. Князева и др. // Успехи современного естествознания. — 2015. — № 2. — С. 63-67.
34. Комарова, Е.Б. Изменения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса и молекулы межклеточной адгезии в зависимости от тяжести течения ревматоидного артрита / Е.Б. Комарова // Забайкальский медицинский вестник. — 2015. — № 2. — С. 43-46.
35. Комарова, Е.Б. Особенности течения ревматоидного артрита у пациентов с высоким уровнем антител к циклическому цитруллинированному пептиду / Е.Б. Комарова // Наука и Мир. — 2015. — Т. 1. — № 9 (25). — С. 102-104.
36. Кремлева, О.В. Ревматоидный артрит: влияние болезни на социальные аспекты качества жизни / О.В. Кремлева, Т.Б. Колотова // Научно-практическая ревматология. — 2004. — № 2. — С. 14-18.
37. Лукина, О.В. Лучевая диагностика нарушений кровообращения у больных хронической обструктивной болезнью легких различных фенотипов / О.В. Лукина, В.И. Амосов, В.П. Золотницкая и др. // Лучевая диагностика и терапия. — 2013. — Т. 4. — № 4. — С. 88-94.
38. Лычев, В.Г. Вегетативная дисрегуляция деятельности системы кровообращения у больных ревматоидным артритом / В.Г. Лычев, А.В. Андриенко, Д.С. Бубликов, Н.П. Налетова // Медицина в Кузбассе. — 2015. — №1. — С. 12-16.
39. Мазуров, В.И. Диагностика и лечение поражений легких у больных ревматоидным артритом / В.И. Мазуров, А.Н. Богданов // Научно-практическая ревматология. — 2003. — № 1. — С. 52-56.

40. Мазуров, В.И. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получавших ритуксимаб / В.И. Мазуров, С.Р. Авлохова // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92. – № 12. – С. 42-48.
41. Мазуров, В.И. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей / В.И. Мазуров и др.; под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. – М.: Е-нота, 2017. – 528 с.
42. Муравьев, Ю.В. Поражение легких у больных ревматоидным артритом, вызванное применением базисных противовоспалительных препаратов / Ю.В. Муравьев // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 6. – С. 80-85.
43. Мухаммадиева, С.М. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом на фоне лечения метотрексатом / С.М. Мухаммадиева, М.З. Ризамухамедова, М.М. Ташпулатова // *Juvenis scientia*. – 2015. – №1. – С.13-16.
44. Мясоедова, Е.Е. Нарушения реологии и структурно-функциональное состояние артериальной стенки при ревматоидном артрите / Е.Е. Мясоедова, С.Е. Мясоедова, С.В. Обжерина и др. // Вестник Ивановской государственной медицинской академии. – 2008. – № 1-2. – С. 50-54.
45. Насонов, Е.Л. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1) / Е.Л. Насонов, В.И. Мазуров, Д.Е. Каратеев и др. // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52. – № 5. – С. 477–494.
46. Насонов, Е.Л. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I) / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, А.М. Сатыбалдыев и др. // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53. – № 5. – С. 472–484.
47. Насонов, Е.Л. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 720с.
48. Насонов, Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.

49. Нестеров, А.И. Новая классификация и номенклатура инфектартрита / А.И. Нестеров, Я.А. Сигидин // Вопросы ревматизма. – 1964. – № 2. – С. 8-14.
50. Павлова, А.Б. Влияние заболевания на качество жизни больных ревматоидным артритом / А.Б. Павлова, В.Г. Кривошапкин, Р.Н. Протопопова, Ш.Ф. Эрдес // Наука и образование. – 2006. – № 2. – С. 124-128.
51. Пальгуева, А.Ю. Состояние магистральных артерий у пациентов с ревматоидным артритом / А.Ю. Пальгуева, Н.А. Подолинская // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2012. – № 3. – С. 69-72.
52. Пальгуева, А.Ю. Структурно-функциональная (ультразвуковая) характеристика состояния магистральных артерий при ревматоидном и реактивных артритах / А.Ю. Пальгуева, А.М. Литвяков // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2011. – Т. 10. – № 4. – С. 51-60.
53. Петрова, Д.В. Клинические особенности ревматоидного артрита, протекающего с поражением органов дыхания / Д.В. Петрова, Я.Н. Шойхет, С.А. Берестов, А.Е. Дорохов // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2012. – № 2. – С. 70-74.
54. Петрова, Е.В. Изменение жесткости сосудистой стенки и особенности нейровегетативной регуляции при ревматоидном артрите / Е.В. Петрова, Н.С. Дмитриева, Е.Е. Мясоедова, С.Е. Мясоедова // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – № 2. – С. 78-80.
55. Полякова, В.С. Морфофункциональная характеристика бронхиолярных экзокриноцитов (клеток Клара) у людей зрелого возраста / В.С. Полякова, А.Н. Боркина // Морфология. – 2008. – Т. 134. – № 5. – С. 36-39.
56. Пономарева, Е.Ю. Интерстициальные заболевания легких в практике пульмонологического и ревматологического отделений многопрофильного стационара / Е.Ю. Пономарева, Е.Е. Архангельская, С.В. Ландфанг // Клиническая медицина. – 2014. – № 6. – С.47-52.

57. Пруткина, Е.В. Взаимоотношения ферментов нейтрофилов и их ингибиторов в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома на фоне гриппозной пневмонии / Е.В. Пруткина, Н.Н. Цыбиков, Н.В. Исакова, А.В. Сепп // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14. – № 3. – С. 227-232.
58. Пруткина, Е.В. Роль цитотоксических веществ нейтрофилов и белка клеток Клара в развитии респираторного дистресс-синдрома при вирусной пневмонии / Е.В. Пруткина, Н.Н. Цыбиков, Н.В. Исакова, А.В. Сепп // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – Т. 43. – С. 56-60.
59. Раскина, Т.А. Интерстициальное поражение легких у больной ревматоидным артритом / Т.А. Раскина, Ю.В. Аверкиева, О.С. Малышенко и др. // Современная ревматология. – 2014. – № 1. – С. 27-30.
60. Ребров, А.П. Интерстициальные заболевания легких у госпитализированных пациентов пульмонологического и ревматологического профиля / А.П. Ребров, Е.Ю. Пономарева, Е.Е. Архангельская // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3. – № 3. – С. 30-35.
61. Симонова, Я.О. Качество жизни больных ревматоидным артритом как критерий эффективности лечения / Я.О. Симонова, Н.М. Никитина, А.П. Ребров // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 91. – № 8. – С. 79-81.
62. Синяченко, О.В. Ангиопатия при ревматоидном артрите / О.В. Синяченко, Е.Д. Егудина, А.А. Ханюков, М.В. Ермолаева // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2017. – Т. 7. – № 2. – С. 61-66.
63. Смертность населения по причинам смерти в 2016 году [Электронный ресурс] / Федеральная служба государственной статистики (Росстат) // обновлено 29.05.2017. - Режим доступа:  
[http://gks.ru/free\\_doc/new\\_site/population/demo/demo24-2.xls](http://gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo24-2.xls)
64. Терновой, С.К. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике поражений легких у больных ревматоидным артритом / С.К. Терновой,

