

СУБКЛИНИЧЕСКАЯ ФОРМА ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Д. В. Бестаев, Л. А. Божьева, А. В. Волков, А. А. Новиков, С. И. Глухова, Е. Л. Насонов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой»;

Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Контакты: Давид Владимирович Бестаев davidbestaev@rambler.ru

Цель исследования – сравнительная клинико-лабораторная, инструментальная характеристика больных ревматоидным артритом (РА) с субклинической и клинической формами интерстициального поражения легких (ИПЛ) и без поражения легких.

Материалы и методы. В исследование включены больные ($n = 61$) с диагнозом РА (по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), 1987), находившиеся на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, при этом методом компьютерной томографии высокого разрешения у 15 пациентов были выявлены изменения легочного рисунка по типу «матового стекла», у 25 – ретикулярная исчерченность, тракционные бронхоэктазы, изменения легочной ткани по типу «сотового легкого», у 21 пациента патологических изменений в легких не выявлено. Для определения воспалительной активности РА использовали индекс DAS28. Рентгеновское исследование кистей, стоп и органов грудной клетки больных РА проводилось соответственно на рентгенодиагностическом комплексе и спиральном компьютерном томографе с толщиной среза 0,65 мм. Исследование показателей функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на бодиплетизмографе. IgM ревматоидного фактора измеряли иммунонефелометрическим методом. Количественное определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду в сыворотке крови проводили иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411. Концентрацию 27 цитокинов сыворотки крови 15 больных РА с субклинической и 25 с клинической формой ИПЛ определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе BioPlex200.

Результаты и обсуждение. Основными респираторными признаками больных с ИПЛ оказались кашель (24 %), выделение мокроты (20 %), одышка (16 %), при аускультации легких – крепитация (64 %). У 3 пациентов с субклиническим ИПЛ при аускультации определялась крепитация. У больных РА без ИПЛ респираторная симптоматика отсутствовала. Необходимо отметить, что среди больных РА с ИПЛ выявлено большее число пациентов с высоким индексом курильщика, чем у больных РА без поражения легких ($p < 0,05$). Исследование показателей ФВД выявило статистически значимое снижение величины диффузионной способности легких (ДСЛ) больных РА с субклиническим течением ИПЛ по сравнению с пациентами с РА без ИПЛ ($p < 0,05$). Другие параметры ФВД значимых отклонений от должных величин не обнаружили. Величина ДСЛ, показатель общей емкости легких пациентов с РА с клинической формой ИПЛ оказались статистически значимо ниже, чем у лиц без поражения легких ($p < 0,005$ и $p < 0,05$ соответственно). Различия величины ДСЛ больных РА с субклинической и клинической формами ИПЛ статистической значимости не достигали. Изучение концентрации цитокинов выявило тенденцию к повышению уровня интерлейкина-7 (ИЛ-7), ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, тромбоцитарного фактора роста ВВ у больных РА с субклиническим ИПЛ по сравнению с пациентами с РА с клиническими признаками поражения легких. В то же время по концентрации васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) различия оказались статистически значимыми ($p < 0,05$). При этом уровни ИЛ-10, интерферона- γ , RANTES оказались достоверно выше у больных с клиническим ИПЛ, чем при субклиническом поражении легких ($p < 0,008$; $p < 0,0003$ и $p < 0,03$ соответственно).

Заключение. Таким образом, проблема ранней диагностики и своевременного адекватного лечения ИПЛ у пациентов с РА является актуальной. Преклиническая форма ИПЛ у больных РА ассоциируется с рентгеномографической картиной «матового стекла», снижением величины диффузионной способности легких. На роль прогностического параметра фиброзирования легких у больных РА с субклинической формой ИПЛ может претендовать ВЭФР.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, субклиническая форма интерстициального поражения легких, компьютерная томография высокого разрешения, функция внешнего дыхания, диффузионная способность легких, цитокины, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ревматоидный фактор, интерлейкины, зотаксин, интерферон- γ , макрофагальный белок воспаления, тромбоцитарный фактор роста, RANTES, фактор некроза опухоли- α , васкулоэндотелиальный фактор роста

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-30-36

SUBCLINICAL INTERSTITIAL PULMONARY INJURY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

D. V. Bestaev, L. A. Bozhyeva, A. V. Volkov, A. A. Novikov, S. I. Glukhova, E. L. Nasonov

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

Objective: to provide the comparative clinical, laboratory, and instrumental characteristics of rheumatoid arthritis (RA) patients with the subclinical and clinical forms of interstitial pulmonary injury (IPI) and in those without pulmonary injury.

