

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИМ СИМПТОМОМ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ «МАТОВОЕ СТЕКЛО»

Д.В. БЕСТАЕВ, Л.А. БОЖЬЕВА

ФГБНУ "НИИР им. В.А. Насоновой", Каширское шоссе, д.34а, г. Москва, Россия, 115522

Аннотация. Ревматоидный артрит является воспалительным ревматическим заболеванием неизвестной этиологии, характеризующимся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) периферических суставов и системным воспалительным поражением внутренних органов. К одному из частых внесуставных проявлений при ревматоидном артрите относится патология легких, в частности интерстициальное поражение легких. Ведущим методом диагностики интерстициального поражения легких является компьютерная томография высокого разрешения. При этом выявляемость интерстициальных изменений легких достигает до 70%. Изучение прогноза у больных ревматоидным артритом с интерстициальным поражением легких явилось предметом нескольких исследований в прошлом десятилетии, в большинстве из которых был сделан вывод, что средняя продолжительность жизни с момента установления диагноза составляет около 3 лет.

Работа посвящена изучению одного из частых внесуставных проявлений ревматоидного артрита - интерстициальному поражению легких. Определена значимость компьютерной томографии высокого разрешения легких для диагностики интерстициальных изменений легких при ревматоидном артрите. Дана сравнительная клинико-иммунологическая, инструментальная характеристика пациентов с ревматоидным артритом с интерстициальным поражением легких и без него. Определена роль курения и позитивности по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду как факторов риска развития интерстициального поражения легких у больных ревматоидным артритом. Выявлена взаимосвязь рентгено-томографического симптома интерстициального поражения легких «матовое стекло» с активностью и длительностью ревматоидного артрита. Показана ассоциация симптома «матовое стекло» с высоким индексом DAS28.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, интерстициальное поражение легких, симптом «матовое стекло».

CLINICAL, LABORATORY AND INSTRUMENTAL FEATURES OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WITH A COMPUTED SYMPTOM OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE "GROUND GLASS OPACITY"

D. V. BESTAEV, L. A. BOJYEVA

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Kashirskoe Shosse, 34A, Moscow, Russia, 115522

Abstract. Rheumatoid arthritis is an inflammatory rheumatic disease with unknown etiology characterized by symmetric, chronic and erosive arthritis (synovitis) of the peripheral joints and systemic inflammatory involvement of the viscera. Lung pathology, including interstitial lung disease, is one of the common extra-articular manifestations at the rheumatoid arthritis. The leading diagnosis method of interstitial lung disease is a computed tomography high resolution, which allows to identifying interstitial lung changes in 70% of the cases. The study of prognosis in patients with rheumatoid arthritis interstitial lung disease has been the subject of several studies in the past decade. In most studies it was stated that the average life expectancy from diagnosis is around 3 years.

This work is devoted to study of interstitial lung disease as one of the most frequent extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. The authors defined the significance of computed tomography high resolution for the diagnosis of pulmonary interstitial lung changes at rheumatoid arthritis. They give comparative clinical and immunological, instrumental characteristics of rheumatoid arthritis patients with interstitial lung disease and without it. The role of smoking and positivity of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) according to antibodies are determined as risk factors of interstitial lung disease development in patients with rheumatoid arthritis. The interrelation of the X-ray tomography symptom of interstitial lung disease "ground glass opacity" with the activity and duration of rheumatoid arthritis is revealed. "Ground glass opacity" symptom is associated with high index of DAS28 in patients with rheumatoid arthritis with interstitial lung disease.

Key words: rheumatoid arthritis, interstitial lung disease, "ground glass opacity" symptom.

Библиографическая ссылка:

Бестаев Д.В., Божьева Л.А. Клинико-лабораторные и инструментальные особенности больных ревматоидным артритом с компьютерно-томографическим симптомом интерстициального поражения легких «матовое стекло» // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-19. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5137.pdf> (дата обращения: 31.03.2015).

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее часто встречающееся системное аутоиммунное воспалительное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением синовиальной оболочки сустава с последующим разрушением хряща и субхондральной кости, деформацией и нарушением функции сустава, а также наличием экстраартикулярных проявлений [1, 10].