- М.В. Шеянов, Е.В. Фоминых и др. // Медицинская визуализация. – 2009. – № 5. – С. 33-38.
65. Удельнова, И. Патология легких при ревматоидном артрите / И. Удельнова, Ю. Муравьев // Врач. – 2006. – № 5. – С. 63-64.
66. Федеральные клинические рекомендации. Ревматоидный артрит [Электронный ресурс] / Ассоциация ревматологов России // утверждены 05.10.2013. - Режим доступа:  
[http://rheumatolog.ru/sites/default/files/Pdf/clinrec/revmatoidnyy\\_artrit.doc](http://rheumatolog.ru/sites/default/files/Pdf/clinrec/revmatoidnyy_artrit.doc)
67. Федосеев, Г.Б. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов, Н.Л. Шапорова и др. // Пульмонология. – 2015. – Т. 25. – № 1. – С. 5-18.
68. Федосеев, Г.Б. Комплексная диагностика различных клиникопатогенетических вариантов бронхиальной астмы / Г.Б. Федосеев, О.В. Коровина, Н.Г. Тенигина // Терапевтический архив. – 1977. – № 6. – Р. 51–55.
69. Фоломеева, О.М. К проблеме определения внесуставных проявлений ревматоидного артрита / О.М. Фоломеева // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 2. – С.74-82.
70. Храмцова, Н.А. Функциональное состояние сосудов при ревматоидном артрите / Н.А. Храмцова, Н.В. Земляничкина, Е.В. Трухина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – № 3. – С. 59-61.
71. Черных, Т.М. Особенности течения ревматоидного артрита у лиц трудоспособного возраста / Т.М. Черных, И.А. Барышникова // Научно-практическая ревматология. – 2011. – №6. – С. 35-38.
72. Чучалин, А.Г. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Ю. Чикина и др. // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 11-23.
73. Шамсутдинова, Н.Г. Особенности поражения легких при системной склеродермии и ревматоидном артрите / Н.Г. Шамсутдинова, Э.С.

- Заманова, Е.В. Дьякова, В.И. Ильинский // Практическая медицина. – 2016. – №4 (96). – С. 137-139.
74. Шеянов, М. Констриктивный бронхиолит у больной ревматоидным артритом / М. Шеянов, В. Сулимов // Врач. – 2011. – № 2. – С. 12-15.
75. Шеянов, М.В. Бронхиальная обструкция у больных ревматоидным артритом / М.В. Шеянов, С.К. Терновой, Е.В. Фоминых и др. // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83. – № 3. – С. 23-27.
76. Шеянов, М.В. Влияние поражений легких и нижних дыхательных путей на качество жизни пациентов с ревматоидным артритом / М.В. Шеянов, И.С. Щедрина // Вестник межнационального центра исследования качества жизни. – 2014. – № 23-24. – С. 24-33.
77. Шеянов, М.В. Поражения дистальных бронхов у больных ревматоидным артритом / М.В. Шеянов, С.К. Терновой, Е.В. Фоминых и др. // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 6. – С. 14-19.
78. Шеянов, М.В. Происхождение одышки и ее роль в снижении переносимости физических нагрузок у больных ревматоидным артритом / М.В. Шеянов, В.А. Сулимов. – Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 6. – С. 45-50.
79. Ajejanova, S. Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor are associated with increased mortality but with different causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal study in three European cohorts / S. Ajejanova, J.H. Humphreys, M.K. Verheul et al. // Annals of the rheumatic diseases . – 2016. – Vol. 75. – № 11. – P. 1924-1932.
80. Aletaha, D. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha, T. Neogi, A.J. Silman et al. // Annals of the rheumatic diseases. – 2010. Vol. 69. – P. 1580-1588.
81. Anaya, J.M. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis / J.M. Anaya, L. Diethelm, L.A. Ortiz et al. // Seminars in arthritis and rheumatism. – 1995. – Vol. 24. – № 4. – P. 242-254.



82. Antin-Ozerkis, D. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis / D. Antin-Ozerkis, J. Evans, A. Rubinowitz et al. // *Clinics in chest medicine*. – 2010. – Vol. 31. – № 3. – P. 451-478.
83. Arnett, F.C. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F.C. Arnett, S.M. Edworth, D.A. Bloch et al. // *Arthritis and rheumatism*. – 1988. – Vol. 31. – P. 315-324.
84. Assayag, D. Rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease: radiologic identification of usual interstitial pneumonia pattern / D. Assayag, B.M. Elicker, T.H. Urbania et al. // *Radiology*. – 2014. – Vol. 270. – № 2. – P. 583-588.
85. Atochina-Vasserman, E.N. S-nitrosylation of surfactant protein D as a modulator of pulmonary inflammation / E.N. Atochina-Vasserman // *Biochimica et biophysica acta*. – 2012. – Vol. 1820. – № 6. – P. 763-769.
86. Bacon, P.A. Extra-articular rheumatoid arthritis / P.A. Bacon. // *Medicine (Baltimore)*. – 1981. – Vol. 60. – № 4. – P. 288-297.
87. Bagnato, G. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases / G. Bagnato, S. Harari // *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*. – 2015. – Vol. 24. – № 135. – P. 102-114.
88. Barberà, J.A. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / J.A. Barberà, J. Roca, A. Ferrer et al. // *The European respiratory journal*. – 1997. – Vol. 10. – № 6. – P. 1285-1291.
89. Begin, R. Airway disease in a subset of nonsmoking rheumatoid patients. Characterization of the disease and evidence for an autoimmune pathogenesis / R. Begin, S. Masse, A. Cantin et al. // *The American journal of medicine*. – 1982. – Vol. 72. – № 5. – P. 743-750.
90. Bhattacharyya, S. Neurologic complications of systemic lupus erythematosus, sjögren syndrome, and rheumatoid arthritis / S. Bhattacharyya, S.M. Helfgott // *Seminars in neurology*. – 2014. – Vol. 34. – № 4. – P. 425-436.
91. Biederer, J. Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with