Subjects and methods. The study enrolled 61 inpatients diagnosed with RA (according to the 1987 American College of Rheumatology criteria) who were treated at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; in so doing, high-resolution computed tomography revealed lung changes as a ground glass pattern in 15 patients, reticular striation, traction bronchoectases, and lung tissue changes as honeycomb ones in 25 patients; no lung abnormalities were found in 21 patients. DAS28 was applied to determine the inflammatory activity of RA. The RA patients underwent X-ray studies of the hand, foot, and chest, by using accordingly X-Ray unit and spiral computed tomography scanner (section thickness, 0.65 mm). External respiration function (ERF) indicators were studied with plethysmograph. IgM rheumatoid factor was measured using an immune nephelometer. Serum anti-cyclic citrullinated peptide antibodies were assayed by immunochemiluminescence technique on a Cobas e411 analyzer. The xMAP technology using a Bio-Plex200 analyzer was employed to determine the serum concentrations of 27 cytokines in 15 patients with subclinical IPI and in 25 with clinical IPI.

Results and discussion. The major respiratory signs in patients with IPI proved to be cough (24 %), expectoration (20 %), dyspnea (16 %), and crepitation (64 %) on auscultation. Three patients with subclinical IPI were found to have crepitation on auscultation. Respiratory symptoms were absent in the RA patients without IPI. It should be noted that there are a larger number of RA patients with a high smoking index among the RA patients with IPI than among those without IPI ($p < 0.05$). Investigation of ERF indicators revealed a statistically significantly lower lung diffusing capacity (LDC) in the RA patients with subclinical IPI than in those without IPI ($p < 0.05$). Other ERF indicators showed no significant deviations of the reference values. LDC and total lung capacity appeared to be statistically significantly lower in the RA patients with clinical IPI than in those without IPI ($p < 0.005$ and $p < 0.05$, respectively). The differences in LDC failed to reach the statistical significance in the RA patients with subclinical IPI and in those with clinical IPI. Examination of cytokine concentrations revealed a tendency towards the higher levels of interleukin-7 (IL-7), IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, and platelet-derived growth factor BB in the RA patients with subclinical IPI than in those with clinical IPI. At the same time, the differences in the concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) turned out to be statistically significant ($p < 0.05$). Moreover, the levels of IL-10, interferon- γ , and RANTES proved to be significantly higher in the patients with clinical IPI than in those with subclinical IPI ($p < 0.008$; $p < 0.0003$, and $p < 0.03$, respectively).

Conclusion. Thus, the problem associated with the early diagnosis and timely adequate treatment of IPI in patients with RA is relevant. The preclinical form of IPI in patients with RA is associated with ground glass radiological and tomographic patterns and lower LDC values. VEGF may lay a claim to the role of a predictor of pulmonary fibrosis in the RA patients with subclinical IPI.

Key words: rheumatoid arthritis, subclinical interstitial pulmonary injury, high-resolution computed tomography, external respiration function, lung diffusing capacity, cytokines, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, rheumatoid factor, interleukins, eotaxin, interferon- γ , macrophage inflammatory protein, platelet-derived growth factor, RANTES, tumor necrosis factor- α , vascular endothelial growth factor

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное воспалительное заболевание, для которого характерно поражение периферических синовиальных суставов и периартикулярных тканей, сопровождающееся аутоиммунными нарушениями и способное привести к деструкции суставного хряща и кости, а также к различным внесуставным изменениям [1, 2].

Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) является распространенным внесуставным проявлением РА. В зависимости от метода радиологического исследования легких (обзорной рентгенографии или компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР)) выявляемость ИПЛ при РА колеблется от 5 до 70 % [3, 4]. Риск развития ИПЛ у больных РА составляет около 8 % по сравнению с 1 % в популяции [5]. По данным российских и зарубежных исследователей, поражение легких является непосредственной причиной смерти у 10–20 % пациентов с РА [6, 7]. Выживаемость больных РА при возникновении развернутой клинической картины ИПЛ составляет 3,5 года [8, 9].