Одним из экстраартикулярных проявлений РА является *интерстициальное поражение легких* (ИПЛ), в диагностике которого ведущую роль играет *компьютерная томография высокого разрешения* (КТВР) [8, 11]. К числу *компьютерно-томографических* (КТ) признаков ИПЛ относится «матовое стекло». Снижение прозрачности легочного рисунка по типу «матового стекла» может возникнуть при минимальном утолщении альвеолярного интерстиция, инфильтрации стенок альвеол, наличии клеток или жидкости внутри альвеолярных пространств. Кроме того, «матовое стекло» может быть обусловлено эффектом усреднения морфологических изменений, идентифицировать которые не позволяет разрешающая способность метода. Важно отметить, что, хотя снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла» на КТВР является неспецифическим признаком, оно обычно является индикатором активности воспалительного процесса [2, 8, 11].

Цель исследования – клинико-лабораторная, инструментальная характеристика больных РА с ИПЛ с КТ симптомом «матового стекла».

Материал и методы исследования. В исследование было включено 58 больных с диагнозом РА (по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г.), находившихся на стационарном лечении в клинике ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», при этом у 29 – методом КТВР легких были выявлены изменения по типу «матового стекла», 29 – оказались без рентгенологической патологии легких. Пациенты с и без ИПЛ были сопоставимы по половозрастному составу. У больных с поражением легких достоверно чаще выявлялись *ревматоидные узлы* (РУ) ($p < 0,005$), полиневропатия ($p < 0,005$), синдром Шегрена ($p < 0,05$).

Клиническая характеристика больных РА представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных РА с и без поражения легких

Параметр	Больные РА с ИПЛ, n = 29	Больные РА без ИПЛ, n = 29
Пол: мужской, n (%) женский, n (%)	7(24) 22(76)	6(21) 23(79)
Возраст (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	34,5[27,2;48,4]	36,3[29,4;49,1]
Длительность РА(лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	7,8 [2,5; 12,7]	8,4 [2,7; 14,4]
Степень активности по DAS 28: низкая ($2,6 < DAS 28 \leq 3,2$) умеренная ($3,2 < DAS 28 \leq 5,1$) высокая ($DAS 28 > 5,1$)	3 6 20	3 9 17
Внесуставные проявления РА: РУ, n полиневропатия, n синдром Шегрена, n	5(17%)** 3(10%)** 2(7%)*	1(3%) 1(3%) 1(3%)
Стадия РА: I II III IV	3 11 14 1	4 13 11 1
Функциональный класс: I II III	11 16 2	15 13 1
Серопозитивные по РФ	23(79%)	21(72%)
Серопозитивные по АЦЦП	26(90%)	23(79%)

Примечание : * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,005$ – относительно больных РА без ИПЛ

Библиографическая ссылка:

Бестаев Д.В., Божьева Л.А. Клинико-лабораторные и инструментальные особенности больных ревматоидным артритом с компьютерно-томографическим симптомом интерстициального поражения легких «матовое стекло» // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-19. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5137.pdf> (дата обращения: 31.03.2015).

Для определения активности РА использовали индекс DAS28. Рентгеновское исследование кистей, дистальных отделов стоп в прямой проекции и органов грудной клетки больных РА проводилось соответственно на рентгенодиагностическом комплексе Stephanix Evolution N80HF и спиральном компьютерном томографе GE «Light Speed VCT» (с толщиной среза 0,65 мм). Исследование показателей ФВД проводили на бодиплетизмографе MasterScreen Body (ERICH JAEGER). Величина *диффузионной способности легких* (ДСЛ) определялась методом одиночного вдоха [4]. Показатели ФВД: *форсированная жизненная емкость легких* (ФЖЕЛ), *объем форсированного выдоха за 1 секунду* (ОФВ), *общая емкость легких* (ОЕЛ), соотношение ОФВ 1 / ФЖЕЛ или модифицированный индекс Тиффно были выражены как процент от должного значения для данного пола, возраста и роста пациента [7]. IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом (BN ProSpec, Siemens, Германия). Количественное определение *антител к цитруллинсодержащему циклическому пептиду* (АЦЦП) в сыворотке крови проводили иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария).