- rheumatoid arthritis / J. Biederer, A. Schnabel, C. Muhle et al. // *European radiology*. – 2004. – Vol. 14. – № 2. – P. 272-280.
92. Bland, J.H. Seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: clinical, radiological, and biochemical differences / J.H. Bland, E.W. Brown // *Annals of internal medicine*. – 1964. – № 60. – P. 88–94.
93. Borensztajn, K. Idiopathic pulmonary fibrosis: from epithelial injury to biomarkers – insights from the bench side / K. Borensztajn, B. Crestani, M. Kolb // *Respiration; international review of thoracic diseases*. – 2013. – Vol. 86. – № 6. – P. 441-452.
94. Braido, F. Clara cell 16 protein in COPD sputum: a marker of small airways damage? / F. Braido, A.M. Riccio, L. Guerra et al. // *Respiratory medicine*. – 2007. – Vol. 101. – № 10. – P. 2119-2124.
95. Broeckaert, F. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker / F. Broeckaert, A. Bernard // *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. – 2000. – Vol. 30. – № 4. – P. 469-475.
96. Broeckaert, F. Clara cell secretory protein (CC16): features as a peripheral lung biomarker / F. Broeckaert, A. Clippe, B. Knoop et al. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2000. – Vol. 923. – P. 68-77.
97. Can, M.E. Corneal biomechanical properties in rheumatoid arthritis / M.E. Can, S. Erten, G.D. Can et al. // *Eye Contact Lens*. – 2015. – 41. – 6. – 382-385.
98. Castelino, F.V. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management / F.V. Castelino, J. Varga // *Arthritis Research & Therapy*. – 2010. – Vol. 12. – № 4. – P. 213.
99. Cekic, C. Serum syndecan-1 levels and its relationship to disease activity in patients with Crohn's disease / C. Cekic, A. Kirci, S. Vatansever et al. // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 850351.
100. Chansakul, T. Intra-thoracic rheumatoid arthritis: imaging spectrum of typical findings and treatment related complications / T. Chansakul, P.F. Dellaripa, T.J.

- Doyle, R. Madan // *European journal of radiology*. – 2015. – Vol. 84. – № 10. – P. 1981-1991.
101. Chatzidionisyu, A. The lung in rheumatoid arthritis, cause or consequence? / A. Chatzidionisyu, A.I. Catrina // *Current opinion in rheumatology*. – 2016. – Vol. 28. – № 1. – P. 76-82.
102. Chen, J. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease / J. Chen, T.J. Doyle, Y. Liu et al. // *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. – 2015. – Vol. 67. – № 1. – P. 28-38.
103. Christensen, A.F. Circadian rhythm and the influence of physical activity on circulating surfactant protein D in early and long-standing rheumatoid arthritis / A.F. Christensen, S.V. Hoegh, T. Lottenburger et al. // *Rheumatology international*. – 2011. – Vol. 31. – № 12. – P. 1617-1623.
104. Christensen, A.F. Circulating surfactant protein -D is low and correlates negatively with systemic inflammation in early, untreated rheumatoid arthritis // A.F. Christensen, G.L. Sorensen, K. Horslev-Petersen et al. // *Arthritis research & therapy*. – 2010. – Vol. 12. – № 2. – P. 39.
105. Chung, M.H. Airway obstruction in rheumatoid arthritis: CT manifestations, correlated with pulmonary function testing / M.H. Chung, H.G. Lee, S.S. Kwon et al. // *Yonsei Medical Journal* . – 2004. – Vol. 45. – № 3. – P. 443-452.
106. Cogliati, C. Standard and pocket-size lung ultrasound devices can detect interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients / C. Cogliati, M. Antivalle, D. Torzillo et al. // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2014. – Vol. 53. – № 8. – P. 1497-1503.
107. Conway, R. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis / R. Conway, J.J. Carey // *Panminerva medica*. – 2017. – Vol. 59. – № 1. – P. 33-46.
108. Conway, R. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials / R. Conway, C. Low, R.J. Coughlan et al. // *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. – 2014 – Vol. 66. – № 4. – P. 803-812.

109. Cordier, J.F. Challenges in pulmonary fibrosis ? 2 : Bronchiolocentric fibrosis / J.F. Cordier // *Thorax*. – 2007. – № 62. – P. 638–649.
110. Cortet, B. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis / B. Cortet, T. Perez, N. Roux et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 1997. – Vol. 56. – № 10. – P. 596-600.
111. Cortet, B. Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis / B. Cortet, R.M. Flipo, M. Remy-Jardin et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 1995. – Vol. 54. – № 10. – P. 815-819.
112. Crilly, M.A. Relationship between arterial dysfunction and extra-articular features in patients with rheumatoid arthritis / M.A. Crilly, V. Kumar, H.J. Clark et al. // *Rheumatology international*. – 2012. – Vol. 32. – № 6. – P. 1761-1768.
113. Crouch, E.C. Structure, biologic properties, and expression of surfactant protein D (SP-D) / E.C. Crouch // *Biochimica et biophysica acta*. – 1998. – Vol. 1408. – № 2-3. – P. 278-289.
114. Crouch, E.C. Surfactant protein-D and pulmonary host defense / E.C. Crouch // *Respiratory research*. – 2000. – Vol. 1. – № 2. – P. 93-108.
115. De Lauretis, A. Molecular biomarkers in interstitial lung diseases / A. De Lauretis, E.A. Renzoni // *Molecular diagnosis & therapy*. – 2014. – Vol. 18. – № 5. – P. 505-522.
116. Demoruelle, M.K. Anti-citrullinated protein antibodies are associated with neutrophil extracellular traps in the sputum in relatives of rheumatoid arthritis patients / M.K. Demoruelle, K.K. Harrall, L. Ho et al. // *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. – 2017. – Vol. 69. – № 6. – P. 1165-1175.
117. Demoruelle, M.K. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis–related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? / M.K. Demoruelle, M.H. Weisman, P.L. Simonian et al. // *Arthritis and rheumatism* . – 2012. – Vol. 64. – № 6. – P. 1756-1761.