В ряде исследований установлены факторы риска развития ИПЛ при РА: серопозитивность по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду

(АЦЦП), курение, мужской пол, наличие других системных проявлений [10, 11]. Пристальное внимание исследователей в последнее время приковано к АЦЦП. Позитивность по АЦЦП может предшествовать развитию ИПЛ у больных РА, особенно у курильщиков [12]. Курение стимулирует специфическое цитруллинирование белков в легких, ведущее к выработке АЦЦП, способствуя, таким образом, раннему развитию легочной патологии при РА [13]. Поражение легких на ранних стадиях РА включает поражение дыхательных путей, и, возможно, легкие следует рассматривать как место инициации патологического процесса при РА. Курение является триггером поражения легких, но нельзя исключить и существование других факторов, стимулирующих местное воспаление дыхательных путей [14].

Цель исследования – сравнительная клинко-лабораторная, инструментальная характеристика больных РА с субклинической и клинической формами ИПЛ и без поражения легких.

Материалы и методы

В исследование были включены больные ($n = 61$) с диагнозом РА (по критериям Американской колле-

гии ревматологов (ACR), 1987), находившиеся на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, при этом методом КТВР у 15 пациентов были выявлены изменения легочного рисунка по типу «матового стекла», у 25 – ретикулярная исчерченность, тракционные бронхоэктазы, изменения легочной ткани по типу «сотового легкого», у 21 пациента патологических изменений в легких не выявлено. Обследуемые были сопоставимы по половозрастному составу, преимущественно II–III рентгенологической стадии, I–II функционального класса. У больных с поражением легких статистически значимо чаще выявлялись ревматоидные узлы ($p < 0,005$), полиневропатия ($p < 0,005$), синдром Шегрена ($p < 0,05$).

Клиническая характеристика больных РА представлена в табл. 1. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом, для всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Для определения воспалительной активности РА использовали индекс DAS28. Рентгеновское исследование кистей, стоп 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 функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на бодиплетизмографе MasterScreen Body (ERICH JAEGER). Показатель диффузионной способности легких (ДСЛ) определялся методом одиночного вдоха [15]. Параметры ФВД (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), общая емкость легких (ОЕЛ), соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, или модифицированный индекс Тиффно) были выражены как процент от должного значения для данного пола, возраста и роста пациента [16]. IgM ревматоидного фактора (РФ) измеряли иммунонефелометрическим методом (BN ProSpec, Siemens, Германия). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария).

Концентрацию 27 цитокинов сыворотки крови 15 больных РА с субклинической и 25 с клинической формой ИПЛ: интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, эотаксина, фактора роста фибробластов-2 (ФРФ-2), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМКСФ), интерферона- γ (ИФН- γ), ИФН- γ -индуцибельного белка-10 (ИБ-10), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (МХБ-1), макрофагального белка воспаления-1 α (МБВ-1 α), МБВ-1 β , тромбоцитарного фактора роста ВВ (ТФР-ВВ), RANTES (малого индуцируемого цитокина А5), фак-

тора некроза опухоли- α (ФНО- α), васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе BioPlex200 (Bio-Rad, США).

Кроме того, анализировались имеющиеся профессиональные вредности (работа с химикатами, производственная пыль, длительное воздействие вибрации, холода), курение (число пачко-лет), респираторные заболевания.

Предшествующая терапия больных РА с субклинической и клинической формами ИПЛ и без поражения легких при включении в исследование была сопоставима. Нестероидные противовоспалительные препараты получали 68, 71 и 70 % пациентов, глюкокортикоиды – 46, 44 и 48 %, метотрексат – 81, 78 и 76 %, лефлуномид – 44, 43 и 47 %, генно-инженерные биологические препараты: ритуксимаб – 39, 37 и 15 %, инфликсимаб – 9, 7 и 7 %, адалимумаб – 10, 9 и 12 %, этанерцепт – 4, 4 и 5 %, абатацепт – 6, 5 и 5 %, тоцилизумаб – 3, 4 и 5 % соответственно.

Статистический анализ результатов проводился с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США), включая методы параметрического и непараметрического анализов. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении 2 групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении 3 групп – критерий Краскела–Уоллиса, результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным интервалом (25-й и 75-й процентиля). Корреляционный анализ проводился с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У больных РА с клинической формой ИПЛ оказалось более длительное течение болезни, чем у пациентов с РА без поражения легких ($p < 0,05$), кроме того, отмечена тенденция к большей продолжительности РА по сравнению с пациентами с субклиническим течением ИПЛ ($p > 0,05$). При этом возраст дебюта РА у пациентов с поражением легких был выше, чем у больных без ИПЛ ($p < 0,05$).

