

8. Коротаева Т.В., Насонов Е.Л. Стандарты терапии псориатического артрита. Науч.-практич ревматол 2009;3:29—38.
9. Mease P., Antoni C.E. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl. 2):78—82.
10. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthr Rheum 2006;54:2665—73.
11. Gladman D., Helliwell P., Mease P. et al. Assessment of patients with psoriatic arthritis. Arthr Rheum 2004;50(1):24—35.
12. Коротаева Т.В., Фирсов Н.Н., Вышлова М.А. Классификация тяжести реологических нарушений. Реологические исследования в медицине 2000;2:136—41.
13. Рябиков А.Н., Малютин С.К., Иванов С.В. Жесткость артериальной стенки и отражение пульсовой волны: связь с установленными и обсуждаемыми детерминантами сердечно-сосудистых заболеваний. Новые возможности оценки артериальной ригидности — раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Матер. симпози. 14-й Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство». М., 2007;15.
14. Hahn V.H., Grossman J., Chen W. et al. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. J Autoimmun 2007;28(2—3):69—75.
15. Chia S., Qadan M., Newton R. et al. Endothelium-dependent vasodilatation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans activator release in humans. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:695—701.
16. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Amigo-Diaz E. et al. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. Arthr Rheum 2007;57(6):1074—80.
17. Soy M., Yildiz M., Uyanic M. et al. Susceptibility to atherosclerosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis as determined by carotid-femoral (aortic) pulse-wave velocity measurement. Revista Espaola de Cardiologia (English ed.) 2009;62(1):96—9.
18. Szekanez Z., Kerekes G., Soltesz P. Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies. Nat Rev Rheumatol 2009;5:677—84.
19. Porto F., Lagana B., Lai B. et al. Response to anti-tumor necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. Rheumatology 2007;46:1111—5.
20. Van Doormun S., McColl G., Wicks I. et al. Tumor necrosis factor antagonists improve disease activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2005 Aug 2.
21. Antoni C., Dechant C., Hanns-Martin L. et al. Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. Arthr Rheum 2002;47:506—12.
22. Markham T., Fearon U., Mullan R. et al. Anti-TNF alpha therapy in psoriasis: clinical and angiogenic responses. Br J Dermatol 2003;143(Suppl. 59):40.
23. Tam L.S., Tomlinson B., Chu T.T. et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls—the role of inflammation. Rheumatology 2008;47(5):718—23.
24. Fearon U., Griosios K., Fraser A. et al. Angiopietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. J Rheumatol 2003;30(2):260—8.
25. Jones S.M., Harris C.P., Lloyd J. et al. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. Ann Rheum Dis 2000;59:904—9.

Поступила 27.01.10

Л.В. Теплова, Л.П. Ананьева, В.Н. Лесняк¹, М.Н. Старовойтова,
О.В. Десинова, Т.А. Невская, Е.Н. Александрова

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва;

¹Клиническая больница №83 ФМБА РФ, Москва

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ С ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА С БОЛЬНЫМИ БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

Контакты: Людмила Валерьевна Теплова teploval@mail.ru

Цель. Сравнить данные анамнеза и клинико-лабораторные параметры заболевания у больных системной склеродермией (ССД) с интерстициальным поражением легких (ИПЛ), верифицированным по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), с больными без поражения легких.

Материал и методы. Обследовано 138 последовательно поступивших в 2006—2008 гг. больных ССД: Ж : М — 124 : 14, лимитированная : диффузная : перекрестная формы — 78 : 40 : 20, средний возраст 47 ± 13 лет, медиана длительности заболевания — 6 (2,5; 11) лет. Изучены данные анамнеза (профессиональные вредности, табакокурение, респираторные заболевания), клинические проявления ССД, лабораторные данные. Диагноз ИПЛ устанавливался на основании КТВР органов грудной клетки.

Результаты. Признаки интерстициального поражения легких разной выраженности по данным КТВР были выявлены у 82% больных ССД. Длительность ССД была одинаковой у больных с поражением легких и без него, но последние оказались достоверно моложе в дебюте болезни. Не выявлено достоверных различий между сравниваемыми группами по данным анамнеза, полу, клиническим формам ССД, частоте поражения висцеральных органов и систем. Крепитация выслушивалась только у больных с ИПЛ. Частота респираторных проявлений нарастала при увеличении числа вовлеченных отделов легких. Обнаружена положительная корреляция распространенности ИПЛ с возрастом больных в дебюте ССД ($r=0,29$; $p<0,0005$), индексом активности ССД ($r=0,24$; $p<0,005$), ЛДГ ($r=0,39$; $p<0,0004$), СОЭ ($r=0,2$; $p<0,02$) и СРБ ($r=0,23$; $p<0,01$). Антицентромерные антитела (АЦА) достоверно чаще определялись у больных без поражения легких.