118. Demoruelle, M.K. Connective tissue disease-related interstitial lung disease / M.K. Demoruelle, S. Mittoo, J.J. Solomon // Best practice & research. Clinical rheumatology. – 2016. – Vol. 30. – № 1. – P. 39-52.
119. Demoruelle, M.K. The lung may play a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / M.K. Demoruelle, J.J. Solomon, A. Fischer, K.D. Deane // International journal of clinical rheumatology. – 2014. – Vol. 9. – № 3. – P. 295-309.
120. Devouassoux, G. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis / G. Devouassoux, V. Cottin, H. Liote et al. // The European respiratory journal . – 2009. – № 33. – P. 1053–1061.
121. Disease Activity and Functional Status Assessments [Электронный ресурс] / American College of Rheumatology. - URL:  
<https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Quality-Measurement/Disease-Activity-Functional-Status-Assessments>
122. Doyle, I.R. Clearance of Clara cell secretory protein 16 (CC16) and surfactant proteins A and B from blood in acute respiratory failure / I.R. Doyle, C. Hermans, A. Bernard et al. // American journal of respiratory and critical care medicine. – 1998. – Vol. 158. – P. 1528–1535.
123. Doyle, T.J. A roadmap to promote clinical and translational research in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease / T.J. Doyle, J.S. Lee, P.F. Dellaripa et al. // Chest. – 2014. – Vol. 145. – № 3. – P. 454-463.
124. Doyle, T.J. Detection of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease is enhanced by serum biomarkers / T.J. Doyle, A.S. Patel, H. Hatabu et al. // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2015. – Vol. 191. – № 12. – P. 1403-1412.
125. Doyle, T.J. Functional impact of a spectrum of interstitial lung abnormalities in rheumatoid arthritis / T.J. Doyle, P.F. Dellaripa, K. Batra et al. // Chest. – 2014. – Vol. 146. – № 1. – P. 41-50.
126. Doyle, T.J. Lung manifestations in the rheumatic diseases / T.J. Doyle, P.F. Dellaripa // Chest. – 2017. – Vol. 152. – № 6. – P. 1283-1295.

127. Edelman, J. A comparison of patients with seropositive and seronegative rheumatoid arthritis / J. Edelman, A.S. Russell // *Rheumatology international*. – 1983. – Vol. 3. – № 1. – P. 47-48.
128. Elhaj, M. Can serum surfactant protein D or CC-chemokine ligand 18 predict outcome of interstitial lung disease in patients with early systemic sclerosis? / M. Elhaj, J. Charles, C. Pedroza et al. // *The Journal of rheumatology*. – 2013. – Vol. 40. – № 7. – P. 1114-1120.
129. Fischer, A. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease / A. Fischer, J.J. Solomon, R.M. du Bois et al. // *Respiratory medicine*. – 2012. – Vol. 106. – № 7. – P. 1040-1047.
130. Florian, J.A. Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells / J.A. Florian, J.R. Kosky, K. Ainslie et al. // *Circulation research*. – 2003. – Vol. 93. – № 10. – P. 136-142.
131. Fries, J.F. Measurement of patient outcome in arthritis / J.F. Fries, P. Spitz, R.G. Kraines, H.R. Holman // *Arthritis and rheumatism*. – 1980. – Vol. 23. – P. 137–145.
132. Furukawa, H. Association of human leukocyte antigen with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a protective role for shared epitope / H. Furukawa, S. Oka, K. Shimada et al. // *PloS one*. – 2012. – Vol. 7. – № 5. – P. 33133.
133. Galarraga, B. Clinical improvement in rheumatoid arthritis is associated with healthier microvascular function in patients who respond to antirheumatic therapy / B. Galarraga, J.J. Belch, T. Pullar et al. // *The Journal of rheumatology*. – 2010. – Vol. 37. – № 3. – P. 521-528.
134. Geddes, D.M. Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease / D.M. Geddes, B. Corrin, D.A. Brewerton et al. // *The Quarterly journal of medicine*. – 1977. – Vol. 46. – № 184. – P. 427-444.
135. Gell, P.G.H. The classification of allergic reactions underlying disease / R.R.A. Coombs, P.G.H. Gell // *Clinical aspects of immunology*. – London: Blackwell Sci. – 1963. – P. 317–337.

136. Gilligan, D.M. Bronchoalveolar lavage in patients with mild and severe rheumatoid lung disease / D.M. Gilligan, C.M. O'Connor, K. Ward et al. // *Thorax*. – 1990. – Vol. 45. – № 8. – P. 591-596.
137. Gochuico, B.R. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis / B.R. Gochuico, N.A. Avila, C.K. Chow et al. // *Archives of internal medicine*. – 2008. – Vol. 168. – № 2. – P. 159-166.
138. Gonzalez-Lopez, L. Anti-cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) and anti-mutated citrullinated vimentin (Anti-MCV) relation with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis / L. Gonzalez-Lopez, A.D. Rocha-Munoz, M. Ponce-Guarneros et al. // *Journal of Immunology Research*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 536050.
139. Götte, M. Syndecan-1 as a regulator of chemokine function / M. Götte, F. Echtermeyer // *Scientific World Journal*. – 2003. – № 3. – P. 1327-1331.
140. Goupille, P. Imaging of pulmonary disease in rheumatoid arthritis using J001X scintigraphy: preliminary results / P. Goupille, P. Diot, J.P. Valat et al. // *European journal of nuclear medicine*. – 1995. – Vol. 22. – № 12. – P. 1411-1415.
141. Greene, K.E. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis / K.E. Greene, T.E. King, Y. Kuroki et al. // *European Respiratory Journal*. – 2002. – Vol. 19. – № 3. – P. 439-446.
142. Habib, H.M. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients / H.M. Habib, A.A. Eisa, W.R. Arafat, M.A. Marie // *Clinical rheumatology*. – 2011. – Vol. 30. – № 2. – P. 217-221.
143. Hassan, W.U. Bronchial reactivity and airflow obstruction in rheumatoid arthritis / W.U. Hassan, N.P. Keaney, C.D. Holland, C.A. Kelly // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 1994. – Vol. 53. – P. 511-514.
144. Hassan, W.U. High resolution computed tomography of the lung in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis / W.U. Hassan, N.P. Keaney, C.D. Holland, C.A. Kelly // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 1995. – Vol. 54. – № 4. – P. 308-310.