Основными респираторными признаками у больных с ИПЛ оказались кашель (24 %), выделение мокроты (20 %), одышка (16 %), при аускультации легких – крепитация (64 %). У 3 пациентов с субклиническим ИПЛ при аускультации определялась крепитация. У больных РА без ИПЛ респираторная симптоматика отсутствовала. Необходимо отметить, что среди пациентов с РА и ИПЛ выявлено большее число больных с высоким индексом курильщика, чем среди пациентов с РА без поражения легких ($p < 0,05$; см. табл. 1).

При этом у пациентов с ИПЛ бронхолегочные заболевания в анамнезе отмечались в 23 % случаев, про-

Таблица 1. Характеристика больных РА с поражением легких и без

Параметр	Больные РА с субклинической формой ИПЛ, n = 15	Больные РА с клинической формой ИПЛ, n = 25	Больные РА без ИПЛ, n = 21
Пол:			
мужской, n (%)	3 (20)	5 (20)	4 (19)
женский, n (%)	12 (80)	20 (80)	17 (81)
Возраст, годы, Ме (25-й; 75-й процентиля)	35,2 (26,1; 48,7)	37,1 (28,6; 48,6)	34,3 (26,4; 49,7)
Длительность РА, годы, Ме (25-й; 75-й процентиля)	6,3 (2,2; 11,7)	8,4 (2,6; 13,1)*	4,4 (1,5; 8,3)
Возраст дебюта РА, годы, Ме (25-й; 75-й процентиля)	48,2 (45,4; 50,3)*	49,2 (45,1; 51,7)*	36,2 (34,1; 37,6)
Курильщики, n (%)	8 (53)*	12 (48)*	7 (33)
Индекс курильщика, Ме (25-й; 75-й процентиля)	19 (13,1; 21,2)*	17 (14,3; 19,6)*	8 (6,3; 10,2)
Респираторная симптоматика, n (%):			
кашель	1 (7)	6 (24)	—
выделение мокроты	—	6 (20)	—
одышка	—	4 (16)	—
крепитация при аускультации	3 (20)	16 (64)***	—
Степень активности по DAS28, Ме (25-й; 75-й процентиля)	6,2 (4,3; 7,1)*	4,9 (3,5; 5,8)	4,1 (3,2; 5,1)
Внесуставные проявления РА:			
ревматоидные узлы, n (%)	3 (20)**	6 (24)**	1 (5)
полиневропатия, n (%)	3 (20)**	7 (28)**	1 (5)
синдром Шегрена, n (%)	2 (13)*	4 (16)*	1 (5)
Стадия РА, n:			
I	3	4	4
II	7	10	8
III	4	9	8
IV	1	2	1
Функциональный класс, n:			
I	8	9	9
II	6	14	11
III	1	2	1
Серопозитивные по РФ, n (%)	12 (80)	21 (84)	17 (81)
Серопозитивные по АЦПП, n (%)	13 (87)	21 (84)	17 (81)

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

фессиональные вредности – в 8 %, у больных без ИПЛ – в 10 и 7 % соответственно ($p < 0,05$ и $p > 0,05$).

Исследование показателей ФВД выявило статистически значимое снижение величины ДСЛ у больных РА с субклиническим течением ИПЛ, чем у пациентов с РА без ИПЛ ($p < 0,05$). Другие параметры ФВД значимых отклонений от должных величин не обнаружили. Величина ДСЛ, показатель ОЕЛ у пациентов с РА с клинической формой ИПЛ оказались достоверно ниже, чем у лиц без поражения легких (соответственно $p < 0,005$ и $p < 0,05$). Различия величины ДСЛ у больных РА с субклинической и клинической формами ИПЛ статистической значимости не достигали (табл. 2).

Изучение концентрации цитокинов показало тенденцию к повышению уровня ИЛ-7, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, ТФР-ВВ ($p > 0,05$) у больных РА с субклиническим ИПЛ по сравнению с пациентами с РА и клиническими признаками поражения легких. В то же время по концентрации ВЭФР различия оказались статистически значимыми ($p < 0,05$). При этом уровень ИЛ-10, ИФН- γ , RANTES оказался статисти-

чески значимо выше у больных с клиническим ИПЛ, чем при субклиническом поражении легких ($p < 0,008$; $p < 0,0003$ и $p < 0,03$ соответственно) (табл. 3).