Заключение. Клиническая и рентгенологическая картина ИПЛ не зависит от данных анамнеза, пола, субтипа ССД. Частота респираторных проявлений нарастает при увеличении числа пораженных отделов легких. Крепитация — важный физикальный признак ИПЛ, в большинстве случаев указывающий на распространенный характер изменений. Большая площадь вовлечения легочной паренхимы ассоциировалась с более высокой воспалительной активностью. У больных без поражения легких ССД начиналась в более молодом возрасте и чаще ассоциировалась с АЦА.

Ключевые слова: системная склеродермия, интерстициальное поражение легких, компьютерная томография высокого разрешения

SCLERODERMA SYSTEMATICA WITH INTERSTITIAL LUNG LESION: COMPARATIVE CLINICAL CHARACTERISTICS WITH PATIENTS WITHOUT LUNG LESION

L.V. Teplova, L.P. Ananyeva, V.N. Lesnyak', M.N. Starovoitova, O.V. Desinova, T.A. Nevskaya, E.N. Aleksandrova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

'Clinical Hospital Eighty-Three, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation, Moscow

Contact: Lyudmila Valeryevna Teplova teploval@mail.ru

Objective. To compare disease history data and clinical and laboratory parameters in patients with scleroderma systematica (SDS) with high-resolution computed tomography (HRCT)-verified interstitial lung lesion (ILL) versus those without lung involvement.

Subjects and methods. An examination was made in 138 patients with SDS who had been consecutively admitted in 2006–2008, female/male ratio, 124 : 14; limited : diffuse : mixed forms, 78 : 40 : 20; mean age, 47±13 years; median disease duration, 6 (2.5–11) years. The history data (occupational hazards, smoking, respiratory diseases) and clinical manifestations of SDS and laboratory data were studied. The diagnosis of ILL was established on the basis of chest HRCT.

Results. According to HRCT data, the signs of varying ILL were found in 82% of the patients with SDS. The duration of SDS was similar in the patients with and without lung involvement; but the latter were younger at the time of disease onset. There were no significant differences between the groups compared in history data, clinical forms of SDS, the frequency of involvement of visceral organs and systems. Crepitation was heard only in the patients with ILL. The frequency of respiratory manifestations increased with a larger number of the involved lung segments. The prevalence of ILL was found to be positively correlated with age at the onset of SDS ($r=0.29$; $p<0.0005$), SDS activity index ($r=0.24$; $p<0.005$), lactate dehydrogenase ($r=0.39$; $p<0.0004$), erythrocyte sedimentation rate ($r=0.2$; $p<0.02$) and C-reactive protein ($r=0.23$; $p<0.01$). Anticentromere antibodies (ACAb) were significantly more frequently detectable in the patients without lung involvement.

Conclusion. The clinical and X-ray pattern of ILL does not depend on history data, gender, and the subtype of SDS. The frequency of respiratory manifestations increases with a larger number of the involved lung segments. Crepitation is an important physical sign of ILL, which is indicative of the extensive nature of changes. The large extent of lung parenchymal involvement was associated with higher inflammatory activity. In patients without lung involvement, SDS occurred at a younger age and was more frequently associated with ACAb.

Key words: scleroderma systematica, interstitial lung lesion, high-resolution computed tomography

Системная склеродермия (ССД) — аутоиммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз [1]. ССД характеризуется значительным полиморфизмом клинической картины. Наличие тяжелой органной патологии ассоциируется с плохим прогнозом [2]. С развитием современных методов обследования и появлением новых эффективных препаратов стали возможны более ранняя диагностика и своевременная адекватная терапия, что существенно улучшило прогноз болезни [3, 4]. Также изменилась структура летальности вследствие причин, связанных с основным заболеванием. Если до середины 80-х годов XX в. ведущей причиной смерти было развитие «склеродермической почки», то в последующем лидирующее положение заняла легочная патология — интерстициальное поражение легких (ИПЛ) и легочная гипертензия.

ИПЛ служит одним из основных проявлений ССД. Частота ИПЛ, по данным литературы, колеблется в широких пределах: от 30 до 100%, — что обусловлено различными возможностями выявления первых признаков легочной патологии. При исследовании аутопсийного материала интерстициальный фиброз в базальных отделах легких обнаруживается 100% случаев [5]. У части пациентов — примерно в 15% случаев — ИПЛ носит прогрессирующий распространенный характер и приводит к значительному уменьшению легочных объемов и развитию выраженной дыхательной недостаточности [2].

Ведущую роль в ранней диагностике ИПЛ сегодня играет компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной полости, являющаяся «золотым стандартом» верификации интерстициальных изменений в легких и дающая возможность детально визуализировать паренхиму легких и уточнить особенности локализации и протяженности патологического процесса.