145. Hennig, J. RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR / J. Hennig, A. Nauerth, H. Friedburg // *Magnetic resonance in medicine*. – 1986. – Vol. 3. – № 6. – P. 823-833.
146. Hirabayashi, Y. Leflunomide-induced pneumonitis in a patient with rheumatoid arthritis / Y. Hirabayashi, H. Shimizu, N. Kobayashi, K. Kudo // *Internal medicine*. – 2006. – Vol. 45. – № 10. – P. 689-691.
147. Hozumi, H. Acute exacerbation in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective case control study / H. Hozumi, Y. Nakamura, T. Johkoh et al. // *BMJ Open*. – 2013. – Vol. 3. – № 9. – P. 003132.
148. Iqbal, K. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a perspective review / K. Iqbal, C. Kelly // *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. – 2015. – Vol. 7. – № 6. – P. 247-267.
149. Itty, S. Anti-cyclic citrullinated peptide, rheumatoid factor, and ocular symptoms typical of rheumatoid arthritis / S. Itty, J.S. Pulido, S.J. Bakri et al. // *Transactions of the American Ophthalmological Society*. – 2008. – Vol. 106. – P. 75-81.
150. Joaquim, A.F. Neuropsychiatric manifestations in rheumatoid arthritis / A.F. Joaquim, S. Appenzeller // *Autoimmunity reviews*. – 2015. – Vol. 14. – № 12. – P. 1116-1122.
151. Johansson, S. Clara cell 16-kd protein downregulates T(H)2 differentiation of human naive neonatal T cells / S. Johansson, G. Wennergren, N. Aberg, A. Rudin // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2007. – Vol. 120. – № 2. – P. 308-314.
152. Kankavi, O. Increased expression of surfactant protein A and D in rheumatoid arthritic synovial fluid (RASf) / O. Kankavi // *Croatian medical journal*. – 2006. – Vol. 47. – № 1. – P. 155-161.
153. Kawassaki, A.M. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis: evaluation by radiography and spirometry / A.M. Kawassaki, D.A.S. Pereira, Kay F. Uliana et al. // *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. – 2015. – Vol. 41. – № 4. – P. 331-342.



154. Kelly, C. Lung involvement in inflammatory rheumatic diseases / C. Kelly, K. Iqbal, L. Iman-Gutierrez et al. // Best practice & research. Clinical rheumatology. – 2016. – Vol. 30. – № 5. – P. 870-888.
155. Kelly, C.A. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – a large multicentre UK study / C.A. Kelly, V. Saravanan, M. Nisar et al. // Rheumatology. – 2014. – № 53. – P. 1676-1682.
156. Kelmenson, L.B. The complex role of the lung in the pathogenesis and clinical outcomes of rheumatoid arthritis / L.B. Kelmenson, M.K. Demoruelle, K.D. Deane. Current rheumatology reports. – 2016. – Vol. 18. – № 11. – P. 69.
157. Keng, L.T. Diffuse alveolar damage in a patient with rheumatoid arthritis under prolonged leflunomide treatment: A case report and literature review / L.T. Keng, M.W. Lin, H.N. Huang, K.P. Chung // Medicine. – 2016. – Vol. 95. – № 26. – P. 4044.
158. Kim, D. Impact of interstitial lung disease on mortality of patients with rheumatoid arthritis / D. Kim, S.K. Cho, C.B. Choi et al. // Rheumatology international. – 2017. – Vol. 37. – № 10. – P. 1735-1745.
159. Kim, E.J. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern / E.J. Kim, H.R. Collard, T.E. King // Chest. – 2009. – Vol. 136. – № 5. – P. 1397-1405.
160. Kim, E.J. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease / E.J. Kim, B.M. Elicker, F. Maldonado et al. // The European respiratory journal. – 2010. – Vol. 35. – № 6. – P. 1322-1328.
161. Kliment, C.R. Oxidative stress alters syndecan-1 distribution in lungs with pulmonary fibrosis / C.R. Kliment, J.M. Englert, B.R. Gochuico et al. // The Journal of biological chemistry. – 2009. – Vol. 284. – № 6. – P. P.3537–3545.
162. Kostopoulos, C. Lung scintigraphy with nonspecific human immunoglobulin G in the evaluation of pulmonary involvement in connective tissue diseases: correlation with pulmonary function tests and high-resolution computed tomography / C. Kostopoulos, J. Koutsikos, C. Toubanakis et al. // European

- journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2008. – Vol. 35. – № 2. – P. 343-351.
163. Krakowiak, A. Clara Cell protein and myeloperoxidase levels in serum of subjects after exposure to fire smoke / A. Krakowiak, T. Halatek, E. Nowakowska-Swirta et al. // *Pneumonologia i alergologia polska*. – 2013. – Vol. 81. – № 1. – P. 16-23.
164. Lake, F. Rheumatoid arthritis and lung disease: from mechanisms to a practical approach / F. Lake, S. Proudman // *Seminars in respiratory and critical care medicine*. – 2014. – Vol. 35. – № 2. – P. 222-238.
165. Lomas, D.A. Evaluation of serum CC-16 as a biomarker for COPD in the ECLIPSE cohort / D.A. Lomas, E.K. Silverman, L.D. Edwards et al. // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63. – № 12. – P. 1058-1063.
166. Luzina, I.G. The cytokines of pulmonary fibrosis: much learned, much more to learn / I.G. Luzina, N.W. Todd, S. Sundararajan, S.P. Atamas // *Cytokine*. – 2015. – Vol. 74. – № 1. – P. 88-100.
167. Makol, A. Rheumatoid vasculitis: an update / A. Makol, E.L. Matteson, K.J. Warrington // *Current opinion in rheumatology*. – 2015. – Vol. 27. – № 1. – P. 63-70.
168. Makol, A. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case–control study / A. Makol, C.S. Crowson, D.A. Wetter et al. // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2014. – Vol. 53. – № 5. – P. 890-899.
169. McInnes, I.B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis / I.B. McInnes, G. Schett // *The New England journal of medicine*. – 2011. – Vol. 365. – № 23. – P. 2205-2219.
170. Medical Research Council. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes / A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis // *Lancet*. – 1965. – P. 775–779.

171. Miranda, C.H. Evaluation of the endothelial glycocalyx damage in patients with acute coronary syndrome / C.H. Miranda, B.M. de Carvalho, A. Schmidt et al. // *Atherosclerosis*. – 2016. – № 247. – P. 184-188.
172. Moazedi-Fuerst, F.C. Sonographic assessment of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis, systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus / F.C. Moazedi-Fuerst, S. Kielhauser, K. Brickmann et al. // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2015. – Vol. 33. – № 4. – Suppl. 91. – P. 87-91.
173. Moazedi-Fuerst, F.C. Ultrasound screening for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis / F.C. Moazedi-Fuerst, S.M. Kielhauser, S. Scheidl et al. // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2014. – Vol. 32. – № 2. – P. 199-203.
174. Mori, S. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis / S. Mori, I. Cho, Y. Koga, M. Sugimoto // *The Journal of rheumatology*. – 2008. – Vol. 35. – № 8. – P. 1513-1521.
175. Mori, S. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis / S. Mori, Y. Koga, M. Sugimoto // *Respiratory Medicine*. – 2012. – Vol. 106. – P. 1591-1599.
176. Mori, S. Management of rheumatoid arthritis patients with interstitial lung disease: safety of biological antirheumatic drugs and assessment of pulmonary fibrosis / S. Mori // *Clinical Medicine Insights Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. – 2015. – Vol. 9. – Suppl. 1. – P. 41-49.
177. Mori, S. Organizing pneumonia in rheumatoid arthritis patients: a case-based review / S. Mori, Y. Koga, M. Sugimoto // *Clinical Medicine Insights Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. – 2015. – Vol. 9. – Suppl. 1. – P. 69-80.
178. Mori, S. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis / S. Mori, Y. Koga, M. Sugimoto // *Modern rheumatology*. – 2011. – Vol. 21. – № 2. – P. 164-173.