В недавно проведенном исследовании субклиническое течение ИПЛ при РА, установленное по данным КТВР и параметров ФВД, отмечалось у 55 % пациентов, тогда как клинически значимое ИПЛ определялось только в 6 % случаев [17]. В другом исследовании авторы при проведении КТВР легких верифицировали асимптомное течение ИПЛ у 50 % пациентов с РА, а ИПЛ с клинической симптоматикой – у 10 % больных [18]. J. Biederer et al. показали ассоциацию субклинического течения ИПЛ при РА с рентгеномографическим признаком «матового стекла» [19]. Кроме того, В. R. Gochuico et al. сообщили о прогрессировании субклинического ИПЛ у 57 % пациентов с РА, что проявилось ухудшением рентгеномографической картины легких [10]. Однако остается неясным, является ли субклиническое течение ИПЛ при РА с картиной «матового стекла» предшественником развития тяжелых фиброзных изменений легочной ткани.

Таблица 2. Параметры ФВД больных РА с и без ИПЛ, Ме (25-й; 75-й процентиля), %

Параметр	Больные РА с субклинической формой ИПЛ, n = 15	Больные РА с клинической формой ИПЛ, n = 25	Больные РА без ИПЛ, n = 21
ФЖЕЛ	78 (75; 79)	74 (70; 77)	82 (80; 84)
ОФВ ₁	79 (76; 80)	76 (73; 78)	84 (81; 87)
ОЕЛ	80 (78; 81)	71 (66; 76)*	85 (83; 87)
ДСЛ	72 (69; 76)*	62 (58; 70)**	84 (83; 86)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (индекс Тиффно)	79 (77; 102)	85 (80; 106)	81 (78; 84)

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

Таблица 3. Концентрация цитокинов в сыворотке крови у больных РА с субклинической и клинической формами ИПЛ, Ме (25-й; 75-й процентиля), пг/мл

Цитокины	Больные РА с субклиническим ИПЛ, n = 15	Больные РА с клиническим ИПЛ, n = 25	p
ИЛ-1β	3,1 (2,1; 10,5)	4,5 (2,01; 11,3)	1,0
ИЛ-1Ra	284,3 (105,6; 912,6)	368,1 (151,1; 1249,3)	0,9
ИЛ-2	12,3 (4,2; 31,4)	15,8 (5,6; 46,9)	1,0
ИЛ-4	3,4 (2,4; 5,6)	4,8 (3,2; 6,7)	0,5
ИЛ-5	7,2 (3,6; 18,3)	7,4 (2,1; 18,9)	1,0
ИЛ-6	43,6 (19,9; 86)	45,9 (24,9; 82,4)	1,0
ИЛ-7	46,3 (29,9; 88,3)	42,2 (24,7; 76,3)	1,0
ИЛ-8	33,7 (22,2; 48,3)	69,5 (28,6; 181,2)	0,20
ИЛ-9	23 (12,8; 43,3)	25,4 (12,4; 38,2)	1,0
ИЛ-10	354 (18,4; 1008,6)	1061,3 (742,2; 1521,2)	0,008
ИЛ-12	44,5 (23,9; 93,6)	37,7 (17,8; 66,8)	1,0
ИЛ-13	8,6 (5,8; 15,9)	6,7 (5,3; 13,7)	1,0
ИЛ-15	1,9 (0,8; 6,3)	0,3 (0,2; 5,1)	1,0
ИЛ-17	13,7 (4; 22,4)	9,5 (1,8; 18,5)	1,0
Эотаксин	301,2 (173,1; 461,2)	384,3 (251; 641,1)	0,7
ФРФ-2	21,2 (15,5; 31,2)	22,2 (17,1; 38,2)	1,0
ГКФ	1,3 (1,3; 9,4)	1,3 (1,3; 1,3)	1,0
ГМ-КСФ	1,4 (1,3; 1,4)	1,4 (1,4; 1,4)	1,0
ИФН-γ	1964,3 (143,6; 5133,1)	5738,3 (3845; 7014,5)	0,0003
ИБ-10	2222,6 (1661,3; 3625,6)	2823,3 (1762,1; 5609,1)	0,7
МХБ-1	27,2 (16,8; 88)	27,5 (16,5; 90,2)	1,0
МБВ-1α	10,6 (9,4; 13,4)	13,8 (11,2; 24,7)	0,2
МБВ-1β	132,3 (95,2; 147,1)	150,4 (92,2; 271,4)	0,8
ТФР-ββ	4186,5 (2871,8; 6292,4)	4019,6 (2533,9; 4410,6)	0,9
RANTES	24 245,1 (14 311,7; 25 749,3)	33 502,1 (22 741,4; 46 845,8)	0,03
ФНО-α	61,8 (33,5; 163,5)	64,2 (38,4; 204,3)	1,0
ВЭФР	139,7 (77; 211,9)	102,1 (46,3; 172,2)	0,03