За рубежом применение КТВР для диагностики поражения легких при ССД началось более 20 лет назад, и уже тогда было установлено несоответствие клинических и рентгенологических данных. Клиническая картина склеродермического ИПЛ, как и при идиопатических фиброзирующих процессах в легких, малосимптомна и неспецифична. Поэтому по клиническим данным диагноз ИПЛ устанавливается, как правило, на стадии появления признаков дыхательной недостаточности, т. е. поздно. Использование КТВР позволяет устанавливать диагноз на доклинической стадии, что крайне важно для своевременной терапии.

До настоящего времени остаются нерешенными вопросы прогнозирования неблагоприятного течения и исхода интерстициального процесса в легких. При определении прогноза ИПЛ обсуждается значение данных анамнеза, пола, клинической формы, обнаружения антител к антигену Scl-70, лабораторной активности ССД (СОЭ, СРБ), данных КТВР и др. [6–8]. Имеющаяся по этим вопросам информация во многом противоречива. В связи с относительно недавним появлением современной компьютерно-томографической технологии в России сопоставление клинической симптоматики ИПЛ с данными КТВР у российской популяции больных ССД не проводилось, однако представляет несомненный интерес, как в плане своевременной диагностики, так и для сравнения особенностей проявлений и течения ИПЛ с данными зарубежных авторов. В связи с вышесказанным были изучены клинические особенности ИПЛ у пациентов с ССД, установленного по данным КТВР грудной клетки, в сопоставлении с больными без поражения легких.

Материал и методы

Обследовано 138 больных с достоверным диагнозом ССД, последовательно поступивших в НИИР РАМН в 2006–2008 гг. Диагноз устанавливался на основании отечественных (Н.Г. Гусева, 1987) и зарубежных (ACR, 1980) диагностических критериев. Возраст больных составил в

среднем 47±13 лет, преобладали женщины — 124 (90%), медиана длительности заболевания — 6 (2,5; 11) лет. Клинические формы болезни определялись по общепринятым принципам классификации [9]. На момент обследования глюкокортикоиды получали 95 (69%) больных, преимущественно в низких дозах (5–10 мг в пересчете на преднизолон); циклофосфан — 26 (19%) пациентов [суммарная доза (Ме) — 7 (2; 14) г]; метотрексат — 15 (11%) больных в средней дозе (Ме) 7,5 (5; 10) мг/нед.

Кроме традиционной клинической оценки состояния, определялся индекс активности [10]. У 105 (76%) больных была низкая степень активности заболевания, которая не превышала 3 баллов, и у 33 (24%) — высокая степень активности (>3 баллов). Одновременно определены общепринятые маркеры воспалительной активности — СОЭ и С-реактивный белок (СРБ). Также проводился анализ сывороточного уровня общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ общ.). Иммунологическое обследование включало определение антинуклеарного фактора (АНФ) иммунофлюоресцентным методом на культуре клеток Her-2, антител к антигену Scl-70, антицентромерных антител (АЦА) иммуноферментным методом. Концентрацию СРБ в сыворотке крови измеряли высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с латексным усилением с помощью автоматического анализатора BN-100 фирмы BEHRING (Германия).

Компьютерная томография высокого разрешения была выполнена с использованием аппарата Siemens Somatom Emotion 6 (Германия) в положении лежа на спине при максимальном вдохе. Напряжение питания рентгеновской трубки 130 кВ, толщина среза 2,5 мм; инкремент 1,5 мм; шаг спирали (pitch) — 1. Данные КТВР оценивались тремя независимыми экспертами-рентгенологами без знания клинико-лабораторной характеристики пациентов. При расхождении в протоколах заключений проводилось совместное обсуждение КТВР-изображений, после чего эксперты пришли к единому мнению.

Диагностика ИПЛ по данным КТВР основывалась на выявлении ряда общепринятых рентгенологических симптомов: линейных и ретикулярных изменений, зон локального увеличения (участки «матового стекла», консолидации) и понижения (буллы, кисты, участки сового легкого, бронхоэктазы) плотности легочной ткани [11]. Под ИПЛ понималось обнаружение любого из вы-

Таблица 1

Условно выделяемые отделы легких ([23], модификация)

Отделы легких (условно)	Доли (сегменты) правого легкого	Доли (сегменты) левого легкого
Верхние отделы	Верхняя доля правого легкого	I—III сегменты верхней доли левого легкого
Средние отделы	Средняя доля правого легкого	Язычковые сегменты верхней доли левого легкого
Нижние отделы (доли)	VI сегмент нижней доли правого легкого Базальные сегменты нижней доли правого легкого	VI сегмент нижней доли левого легкого Базальные сегменты нижней доли левого легкого

Таблица 2

Данные анамнеза пациентов с отсутствием и наличием интерстициального поражения легких