Проводился анализ имеющихся профессиональных вредностей (работа с химикатами, производственная пыль, длительное воздействие вибрации, холода), курения (пачек / лет), респираторных заболеваний.

Результаты и обсуждение. Среди больных РА с ИПЛ оказалось большое число курильщиков (66%) с высоким средним значением индекса курильщика (23,2±3,5), что оказалось достоверно больше чем у пациентов РА без поражения легких (42% курильщиков с индексом курильщика 14,2±3,5) (p<0,005). При этом у пациентов с ИПЛ бронхолегочные заболевания в анамнезе отмечались в 21% случаев, профессиональные вредности – в 10%, без ИПЛ – 11 и 9% соответственно. (p<0,05 и p>0,05).

Основными респираторными симптомами у больных РА с ИПЛ оказались в 31 % случаев кашель, в 17 % – выделение мокроты. У 55% больных при аускультации легких определялась крепитация.

Среди пациентов РА с ИПЛ 48% больных оказались с длительностью заболевания до трех лет, при этом у 79% лиц КТ изменения выявлялись в нижних базальных сегментах, у 21% – в средних сегментах. У больных с длительностью РА от трех до девяти и более лет преобладали изменения в нижних и средних сегментах легких, однако в 9 и 25% случаев соответственно – изменения обнаруживались и в верхних сегментах легких (табл. 2).

Таблица 2

Частота КТ симптома «матового стекла» у пациентов РА с ИПЛ в зависимости от длительности заболевания, n (%)

Анализируемый признак	Больные РА с ИПЛ (n = 29) с длительностью заболевания:		
	до трех лет, 14 (48%)	от трех до девяти лет, 11 (35%)	больше девяти лет, 4 (17 %)
Локализация ИПЛ			
Нижние базальные сегменты	11 (79 %)*	7 (64 %)	2 (50 %)
Средние сегменты	3(21 %)	3 (27 %)	1(25 %)
Сегменты верхних долей легких	-	1(9 %)	1 (25 %)

Примечание : * – p < 0,05; относительно больных с длительностью РА более девяти лет

У 72% больных РА с КТ симптомом ИПЛ «матовое стекло» обнаружилась высокая степень воспалительной активности по индексу DAS 28, а у 21 и 7% соответственно – умеренная и низкая. Среди пациентов с высоким и средним индексом DAS 28 отмечалось поражение нижних и средних сегментов легких, тогда как верхушечная область вовлекалась в патологический процесс только при высокой воспалительной активности РА (табл.3).

Библиографическая ссылка:

Бестаев Д.В., Божьева Л.А. Клинико-лабораторные и инструментальные особенности больных ревматоидным артритом с компьютерно-томографическим симптомом интерстициального поражения легких «матовое стекло» // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-19. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5137.pdf> (дата обращения: 31.03.2015).

Частота КТ симптома «матового стекла» у пациентов РА с ИПЛ в зависимости от активности длительности заболевания, n (%)

Анализируемый признак	Больные РА с ИПЛ (n = 29), активность заболевания:		
	низкая ($2,6 < DAS\ 28 < 3,2$), 2 (7%)	умеренная ($3,2 \leq DAS\ 28 < 5,1$), 6 (21%)	высокая ($DAS\ 28 > 5,1$), 21 (72%)
Локализация ИПЛ			
Нижние базальные сегменты	1(50%)	4 (67 %)	15 (71 %)*
Средние сегменты	1(50%)	2(33 %)	4(19 %)
Сегменты верхних долей легких	-	-	2 (9 %)

Примечание: * – $p < 0,05$; относительно больных с низкой воспалительной активностью РА

Изучение показателей ФВД у больных РА с КТ симптомом «матового стекла» показало значимое снижение величины ДСЛ (среднее значение величины ДСЛ составило $59,2 \pm 11,7\%$ от должных величин). Отмечена тенденция к снижению показателя ОЕЛ (среднее значение показателя ОЕЛ составило $77,5 \pm 13,4\%$ от должных величин). Значимого отклонения от должных величин других параметров ФВД не выявлено. Исследование ФВД больных РА с отсутствием изменений рентгенологической картины легких нарушений не выявило.