Проведение КТВР дает возможность ранней диагностики субклинического ИПЛ при РА, отбора больных для проведения своевременной адекватной иммуномодулирующей терапии [20,

21]. Такая тактика введения больных с ИПЛ при РА может стать эффективным инструментом контроля прогрессирующей фиброзной перестройки легких.

Еще одним важным методом выявления субклинического ИПЛ при РА является исследование параметров ФВД. Показатели ФВД у больных РА с ИПЛ коррелируют с результатами КТВР [5]. Следует отметить, что М.Ж. Hamblin в своем исследовании показал, что снижение ДСЛ менее 54 % от должных величин является независимым предиктором прогрессирования ИПЛ при РА [22], хотя приемлемо ли это для субклинического ИПЛ при РА (при котором снижение ДСЛ менее выражено), остается неясным.

В иммунопатогенетических механизмах ИПЛ при различных системных воспалительных заболеваниях, в том числе при РА, принимают участие Th2-цитокины – ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [23]. При этом повышенный уровень ИЛ-13 определяется в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) больных с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ). Гиперэкспрессия ИЛ-13 и его рецептора ИЛ-13Rα1 коррелирует с выраженностью процесса фиброобразования легких [24–26]. У больных РА с субклиническим ИПЛ в нашей работе выявлена тенденция к повышению уровня ИЛ-13.

В некоторых исследованиях продемонстрировано участие ИЛ-17А в развитии легочного фиброза. Высокая концентрация ИЛ-17А обнаружена в ЖБАЛ у пациентов с ИЛФ [27, 28]. Гиперэкспрессия ИЛ-17А ассоциируется со стойкой нейтрофилией [27]. ИЛ-12 наряду с ИЛ-23 является важным индуктором ИЛ-17А-зависимого фиброза [28]. В нашем исследовании у больных РА с субклиническим ИПЛ обнаружилось повышение уровня ИЛ-12 и ИЛ-17

по сравнению с пациентами с РА с клинической формой ИПЛ ($p > 0,05$). Кроме того, у больных РА, имевших клиническую симптоматику ИПЛ, выявлено достоверное повышение концентрации ИЛ-10, ИФН- γ , RANTES. Вероятно, ИЛ-10, относящемуся к Th2-цитокинам, принадлежит определенная роль в патогенезе ИПЛ при РА. ИФН- γ подавляет синтез коллагена фибробластами и тем самым подавляет процесс фиброобразования легких [23]. Кроме того, ИФН- γ может способствовать гиперэкспрессии ангиостатических ELR – СХС-хемокинов (ИБ-10), которые блокируют ангиогенные сигналы [29], что влияет на уровень ВЭФР. У больных РА с субклинической формой ИПЛ уровень ВЭФР оказался статистически значимо выше, чем у пациентов с РА с клинической симптоматикой ИПЛ ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что ВЭФР играет основную роль в ангиогенезе.

Вероятно, повышенный уровень ВЭФР у пациентов с РА и субклиническим ИПЛ является предиктором фиброобразования легких.