Данные анамнеза	Больные без ИПЛ (n=25)	Больные с ИПЛ (n=113)	p
Анамнез табакокурения			
Курильщики (на момент осмотра)	5 (25%)	10 (9%)	ns**
Курящие >10 пачка-лет*	1 (4%)	5 (4%)	ns
Средняя пачка-лет для курильщиков	9	9	ns
Анамнез профессиональных вредных воздействий			
Профессиональные воздействия	9 (36%)	46 (41%)	ns
Радиоактивные газы и частицы	0	7 (6%)	ns
Работа с химическими средствами	9 (36%)	25 (22%)	ns
Длительное воздействие холода	0	12 (11%)	ns
Вибрация	0	6 (5%)	ns
Респираторные заболевания в анамнезе			
Пневмонии	7 (28%)	29 (26%)	ns
Бронхиты	5 (20%)	33 (29%)	ns
Бронхиальная астма	0	2 (2%)	ns
Туберкулез	0	5 (4%)	ns

Примечание. *Пачка-лет = (Число сигарет в день × Длительность курения, годы) / 20; **ns — не достоверно.

шеперечисленных рентгенологических признаков, независимо от степени его выраженности.

Для облегчения оценки данных о локализации и распространенности патологических изменений при описании рассматривались соответствующие симметричные участки легких, условно названные отделами [12]. Шестые (IV) сегменты (верхушечные сегменты нижних долей) рассматривались отдельно с учетом их анатомического расположения (табл. 1). Под распространенностью изменений подразумевалось число пораженных отделов легких.

Результаты исследования обрабатывались с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0.

В связи с тем что распределение изучаемых параметров отличалось от нормального, при оценке статистической значимости различий в группах использовали U-критерий Манна—Уитни. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Анализ качественных признаков проводился с помощью таблиц сопряженности, при этом применялся двусторонний точный критерий Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Рентгенологические признаки ИПЛ, в разных сочетаниях, с разной частотой и разной локализации, были обнаружены у 113 (82%) пациентов, которым был установлен диагноз ИПЛ. Больные без КТВР-признаков ИПЛ (25 человек) составили группу сравнения. Характерные рентгенологические симптомы локализовались в базальных отделах у всех больных, поражение средних отделов отмечено примерно у половины (61 человек), верхних отделов — примерно у 1/3 (30 человек). Изменения в легких носили симметричный характер. По распространенности, т. е. по числу пораженных отделов легких, больные распределились следующим образом. Изолированное поражение только базальных сегментов легких отмечено у 26 (23%) больных; нижних долей, включая VI сегменты, — у 24 (22%), одновременное вовлечение нижних и средних отделов — 32 (28%), а признаки поражения интерстиция во всех отделах легких были выявлены примерно у 1/3 больных — у 31 (27%). Таким образом, верхние и средние отделы легких никогда не вовлекались изолированно, без одновременного поражения нижележащих отделов.

В анамнезе у больных с ИПЛ не выявлено существенных различий по частоте возможных провоцирующих факторов, вредных воздействий или сопутствующей патологии легких (табл. 2). Ассоциации пола с данными КТВР не отмечено.

Ведущими жалобами больных с ИПЛ были прогрессирующая одышка и сухой или малопродуктивный кашель. Гипертрофическая остеоартропатия — «барабанные палочки» и «часовые стекла» — встречалась редко. Крепитация выслушивалась только у больных с наличием ИПЛ. Сравнение пациентов по клиническим признакам показало несколько больший процент больных с жалобами на одышку и кашель в группе с ИПЛ (табл. 3). Ча-