179. Nakamura, Y. Rheumatoid lung disease: prognostic analysis of 54 biopsy-proven cases / Y. Nakamura, T. Suda, Y. Kaida et al. // *Respiratory Medicine*. – 2012. – № 106. – P. 1164-1169.
180. Nannini, C. Incidence and mortality of obstructive lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study / C. Nannini, Y.F. Medina-Velasquez, S.J. Achenbach et al. // *Arthritis care & research*. – 2013. – Vol. 65. – № 8. – P. 1243–1250.
181. Natalini, J.G. Understanding the determinants of health-related quality of life in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease / J.G. Natalini, J.J. Swigris, J. Morisset et al. // *Respiratory medicine*. – 2017. – Vol. 127. – P. 1-6.
182. Ohosone, Y. Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis and methotrexate induced pneumonitis / Y. Ohosone, Y. Okano, H. Kameda et al. // *The Journal of rheumatology*. – 1997. – Vol. 24. – № 12. – P. 2299-2303.
183. Oka, S. Association of human leukocyte antigen alleles with chronic lung diseases in rheumatoid arthritis / S. Oka, H. Furukawa, K. Shimada et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2016. – Vol. 55. – № 7. – P. 1301-1307.
184. Okudan, B. Detection of alveolar epithelial injury by Tc-99m DTPA radioaerosol inhalation lung scan in rheumatoid arthritis patients / B. Okudan, M. Sahin, F.M. Ozbek et al. // *Annals of nuclear medicine*. – 2005. – Vol. 19. – № 6. – P. 455-460.
185. Olson, A.L. Rheumatoid arthritis – interstitial lung disease-associated mortality / A.L. Olson, J.J. Swigris, D.B. Sprunger et al. // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2011. – Vol. 183. - № 3. – P. 372-378.
186. Panagiotidou, E. Rheumatoid arthritis associated pulmonary hypertension: Clinical challenges reflecting the diversity of pathophysiology / E. Panagiotidou, E. Sourla, S.X. Kotoulas et al. // *Respiratory Medicine Case Reports*. – 2017. – Vol. 20. – P. 164-167.
187. Pandey, A.K. Predictors of pulmonary hypertension on high-resolution computed tomography of the chest in systemic sclerosis: a retrospective analysis

- / A.K. Pandey, P. Wilcox, J.R. Mayo // Canadian Association of Radiologists journal. – 2010. – Vol. 61. – № 5. – P. 291-296.
188. Park, H.Y. Club cell protein 16 and disease progression in chronic obstructive pulmonary disease / H.Y. Park, A. Churg, J.L. Wright et al. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2013. – Vol. 188. – № 12. – P. 1413-1419.
189. Paulin, F. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis: shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms / F. Paulin, T.J. Doyle, E.A. Fletcher et al. Revista de investigación clínica. – 2015. – Vol. 67. - № 5. – P. 280–286.
190. Penny, W.J. Obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis / W.J. Penny, R.K. Knight, A.M. Rees et al. // Annals of the Rheumatic Diseases. 1982. – Vol. 41. – № 5. – P. 469-472.
191. Peno-Green, L. Lung injury linked to etanercept therapy / L. Peno-Green, G. Lluberas, T. Kingsley, S. Brantley // Chest. – 2002. – Vol. 122. – № 5. – P. 1858–1860.
192. Perez, T. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings / T. Perez, M. Remy-Jardin, B. Cortet // American journal of respiratory and critical care medicine . – 1998. – Vol. 157. – P. 1658–1665.
193. Perez-Alvarez, R. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF targeted therapies: analysis of 122 cases / R. Perez-Alvarez, M. Perez-de-Lis, C. Diaz-Lagares et al. // Seminars in arthritis and rheumatism. – 2011. – Vol. 41. – № 2. – P. 256–264.
194. Perry, E. Increased disease activity, severity and autoantibody positivity in rheumatoid arthritis patients with co-existent bronchiectasis [Электронный ресурс] / E. Perry, P. Eggleton, A. De Soyza et al. // International journal of rheumatic diseases. – 2015. – URL:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1756-185X.12702/abstract>

195. Perry, E. The lung in ACPA-positive rheumatoid arthritis: an initiating site of injury? / E. Perry, C. Kelly, P. Eggleton et al. // *Rheumatology* (Oxford, England) . – 2014. – Vol. 53. – № 11. – P. 1940-1950.
196. Petersson, J. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung / J. Petersson, R.W. Glenny // *The European respiratory journal*. – 2014. – Vol. 44. – № 4. – P. 1023-1041.
197. Picerno, V. One year in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis / V. Picerno, F. Ferro, A. Adinolfi et al. // *Clinical and experimental rheumatology*. 2015. – Vol. 33. – № 4. – P. 551-558.
198. Prasse, A. Non-invasive biomarkers in pulmonary fibrosis / A. Prasse, J. Müller-Quernheim // *Respirology*. – 2009. – Vol. 14. – № 6. – P. 788-795.
199. Prevoo, M.L. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis / M.L. Prevoo, M.A. van 't Hof, H.H. Kuper et al. // *Arthritis and rheumatism*. – 1995. – Vol. 38. – P. 44-48.
200. Quirke, A. Bronchiectasis is a model for chronic bacterial infection inducing autoimmunity in rheumatoid arthritis / A. Quirke, E. Perry, A. Cartwright et al. // *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, N.j). – 2015. – Vol. 67. – № 9. – P. 2335-2342.
201. Rajasekaran, B.A. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis over 5 years / A. Rajasekaran, D. Shovlin, V. Saravanan et al. // *The Journal of Rheumatology*. – 2006. – Vol. 33. – № 7. – P. 1250-1253.
202. Rajasekaran, B.A. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis / B.A. Rajasekaran, D. Shovlin, P. Lord, C.A. Kelly // *Rheumatology* (Oxford, England). – 2001. – Vol. 40. – № 9. – P. 1022-1025.
203. Remy-Jardin, M. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings / M. Remy-Jardin, J. Remy, B. Cortet et al. // *Radiology*. – 1994. – Vol. 193. – № 2. – P. 375-382.