Среднее значение уровня АЦЦП пациентов РА с ИПЛ с КТ картиной «матового стекла» составило $256,2 \pm 59$ Ед/мл, что оказалось достоверно выше, чем у пациентов без ИПЛ $104,2 \pm 47$ Ед/мл ($p < 0,05$). По уровню РФ и концентрации СРБ различия оказались не существенными ($392,6 \pm 211,3$; $47,1 \pm 29,3$ мг/л и $381,9 \pm 198,3$; $48,6 \pm 27,7$ мг/л соответственно) ($p > 0,05$).

Компьютерно-томографический симптом «матового стекла» у больных РА с ИПЛ чаще выявляется при длительности РА до трех лет (48%), чем при продолжительности РА от трех до девяти и более девяти лет ($p > 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно) и при этом в 79% случаев локализуется в нижних базальных сегментах. У 72% пациентов с КТ симптомом «матового стекла» обнаружилась высокая воспалительная активность РА и в 71% случаев ассоциировалась с поражением нижних сегментов легких.

Несмотря на многочисленные исследования, значение КТ симптома «матового стекла» до настоящего времени остается неясным.. Mohd Noor и Kim, E. J в своих работах показали преимущественно воспалительный характер «матового стекла» [5, 8].

Большой процент курильщиков (66 %) с высоким средним индексом курильщика ($23,2 \pm 3,5$) позитивных по АЦЦП, выявленных в нашем исследовании, подтверждает участие курения, АЦЦП в иммунопатогенетических механизмах ИПЛ, ассоциированного с РА, что согласуется с результатами других исследований [3, 9, 12]. L. Klareskog и соавт. показали, что курение при РА выступает специфическим триггером специфических иммунных реакций, связанных с цитруллированием белков, при этом возможно, цитруллирование поврежденных, «умирающих» клеток бронхоальвеолярного тракта. Аллели SE HLA (SE – общий эпитоп – shared epitope), которые патогенетически объединяют курение и АЦЦП-позитивный вариант РА, моделируют иммунный ответ через CD4 Т-хелперы, которые влияют на процессы цитруллирования белков, на которые, в свою очередь, направлен В-клеточный ответ. Это означает, что иммунный ответ и качественный состав АЦЦП будет различным у курящих и некурящих пациентов, что в конечном итоге определяет гетерогенность клинического течения РА и особенности ответа на противовоспалительную терапию. Активированные В-клетки бронхоальвеолярного тракта являются продуцентами IgA (так называемая система Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) – бронхоассоциированная лимфоидная ткань). Клетки BALT - системы значительно чаще обнаруживаются у курящих пациентов по сравнению с некурящими. Этот факт, а также высокий уровень АЦЦП в жидкости бронхоальвеолярного лаважа курильщиков, подтверждают, что IgA-изотип АЦЦП чаще и в более высоких концентрациях определяется у курящих пациентов с РА [6].

Библиографическая ссылка:

Бестаев Д.В., Божьева Л.А. Клинико-лабораторные и инструментальные особенности больных ревматоидным артритом с компьютерно-томографическим симптомом интерстициального поражения легких «матовое стекло» // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-19. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5137.pdf> (дата обращения: 31.03.2015).

Заключение. Таким образом, курение и позитивность по АЦЦП являются факторами риска развития ИПЛ у больных РА, ранняя диагностика интерстициальных изменений легких и адекватная антивоспалительная терапия может существенно замедлить прогрессирование структурных изменений легких.