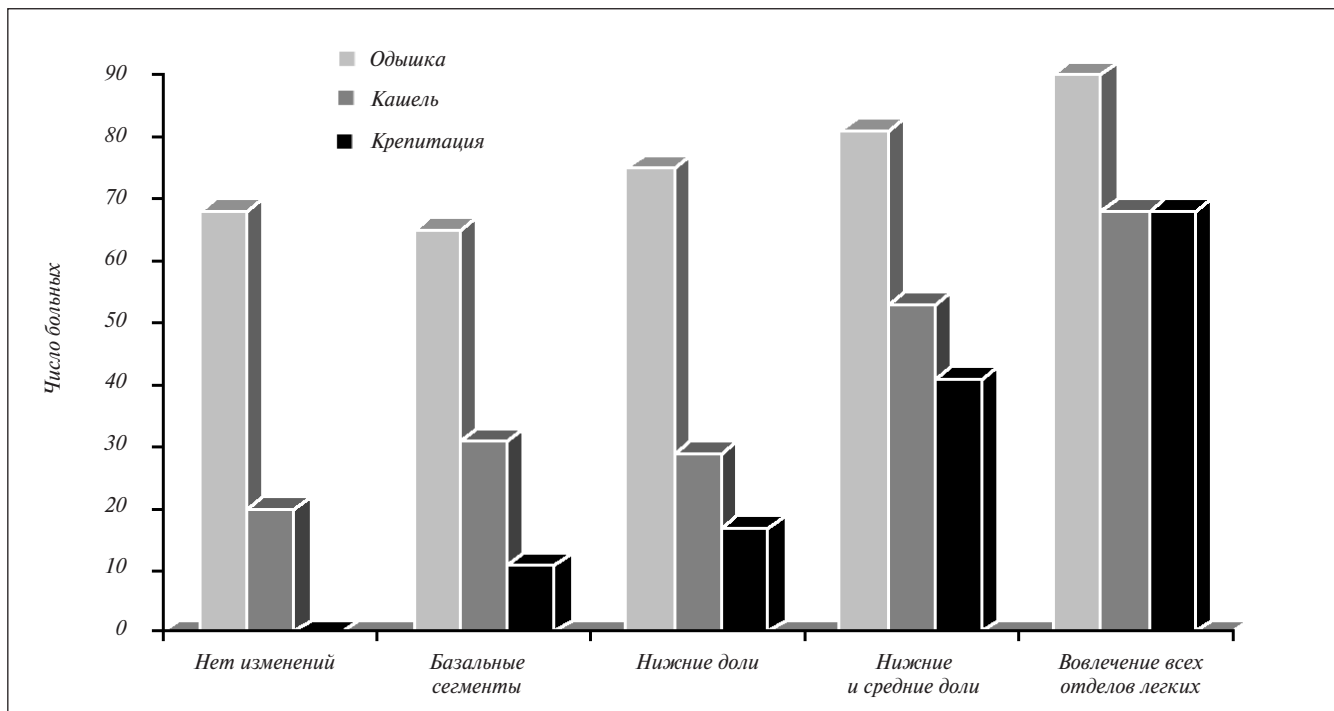
Таблица 3

Сравнительная клиническая и лабораторная характеристика больных с поражением и без поражения легких (число больных, %)

Клинические параметры болезни	Больные без ИПЛ (n=25)	Больные с ИПЛ (n=113)	p
Возраст дебюта заболевания, годы, Me (25; 75)	31 (22; 44)	39 (31; 50)	0,03
Длительность заболевания, годы, Me (25; 75)	5 (2; 10)	6 (3; 11)	ns
Клиническая форма: лимитированная	18 (72%)	60 (53%)	ns
диффузная	4 (16%)	36 (32%)	ns
перекрестная	3 (12%)	17 (15%)	ns
Индекс активности, баллы, Me (25; 75)	1 (0,5; 2,5)	2,5 (0,5; 3,5)	ns
Одышка	17 (68%)	89 (79%)	ns
Кашель	5 (20%)	53 (47%)	0,01
Крепитация	0	41 (36%)	0,0001
«Барабанные пальцы»/ «часовые стекла»	0	3/11 (10%)	ns
Феномен Рейно	25 (100%)	113 (100%)	ns
Дигитальные язвы	5 (20%)	26 (23%)	ns
Уплотнение кожи	24 (96%)	104 (92%)	ns
Артриты	1 (4%)	13 (12%)	ns
Поражение ЖКТ	12 (48%)	57 (51%)	ns
Поражение сердца	11 (44%)	57 (51%)	ns
Поражение почек	0	7 (6%)	ns
СОЭ, мм/ч, Me (25; 75)*	13 (6; 20)	15(8; 25)	ns
СРБ, мг/л, Me (25; 75)**	1,5 (1; 6)	3 (0,8; 8)	ns
ЛДГ общ., Ед/л, Me (25; 75)***	352 (322; 357)	436 (388; 517)	0,004
Позитивный АНФ (>1/160)	23 (92 %)	108 (96 %)	ns
Позитивные АЦА	6 (24 %)	10 (9 %)	0,05
Позитивные антитела к Scl-70	8 (32 %)	50 (44 %)	ns

Примечание. * — нормальные значения СОЭ по Панченко: 2—15 мм/ч; ** — нормальные значения СРБ: ≤5 мг/л; *** — нормальные значения ЛДГ общ.: 225—450 Ед/л; ns — не достоверно.

стота возникновения основных клинических признаков ИПЛ в определенной степени зависела от распространенности изменений (см. рисунок). Среди больных с поражением только базальных сегментов легких одышка регистрировалась у 17 (65%) больных, кашель у 8 (31%), тогда как среди лиц с поражением всех отделов легких одышка наблюдалась почти у всех больных — в 28 (90%) случаях ($p < 0,02$), а кашель — у 21 (68%) пациента ($p < 0,006$). Симптом «барабанных палочек» выявлялся только у больных с вовлечением всех отделов легких. Крепитация выслушивалась у 21 (68%) больного с поражением всех отделов легких против 3 (11%) с изменениями только в базальных сегментах ($p < 0,0001$).