204. Reynisdottir, G. Signs of immune activation and local inflammation are present in the bronchial tissue of patients with untreated early rheumatoid arthritis / G. Reynisdottir, H. Olsen, V. Joshua et al. // *Annals of the rheumatic diseases* . – 2016. – Vol. 75. – № 9. – P. 1722-1727.
205. Reynisdottir, G. Structural changes and antibody enrichment in the lungs are early features of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis / G. Reynisdottir, R. Karimi, V. Joshua et al. // *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* . – 2014. – Vol. 66. – № 1. – P. 31-39.
206. Robles-Perez, A. Preclinical lung disease in early rheumatoid arthritis / A. Robles-Perez, P. Luburich, B. Rodriguez-Sanchon et al. // *Chronic respiratory disease*. – 2016. – Vol. 13. – № 1. – P. 75-81.
207. Rocha-Muñoz, A.D. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and severity of interstitial lung disease in women with rheumatoid arthritis / A.D. Rocha-Muñoz, M. Ponce-Guarneros, J.I. Gamez-Nava et al. // *Journal of immunology research* . – 2015. – Vol. 2015. – P. 151626.
208. Sandoo, A. Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review / A. Sandoo, J.J. Veldhuijzen van Zanten, G.S. Metsios et al. // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2011. – Vol. 50. – № 11. – P. 2125-2139.
209. Saravanan, V. Drug-related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis / V. Saravanan, C. Kelly // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2006. – Vol. 45. – № 7. – P. 787-789.
210. Saravanan, V. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis / V. Saravanan, C.A. Kelly // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2004. – Vol. 43. – № 2. – P. 143-147.
211. Scher, J.U. The lung microbiota in early rheumatoid arthritis and autoimmunity / J.U. Scher, V. Joshua, A. Artacho et al. // *Microbiome*. – 2016. – № 4. – P. 60.
212. Sengler, C. Clara cell protein 16 (CC16) gene polymorphism influences the degree of airway responsiveness in asthmatic children / C. Sengler, A. Heinzmann, S.P. Jerkic et al. // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2003. – Vol. 111. – № 3. – P. 515-519.

213. Seyfeli, E. Right ventricular diastolic abnormalities in rheumatoid arthritis and its relationship with left ventricular and pulmonary involvement. A tissue Doppler echocardiographic study / E. Seyfeli, H. Guler, S. Akoglu et al. // *The international journal of cardiovascular imaging*. – 2006. – Vol. 22. – № 6. – P. 745-754.
214. Shaw, M. Rheumatoid arthritis-associated lung disease / M. Shaw, B.F. Collins, L.A. Ho, G. Raghu // *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*. – 2015. – Vol. 24. – № 135. – P. 1-16.
215. Shen, T.C. Increased risk of chronic obstructive pulmonary disease in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / T.C. Shen, C.L. Lin, C.H. Chen et al. // *QJM: monthly journal of the association of physicians*. – 2014. – Vol. 107. – № 7. – P. 537-543.
216. Shen, T.C. The risk of asthma in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / T.C. Shen, C.L. Lin, C.C. Wei et al. // *QJM: monthly journal of the association of physicians*. – 2014. – Vol. 107. – № 6. – P. 435-442.
217. Singh, G. Clara cell proteins / G. Singh, S.L. Katyal // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2000. – Vol. 923. – P. 43-58.
218. Solomon, J.J. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease / J.J. Solomon, J.H. Chung, G.P. Cosgrove et al. // *The European respiratory journal*. – 2016. – Vol. 47. – № 2. – P. 588-596.
219. Stamatelopoulos, K.S. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study / K.S. Stamatelopoulos, G.D. Kitas, C.M. Papamichael et al. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2009. – Vol. 29. – № 10. – P. 1702-1708.
220. Steinberg, D.L. CT appearances of rheumatoid lung disease / D.L. Steinberg, W.R. Webb // *Journal of computer assisted tomography*. – 1984. – Vol. 8. – № 5. – P. 881-884.
221. Steinbrocker, O. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis / O. Steinbrocker, C.H. Traeger, R.C. Batterman // *Journal of the American Medical Association*. – 1949. – Vol. 140. – № 8. – P. 659-662.



222. Stepp, M.A. Syndecan-1 and its expandingl of contacts / M.A. Stepp, S. Pal-Ghosh, G. Tadvalkar, A. Pajooresh-Ganji // *Advances in wound care.* – 2015. – Vol. 4. – № 4. – P. 235-249.
223. Syngle, V. Predictors of autonomic neuropathy in rheumatoid arthritis / V. Syngle, A. Syngle, N. Garg et al. // *Autonomic neuroscience: basic & clinical.* – 2016. – Vol. 201. – P. 54-59.
224. Takahashi, K. Serum KL-6 elevation and possible pulmonary involvement in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents / K. Takahashi, H. Nakamura, K. Takenouchi et al. // *Journal of Nippon Medical School.* – 2014. – Vol. 81. – № 6. – P. 364-371.
225. Tanasescu, C. Vascular disease in rheumatoid arthritis: from subclinical lesions to cardiovascular risk / C. Tanasescu, C. Jurcut, R. Jurcut, C. Gingham // *European journal of internal medicine.* – 2009. – Vol. 20. – № 4. – P. 348-354.
226. Tang, G.L. Impaired arteriogenesis in syndecan-1(-/-) mice / G.L. Tang, K. Weitz // *The Journal of surgical research.* – 2015. – P. 193. – № 1. – P. 22-27.
227. Tauil, K.M. Pulmonary arterial hypertension and sepsis: prothrombotic profile and inflammation can changes pulmonary mechanics? / K.M. Tauil, E. Gaio, C.A. Melo-Silva // *Medical hypotheses.* –2014. – Vol. 83. – № 3. – P. 290-291.
228. Teng, Y.H. Molecular functions of syndecan-1 in disease / Y.H. Teng, R.S. Aquino, P.W. Park // *Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology.* – 2012. – № 1. – P. 3-16.
229. Torres Filho, I.P. Plasma syndecan-1 and heparan sulfate correlate with microvascular glycocalyx degradation in hemorrhaged rats after different resuscitation fluids / I.P. Torres Filho, L. Torres, C. Salgado, M.A. Dubick // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology.* – 2016. – Vol. 310. – № 11. – P. 1468-1478.
230. Tsuchiya, Y. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome / Y. Tsuchiya, N. Takayanagi, H. Sugiura et al. // *The European respiratory journal.* – 2011. – Vol. 37. - № 6. – P. 1411-1417.