Литература

1. Насонов Е. Л., Каратеев Д. Е., Балабанова Р. М. Ревматоидный артрит. // В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насоновой, В.А.Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 290–331.
2. Юдин А. Л., Афанасьева Н. И., Абович Ю. А., Георгиади С. Г. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике интерстициальных пневмоний. // Медицинская визуализация. 2002. № 4. С. 40–48.
3. Lung abnormalities in subjects with elevations of rheumatoid arthritis-related autoantibodies without arthritis by examination and imaging suggest the lung is an early and perhaps initiating site of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis / Demoruelle M., Weisman M., Derber L. [et al.]*. 2012. P. 71.
4. Jones R.S., Meade F. A theoretical and experimental analysis of anomalies in the estimation of pulmonary diffusing capacity by the single breath method // *Quarterly journal of experimental physiology and cognate medical sciences*. 1961. Vol. 46. P. 131–143.
5. Kim E.J., Collard H.R., King T.E. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern // *Chest*. 2009. Vol. 136, №5. P. 1397–1405.
6. Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope) — restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination / *Klareskog L., Stolt P., Lundberg K. [et al.] // Arthritis & Rheumatology*. 2006. Vol. 54. P. 38–46.
7. ATS/ERS task force. Standardization of spirometry / *Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. [et al.] // Eur Resp J*. 2005. Vol. 26, №2. P. 319–338.
8. Clinical and high resolution computed tomography characteristics of patients with rheumatoid arthritis lung disease / *Mohd Noor N., Mohd Shahrir M.S., Shahid M.S. [et al.] // Int J Rheum Dis*. 2009. Vol.12. № 2. P. 136–44.
9. A gene environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis / *Padyukov L., Silva C., Stolt P. [et al.] // Arthritis Rheum*. 2004. Vol. 50. №10. P. 3085–3092
10. Scott D.L., Wolfe F., Huizinga T.W.J. Rheumatoid arthritis // *Lancet*. 2010. Vol. 376. P.1094–1108.
11. Rheumatoid arthritis-related lungs diseases: CT findings / *Tanaka N., Kim J.S., Newell J.D. [et al.] // Radiology*. 2004. Vol. 232, №.1. P.81–91.
12. Association of smoking with the constitution of the anti-cyclic citrullinated peptide response in the absence of HLADRB1 shared epitope alleles / *Verpoort K.N., Papendrecht-van der Voort E.A., van der Helm-van Mil A.H. [et al.] // Arthritis Rheum*. 2007. Vol. 56, № 9. P. 2913–2918.

References

1. Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Revmatoidnyy artrit. // V kn.: Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoy. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. Russian.
2. Yudin AL, Afanas'eva NI, Abovich YuA, Georgiadi SG. Komp'yuternaya tomografiya vysokogo razresheniya v diagnostike interstitsial'nykh pnevmoniy. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2002;4:40-8. Russian.
3. Demoruelle M, Weisman M, Derber L, et al. Lung abnormalities in subjects with elevations of rheumatoid arthritis-related autoantibodies without arthritis by examination and imaging suggest the lung is an early and perhaps initiating site of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*; 2012.
4. Jones RS, Meade F. A theoretical and experimental analysis of anomalies in the estimation of pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *Quarterly journal of experimental physiology and cognate medical sciences*. 1961;46:131-43.
5. Kim EJ, Collard HR, King TE. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*. 2009;136(5):1397-405.
6. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope) — restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis & Rheumatology*. 2006;54:38-46.
7. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS task force. Standardization of spirometry. *Eur Resp J*. 2005;26(2):319-38.

Библиографическая ссылка:

Бестаев Д.В., Божьева Л.А. Клинико-лабораторные и инструментальные особенности больных ревматоидным артритом с компьютерно-томографическим симптомом интерстициального поражения легких «матовое стекло» // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-19. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5137.pdf> (дата обращения: 31.03.2015).

8. Mohd Noor N, Mohd Shahrir MS, Shahid MS, et al. Clinical and high resolution computed tomography characteristics of patients with rheumatoid arthritis lung disease. *Int J Rheum Dis.* 2009;12(2):136-44.
9. Padyukov L, Silva C, Stolt P, et al. A gene environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(10):3085-92.
10. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010;376:1094-108.
11. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, et al. Rheumatoid arthritis-related lungs diseases: CT findings. *Radiology.* 2004;232(1):81-91.
12. Verpoort KN, Papendrecht-van der Voort EA, van der Helm-van Mil AH, et al. Association of smoking with the constitution of the anti-cyclic citrullinated peptide response in the absence of HLADRB1 shared epitope alleles. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):2913-8.

Библиографическая ссылка:

Бестаев Д.В., Божьева Л.А. Клинико-лабораторные и инструментальные особенности больных ревматоидным артритом с компьютерно-томографическим симптомом интерстициального поражения легких «матовое стекло» // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-19. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5137.pdf> (дата обращения: 31.03.2015).