Частота встречаемости основных клинических симптомов у пациентов без рентгенологических изменений и с различной распространенностью КТВР-изменений (n=138)

Как видно из табл. 3, сравниваемые группы не различались по длительности заболевания, в то же время медианы значений возраста пациентов на момент обследования и возраста начала ССД были достоверно выше среди больных с ИПЛ. Обнаружена положительная корреляция распространенности интерстициальных изменений с возрастом больных в дебюте ССД ($r=0,29$; $p<0,0005$).

ИПЛ выявлено при разных клинических формах болезни с примерно одинаково высокой частотой: у 60 (77%) из 78 больных с лимитированной ССД, у 36 (90%) из 40 — при диффузной форме и у 17 (85%) из 20 в группе с overlap-синдромом. Статистических различий по клинической картине и данным физикального обследования между группами с разными клиническими формами не выявлено, так же как и по распространенности рентгенологических изменений.

Частота поражения других висцеральных органов и систем у пациентов с поражением легких и без него, а также у больных с различной распространенностью легочного процесса существенно не различалась. Не было получено достоверных различий в активности ССД на момент обследования между группами больных с наличием и отсутствием ИПЛ.

При анализе болезнь-специфических антител обращала на себя внимание достаточно высокая частота антител Scl-70 в обеих группах, с тенденцией к превышению у больных с ИПЛ. Частота выявления АЦА достоверно ниже оказалась у больных без ИПЛ (см. табл. 3). При ИПЛ определялся и достоверно более высокий уровень общей ЛДГ ($p<0,004$). Выявлена взаимосвязь уровня ЛДГ ($r=0,39$; $p<0,0004$), а также СОЭ ($r=0,2$; $p<0,02$) и СРБ ($r=0,23$; $p<0,01$) с распространенностью КТВР-изменений. Обнаружена корреляционная связь индекса активности ССД с распространенностью интерстициального поражения легких ($r=0,24$; $p<0,005$).

Обсуждение

В проведенном исследовании ИПЛ диагностировано при помощи КТВР у 82% пациентов, что совпадает с данными других исследователей [13–16]. За рубежом изучение ИПЛ с позиций КТВР продолжается уже на протяжении более чем двух десятилетий. Вместе с тем лишь небольшой ряд работ был посвящен изучению респираторного анамнеза, детальной клинической характеристике больных в сопоставлении с результатами КТВР. Большинство авторов при анализе данных КТВР сравнивали больных с различными рентгенологическими признаками (линейные и ретикулярные изменения, «матовое стекло», сотовое легкое и др.) [14, 15, 17]. Мы провели комплексную оценку клиничко-анамнестических данных в сопоставлении как с фактом наличия ИПЛ, так и с локализацией рентгенологических признаков, типичных для интерстициальных заболеваний легких.

Несмотря на то что усиливающиеся в последние годы загрязнение воздушного бассейна и профессиональные вредности предположительно могут иметь существенное значение в возникновении и прогрессировании ИПЛ, нам не удалось выявить какие-либо предшествующие заболеванию факторы, которые можно было бы связать с наличием и степенью поражения паренхимы легких. В литературе данные по этому поводу противоречивы [18–20]. В то же время необходимо отметить в целом высокую частоту (40%) вредных профессиональных воздействий в анамнезе у изучаемых больных, которые, возможно, могли служить провоцирующими факторами развития ССД. Среди пациентов с ИПЛ курильщики составили лишь 9%. Этот показатель существенно ниже, чем процент курильщиков среди общей популяции, если учесть, что, по данным ВОЗ 2001 г., в России курят 77% мужчин и 26% женщин [21].

Определенную прогностическую значимость в плане развития и прогрессирования ИПЛ может представлять возраст пациента в дебюте заболевания. Средний возраст начала ССД в обследованной нами группе оказался достоверно ниже у больных без поражения легких, и эта особенность не зависела от давности болезни. Это согласуется с известными данными об относительной мягкости висцеральной патологии и прогностически более благоприятном течении ювенильной ССД [1]. Следует отметить, что доля больных с поражением легких не возрастала по мере увеличения продолжительности болезни и, соответственно, старения.