Заключение

Таким образом, проблема ранней диагностики и своевременного адекватного лечения ИПЛ у пациентов с РА является актуальной. Преклиническая форма ИПЛ у больных РА ассоциируется с рентгено-томографической картиной «матового стекла», снижением величины диффузионной способности легких. На роль прогностического параметра фиброобразования легких у больных РА с субклинической формой ИПЛ может претендовать ВЭФР.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. Терапевтический архив 2004;76(5):5–7. [Nasonov E.L. Rheumatoid arthritis as a general medical problem. *Terapevticheskiy arhiv = Therapeutic Archive* 2004;76(5):5–7. (In Russ.)].
- Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. Рациональная терапия ревматоидного артрита. М.: Миклош, 2010. [Nasonov E.L., Chichasova N.V. Rational therapy of rheumatoid arthritis. Moscow: Miklosh, 2010. (In Russ.)].
- Jurik A.G., Davidsen D., Graudal H. Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to some characteristics of the patients. A radiological and clinical study. *Scand J Rheumatol* 1982;11(4):217–24.
- Dawson J.K., Fewins H.E., Desmond J. et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax* 2001;56(8):622–7.
- Bongartz T., Nannini C., Medina-Velasquez Y.F. et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010;62(6):1583–91.
- Suzuki A., Ohosone Y., Obana M. et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21(1):33–6.
- Мазуров В.И., Богданов А.Н. Диагностика и лечение поражений легких у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология 2003;(1):52–6. [Mazurov V.I., Bogdanov A.N. Diagnostics and treatment of lung lesions of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology* 2003;(1):52–6. (In Russ.)].
- Bernscherer G., Karabelyos C., Tarjan Z. The pulmonological manifestations of rheumatoid arthritis (in Hungarian). *Orv Hetil* 2008;149(29):1355–61.
- Saadia M. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: an update on diagnosis and management. *Intern J Clin Rheumatol* 2012;7(3):297–308.
- Gochuico B.R., Avila N.A., Chow C.K. et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2008;168(2):159–66.
- Ascherman D.P. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12(5):363–9.
- Gizinski A.M., Mascolo M., Loucks J.L. et al. Rheumatoid arthritis (RA)-specific autoantibodies in patients with interstitial lung disease and absence of clinically apparent articular RA. *Clin Rheumatol* 2009;28(5):611–3.
- Reynisdottir G., Karimi R., Joshua V. et al. Structural changes and antibody enrichment

in the lungs are early features of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(1):31–9.

14. Demoruelle M.K., Weisman M.H., Derber P.L. et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum* 2012;64(6):1756–61.

15. Jones R.S., Meade F. A theoretical and experimental analysis of anomalies in the estimation of pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1961;46:131–43.

16. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al.; ATS/ERS Task Force. Standardization of spirometry. *Eur Resp J* 2005;26(2):319–38.

17. Chen J., Shi Y., Wang X. et al. Asymptomatic preclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:406927.

18. Liote H. Pulmonary manifestation of rheumatoid arthritis. *Rev Mal Respir* 2008;25(8):973–88.

19. Biederer J., Schnabel A., Muhle C. et al. Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Eur Radiol* 2004;14(2):272–80.

20. Kim E.J., Elicker B.M., Maldonado F. et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010;35(6):1322–8.

21. Kim E.J., Collard H.R., King T.E. Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009;136(5):1397–405.

22. Hamblin M.J., Horton M.R. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma. *Pulm Med* 2011; 2011:872120.

23. Wynn T.A. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol* 2004;4(8):583–94.

24. Ramalingam T.R., Pesce J.T., Sheikh F. et al. Unique functions of the type II interleukin 4 receptor identified in mice

lacking the interleukin 13 receptor alpha1 chain. *Nat Immunol* 2008;9(1):25–33.

25. Lupardus P.J., Birnbaum M.E., Garcia K.C. Molecular basis for shared cytokine recognition revealed in the structure of an unusually high affinity complex between IL-13 and IL-13Ralpha2. *Structure* 2010;18(3):332–42.

26. Wilson M.S., Elnekave E., Mentink-Kane M. et al. IL-13Ralpha2 and IL-10 coordinately suppress airway inflammation, airway-hyperreactivity, and fibrosis in mice. *J Clin Invest* 2007;117(10):2941–51.

27. Simonian P.L., Roark C.L., Wehrmann F. et al. Th17-polarized immune response in a murine model of hypersensitivity pneumonitis and lung fibrosis. *J Immunol* 2009;182(1):657–65.

28. Wilson M.S., Madala S.K., Ramalingam T.R. et al. Bleomycin and IL-1beta-mediated pulmonary fibrosis is IL-17A dependent. *J Exp Med* 2010;207(3):535–52.

29. Strieter R.M., Belperio J.A., Keane M.P. CXC chemokines in vascular remodeling related to pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29(3 Suppl):S67–9.