231. Turesson, C. Clustering of extraarticular manifestations in patients with rheumatoid arthritis / C. Turesson, R.L. McClelland, T. Christianson, E. Matteson // *The Journal of rheumatology*. – 2008. – Vol. 35. – № 1. – P. 179-180.
232. Turesson, C. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years / C. Turesson, W.M. O’Fallon, C.S. Crowson et al. // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2003. – Vol. 62. – P. 722–727.
233. Turesson, C. Extra-articular rheumatoid arthritis / C. Turesson // *Current opinion in rheumatology*. – 2013. – Vol. 25. – № 3. – P. 360-366.
234. Turesson, C. Extra-articular rheumatoid arthritis; prevalence and mortality / C. Turesson, L. Jacobsson, U. Bergstrom // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 1999. – Vol. 38. – P. 668-674.
235. Turesson, C. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis / C. Turesson, L.T. Jacobsson, G. Sturfelt et al. // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2007. – Vol. 66. – P. 59–64.
236. Turesson, C. Vasculitis in rheumatoid arthritis / C. Turesson, E.L. Matteson // *Current opinion in rheumatology*. – 2009. – Vol. 21. – № 1. – P. 35-40.
237. Udayakumar, N. Pulmonary hypertension in rheumatoid arthritis – relation with the duration of the disease / N. Udayakumar, S. Venkatesan, C. Rajendiran // *International journal of cardiology*. – 2008. – Vol. 127. – № 3. – P. 410-412.
238. Ulubas, B. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with sulfasalazine in a patient with rheumatoid arthritis / B. Ulubas, G. Sahin, C. Ozer et al. // *Clinical rheumatology*. – 2004. – Vol. 23. – № 3. – P. 249-251.
239. Ulvestad, B. Clara cell protein as a biomarker for lung epithelial injury in asphalt workers / B. Ulvestad, B.G. Randem, L. Andersson et al. // *Journal of occupational and environmental medicine*. – 2007. – Vol. 49. – № 10. – P. 1073-1078.

240. Vignesh, A.P. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies / A.P. Vignesh, R. Srinivasan // *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. – 2015. – № 9. – P. 393-397.
241. Vlahu, C.A. Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients / C.A. Vlahu, B.A. Lemkes, D.G. Struijk et al. // *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. – 2012. – Vol. 23. – № 11. – P. 1900-1908.
242. Voyvodic, P.L. Loss of syndecan-1 induces a pro-inflammatory phenotype in endothelial cells with a dysregulated response to atheroprotective flow / P.L. Voyvodic, D. Min, R. Liu et al. // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2014. – Vol. 289. – № 14. – P. 9547-9559.
243. Watts, R.A. Rheumatoid arthritis: rheumatoid vasculitis – down but not out / R.A. Watts // *Nature reviews. Rheumatology*. – 2014. – Vol. 10. – № 5. – P. 261-262.
244. Wells, A.U. Interstitial lung disease in connective tissue disease – mechanisms and management / A.U. Wells, C.P. Denton // *Nature reviews. Rheumatology*. – 2014. – Vol. 10. – № 12. – P. 728-739.
245. White, E.S. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias / E.S. White, M. Xia, S. Murray et al. // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2016. – Vol. 194. – № 10. – P. 1242-1251.
246. Willis, V.C. Sputum autoantibodies in patients with established rheumatoid arthritis and subjects at risk of future clinically apparent disease / V.C. Willis, M.K. Demoruelle, L.A. Derber et al. // *Arthritis and rheumatism*. – 2013. – Vol. 65. – № 10. – P. 2545-2554.
247. Wilsher, M. Prevalence of airway and parenchymal abnormalities in newly diagnosed rheumatoid arthritis / M. Wilsher, L. Voight, D. Milne et al. // *Respiratory Medicine*. – 2012. – Vol. 106. – P. 1441-1446.

248. Wong, M. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation / M. Wong, L. Toh, A. Wilson et al. // *Arthritis and rheumatism*. – 2003. – Vol. 48. – № 1. – P. 81-89.
249. Wu, C.Y. Serum level of circulating syndecan-1: a possible association with proliferative vasculopathy in systemic sclerosis / C.Y. Wu, Y. Asano, T. Taniguchi et al. // *The Journal of dermatology*. – 2016. – Vol. 43. – № 1. – P. 63-66.
250. Yablecovitch, D. Soluble syndecan-1 levels are elevated in patients with inflammatory bowel disease / D. Yablecovitch, A. Stein, M. Shabat-Simon et al. // *Digestive diseases and sciences*. – 2015. – Vol. 60. – № 8. – P. 2419-2426.
251. Yamakawa, H. Late-onset methotrexate-induced pneumonitis with neutrophilia in bronchoalveolar lavage fluid / H. Yamakawa, M. Yoshida, M. Takagi, K. Kuwano // *BMJ Case Reports*. – 2014. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4180572/>.
252. Yang, D.H. Circulating anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis and chronic obstructive pulmonary disease / D.H. Yang, C.C. Tu, S.C. Wang et al. // *Rheumatology international*. – 2014. – Vol. 34. – № 7. – P. 971-977.
253. Yin, Y. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis / Y. Yin, D. Liang, L. Zhao et al. // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9. – № 4. – P. 92449.
254. Ytterberg, A.J. Shared immunological targets in the lungs and joints of patients with rheumatoid arthritis: identification and validation / A.J. Ytterberg, V. Joshua, G. Reynisdottir et al. // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2015. – Vol. 74. – № 9. – P. 1772-1777.
255. Yunt, Z.X. High resolution computed tomography pattern of usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Relationship to survival / Z.X. Yunt, J.H. Chung, S. Hobbs et al. // *Respiratory medicine*. – 2017. – Vol. 126. – P. 100-104.

256. Zhu, J. A metaanalysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity / J. Zhu, Y. Zhou, X. Chen, J. Li // The Journal of rheumatology . – 2014. – Vol. 41. – № 7. – P. 1282-1289.
257. Zou, Y.Q. The clinical significance of HRCT in evaluation of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a report from China / Y.Q. Zou, Y.S. Li, X.N. Ding, Z.H. Ying // Rheumatology international. – 2012. – Vol. 32. – № 3. – P. 669-673.