При анализе респираторных симптомов ведущими жалобами у больных оказались прогрессирующая инспираторная одышка (77%) и сухой или малопродуктивный кашель (42%). С. Witt и соавт. обследовали 73 пациентов с ССД и обнаружили схожую частоту данных проявлений [22]. В нашей работе убедительно показано количественное нарастание симптомов при увеличении распространенности изменений (см. рисунок). В то же время обнаружена достаточно высокая частота пациентов с одышкой (68%) и кашлем (20%) без ИПЛ. Очевидно, что данные симптомы могут возникать и при других сердечно-легочных проявлениях болезни и сопутствующей патологии, что требует проведения дифференциальной диагностики. Характерным аускультативным феноменом при ИПЛ является конечно-инспираторная крепитация преимущественно в базальных отделах легких. Крепитация выслушивалась только у больных с наличием ИПЛ, при этом она ассоциировалась с большой распространенностью изменений. С. Witt и соавт. [22] отметили прямую корреляцию наличия крепитации с нейтрофилезом жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), что, как известно, является маркером активного воспалительного процесса в паренхиме (альвеолита). Авторы предлагают считать данный физикальный симптом чувствительным параметром альвеолита. Таким образом, этот звуковой феномен является надежным клиническим признаком ИПЛ, в большинстве случаев соответствующим выраженным изменениям в легких.

Необходимо отметить, что в связи со скудностью, неспецифичностью и зачастую поздним появлением клинических признаков ИПЛ информация, получаемая при физикальном обследовании, имеет второстепенное значение для ранней диагностики поражения легких. Работ, посвященных изучению клинической картины ИПЛ в сопоставлении с результатами КТВР, очень мало [20, 22]. Полагают, что чаще респираторные симптомы выявляются у больных с выраженными изменениями в легких [1, 2]. В то же время J. H. Wagrick и соавт. [20] не обнаружили связи между наличием, степенью одышки и КТВР-картиной легких. В настоящем исследовании впервые для анализа клинических проявлений ИПЛ использовался простой метод деления легких на отделы. Было четко показано, что увеличение числа пораженных отделов сопровождается более яркой клинической симптоматикой.

Известно, что диффузная форма ССД характеризуется быстро прогрессирующим течением и тяжелым поражением внутренних органов, включая ИПЛ [1, 3]. Для лимитированной формы болезни, напротив, более характерно медленное течение с менее яркими висцеральными проявлениями. По результатам проведенной работы, которые согласуются с зарубежными данными [17, 23], клинические проявления, частота КТВР-диагностики и рентгено-

логическая картина ИПЛ в целом схожи у пациентов с различными клиническими формами болезни.

В литературе многими авторами отмечается связь маркеров воспаления (СОЭ, СРБ и др.) с функцией и тяжестью поражения легких, а также активностью легочного процесса [6, 24]. Известно, что увеличенные значения СОЭ и СРБ являются предикторами плохого прогноза пациентов с ССД [25, 26]. Повышение сыровоточного уровня ЛДГ общ. давно отмечено при интерстициальных болезнях легких [8]. Имеются данные о применении этого показателя при определении активности интерстициального процесса у больных идиопатическими интерстициальными пневмониями [27, 28]. Нами показана связь СОЭ, СРБ и ЛДГ с распространенностью КТВР-изменений. Ряд авторов отмечают тесную прямую корреляцию между нейтрофилией БАЛ и рентгенологической распространенностью легочного процесса, что свидетельствует о взаимосвязи между выраженностью интерстициальных изменений и интенсивностью альвеолита [29, 30]. Несмотря на то что величины изучаемых лабораторных показателей в большинстве случаев находились в пределах или близко к верхним границам нормы, нами были получены статистически достоверные различия при сравнении групп пациентов с различной распространенностью изменений в легких. Учитывая это, можно говорить о связи воспалительных реакций с активностью легочного интерстициального процесса, что также подтверждается наличием положительной корреляции индекса активности ССД с рентгенологической распространенностью ИПЛ. Представляется вероятным, что чем больше площадь поражения паренхимы, тем активнее процесс. Таким образом, при анализе данных КТВР-исследования необходимо учитывать в первую очередь протяженность интерстициальных изменений, т. е. число вовлеченных отделов легких, так как поражение всех отделов легких ассоциируется с большей клинической тяжестью и повышенной воспалительной активностью ССД.

Известно, что у больных с тяжелым быстро прогрессирующим легочным фиброзом часто обнаруживаются антитела Scl-70, а у лиц без ИПЛ чаще обнаруживают АЦА [1, 31]. В нашем исследовании не была четко прослежена ассоциация ИПЛ и его выраженности с частотой выявления антител Scl-70, что, по-видимому, связано с особенностями обследованной группы, включившей больных с перекрестной формой ССД, которая не ассоциируется с этими аутоантителами. В то же время АЦА существенно чаще обнаруживались у больных с отсутствием ИПЛ, что согласуется с предыдущими публикациями [32].

Заключение

Таким образом, признаки интерстициального поражения легких разной выраженности по данным КТВР были выявлены у 82% больных ССД. Клиническая и рентгенологическая картина ИПЛ не зависела от представленных анамнестических данных, пола, клинической формы ССД. Частота респираторных проявлений нарастала при увеличении числа пораженных отделов легких. Крепитация — важный физикальный признак ИПЛ, который ассоциируется с распространенными изменениями в легких. Повышенная воспалительная активность отмечается у больных с большой площадью вовлечения легочной паренхимы. У больных без интерстициального поражения легких заболевание начиналось в более молодом возрасте и ассоциировалось с достоверно более частым выявлением антицентромерных аутоантител.

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина, 1993;75—82.
2. Steen V.D., Medsger T.A. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthr Rheum* 2000;43:2437—44.
3. Ferri C., Valentini G., Cozzi F. et al. Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(2):139—53.
4. Steen V.D. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972—2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66(7):940—4.
5. Weaver A.L., Divertie M.B., Titus J.L. Pulmonary scleroderma. *Dis Chest* 1968;54(6):490—8.
6. Невская Т.А., Новиков А.А., Александрова Е.Н. и др. Клиническое значение высокочувствительного С-реактивного белка при системной склеродермии. *Науч-практич ревматол* 2007;4:10—7.
7. Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(2):97—9.
8. Kusume K. Lung injury in idiopathic pulmonary fibrosis and measurement of immunoreactive neutrophil elastase and alpha 1-protease inhibitor in blood. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1991;29(10):1254—60.
9. LeRoy E.C., Black C., Fleischmajer R. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15(2):202—5.
10. Valentini G., Della Rossa A., Bombardieri S. et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001;60(6):592—8.
11. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. СПб.: ЭЛБИ, 2003;324—30.
12. Schurawitzki H., Stiglbauer R., Graninger W. et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990;176(3):755—9.
13. Afeltra A., Zennaro D., Garzia P. et al. Prevalence of interstitial lung involvement in patients with connective tissue diseases assessed with high-resolution computed tomography. *Scand J Rheumatol* 2006;35(5):388—94.
14. De Santis M., Bosello S., La Torre G. et al. Functional, radiological and biological markers of alveolitis and infections of the lower respiratory tract in patients with systemic sclerosis. *Respir Res* 2005;17(6):96.
15. Goldin J.G., Lynch D.A., Strollo D.C. et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 2008;134(2):358—67.
16. Ooi G.C., Mok M.Y., Tsang K.W. et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Acta Radiol* 2003;44(3):258—64.
17. Clements P.J., Roth M.D., Elashoff R. et al. Scleroderma lung study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(12):1641—7.
18. McNearney T.A., Reveille J.D., Fischbach M. et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthr Rheum* 2007;57(2):318—26.
19. Quadrelli S.A., Molinari L., Ciallella L.M. et al. Patterns of pulmonary function in smoking and nonsmoking patients with progressive systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2009;29(9):995—9.
20. Warrick J.H., Bhalla M., Schabel S.I. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol* 1991;18(10):1520—8.
21. Мониторинг состояния здоровья населения Российской Федерации. Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения 1992—2001 гг. Университет Северной Каролины в Чэпел Хилле и Институт социологии РАН, 2002.
22. Witt C., Borgess A.C., John M. et al. Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:635—40.
23. Shahin A.A., Sabri Y.Y., Mostafa H.A. et al. Pulmonary function tests, high-resolution computerized tomography, alpha1-antitrypsin measurement, and early detection of pulmonary involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2001;20(3):95—100.
24. Caccavo D., Afeltra A., Rigon A. et al. Antibodies to carbonic anhydrase in patients with connective tissue diseases: relationship with lung involvement. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21(3):659—67.
25. Bryan C., Knight C., Black C.M. et al. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthr Rheum* 1999;42(12):2660—5.
26. Nagy Z., Czirjak L. Increased levels of amino terminal propeptide of type III procollagen are an unfavourable predictor of survival in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(2):165—72.
27. Kanoh S., Kobayashi H., Motoyoshi K. et al. Exhaled ethane: an in vivo biomarker of lipid peroxidation in interstitial lung diseases. *Chest* 2005;128(4):2387—92.
28. Tajima S., Oshikawa K., Tominaga S. et al. The increase in serum soluble ST2 protein upon acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003;124(4):1206—11.
29. Goh N.S., Veeraraghavan S., Desai S.R. et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthr Rheum* 2007;56(6):2005—12.
30. Strange C., Bolster M.B., Roth M.D. et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(1):91—8.
31. Rizou C., Ioannidis J.P., Panou-Pomonis E. et al. B-Cell epitope mapping of DNA topoisomerase I defines epitopes strongly associated with pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22(3):344—51.
32. Jacobsen S., Ullman S., Shen G.Q. et al. Influence of clinical features, serum antinuclear antibodies, and lung function on survival of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28(11):2454—9.
33. Geirsson A.J., Wollheim F.A., Akesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale. *Ann Rheum Dis* 2001;60(12):1117—22.
34. Latsi P.I., Wells A.U. Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(6):748—55.

Поступила 01.03.10