



Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет им. акад.
И.П. Павлова, ¹кафедра
госпитальной
терапии,
²кафедра
фтизиопульмонологии
³Клиническая
ревматологическая
больница № 25,
Санкт-Петербург

Поражения легких у больных ревматоидным артритом и серонегативными спондилоартритами

Д.м.н., проф. В.И. ТРОФИМОВ¹, к.м.н. Н.А. ФИЛИППОВА¹,
к.м.н. Т.Г. ШЕМЕРОВСКАЯ³, Е.А. БРУЧКУС¹, к.м.н. М.В. МАКСИМОВ¹,
д.м.н. И.И. НЕСТЕРОВИЧ¹, к.м.н. О.А. СМУЛЬСКАЯ³, к.м.н. В.В. ИВАНОВА,
Г.К. МАЦИЕВСКАЯ³, д.м.н., проф. Н.А. БРАЖЕНКО²,
д.м.н., проф. О.Н. БРАЖЕНКО², к.м.н. В.И. ШЕВЦОВ²

Поражение дыхательной системы – одно из часто встречающихся системных проявлений ревматоидного артрита и серонегативных спондилоартропатий. Неспецифичность начальных признаков поражения респираторной системы при данных состояниях, как и возможность развития тяжелых, опасных для жизни осложнений, обуславливают актуальность исследований в этой области.

В статье представлен обзор литературных данных о характере и частоте различных видов поражения дыхательной системы при воспалительных заболеваниях суставов. Приводятся результаты предварительного анализа частоты встречаемости различных пульмонологических симптомов в терапевтическом и ревматологическом отделениях и их связи с активностью основного заболевания.

Поражение дыхательной системы является одним из наиболее часто встречающихся системных проявлений ревматоидного артрита (РА). В то же время их своевременное выявление и дифференциальная диагностика представляют собой достаточно сложную задачу. Типичные клинические симптомы, как и используемые рутинные методики, позво-

ляют диагностировать в основном лишь далеко зашедшие изменения. Наибольшей информативностью обладает дорогостоящая методика КТ высокого разрешения (50–80%) и биопсия легких [1, 4, 6]. В то же время информативность рутинной рентгенограммы составляет не более 6% [4, 6]. Специфические клинические симптомы поражения легких выявляются лишь у

6,5–10% пациентов [4, 5]. Основные формы поражения легких и соответствующие им клинические синдромы представлены на рисунке 1. Согласно литературным данным, наиболее часто диагностируются поражения плевры, большая часть которых бессимптомны (40–75% аутопсий и 20% – рентгенологические изменения) или сопровождаются умеренным болевым синдромом (около 25%) [6]. Вторым по частоте заболеванием паренхимы легких является ассоциированная с ревматоидным артритом интерстициальная болезнь легких (RA-ILD) [1–7]. Наиболее часто встречается обыкновенная интерстициальная пневмония – UIP, один из самых неблагоприятных вариантов RA-ILD [6–8]. Реже диагностируется неспецифическая интерстициальная пневмония, в большей степени типичная для системных заболеваний соединительной ткани [7, 8]. Встречаются также смешанные варианты с элементами лимфоцитарной интерстициальной пневмонии [6, 7]. Указанным состояниям сопутствуют рестриктивные изменения. Ран-



няя клиническая симптоматика RA-ILD в этих случаях может включать сухой кашель и одышку инспираторного типа. При некоторых вариантах RA-ILD (криптогенная организирующая пневмония – COP [9] и крайне редко ассоциирующаяся с ревматоидным артритом респираторная бронхиолит-интерстициальная болезнь легких – RB-ILD) одышка может быть смешанной или экспираторной, а при физикальном обследовании могут определяться признаки обструкции (жесткое дыхание, коробочный перкуторный тон). Обструктивный и бронхитический синдромы при RA-ILD могут быть следствием развития тракционных бронхоэктазов на фоне значительного фиброза легочной ткани [6]. Реже RA-ILD развивается как осложнение базисной терапии (метотрексат, препараты золота, D-пеницилламин) [1, 2, 6, 7]. Достаточно редко встречается эозинофильная пневмония (острая или хроническая), в том числе в дебюте заболевания [10]. Другой наиболее частый вариант поражения паренхимы – ревматоидные узелки – в подавляющем большинстве случаев является бессимптомным [1, 2]. При рутинной рентгенографии они выявляются всего у 1% пациентов, в то время как при КТ высокого разрешения частота выявления достигает 22% случаев. По данным аутопсии, узелки в легких обнаруживаются у 32,5% умерших больных с РА [4, 6]. Осложнениями ревматоидных узелков может быть развитие некроза с образованием полости, кровохарканьем, спонтанным пневмотораксом или эмпиемой плевры. Описаны случаи микозного поражения узелка с развитием мицетомы [4]. Дифференциальная диагностика очаговых изменений в легких у больных РА представляет особую диагностическую проблему в связи с высоким риском туберкулезного процесса не только у больных, получающих биологическую терапию (в 30 раз выше, чем в об-



Рис. 1. Формы поражения легких и соответствующие им клинические синдромы

щей популяции), но и пациентов, получающих традиционное лечение метотрексатом и преднизолоном (в 4–8 раз выше, чем в популяции) [11, 12]. Некоторыми авторами обсуждается проблема роста ревматоидных узелков на фоне биологической терапии (инфликсимаб, этанерцепт) или лечения лефлунамидом, однако в других публикациях этот феномен не подтверждается, тем более что продолжение терапии не приводит к клиническому ухудшению состояния пациента [13, 14, 20]. Редкой причиной очаговых изменений в легких при РА может быть перекрест-синдром с ограниченным легочной паренхимой проявлениями гранулематоза Вегенера [16]. Необходимо отметить, что как интерстициальная болезнь легких, так и ревматоидные узелки значительно чаще обнаруживаются у курящих пациентов по сравнению с некурящими [6]. Тем не менее наличие соответствующего

анамнеза не должно рассматриваться как фактор, позволяющий полностью объяснить имеющиеся пульмонологические симптомы и исключить наличие поражения дыхательных путей, обусловленное РА.

Несколько реже встречаются поражения дыхательных путей, проявляющиеся обструктивным и бронхитическим синдромом. К ним относятся бронхоэктазы (в большинстве случаев тракционного характера на фоне RA-ILD), облитерирующий бронхиолит, фолликулярный бронхиолит и бронхоцентрический гранулематоз [6]. В целом частота развития патологии бронхиального дерева (включая тракционные бронхоэктазы) составляет около 30% [1–3, 6]. Обструктивные нарушения функции внешнего дыхания диагностируются примерно у 38% пациентов с нормальными результатами рентгенограммы [15]. Достаточно редки, но опасны начальные проявления ле-

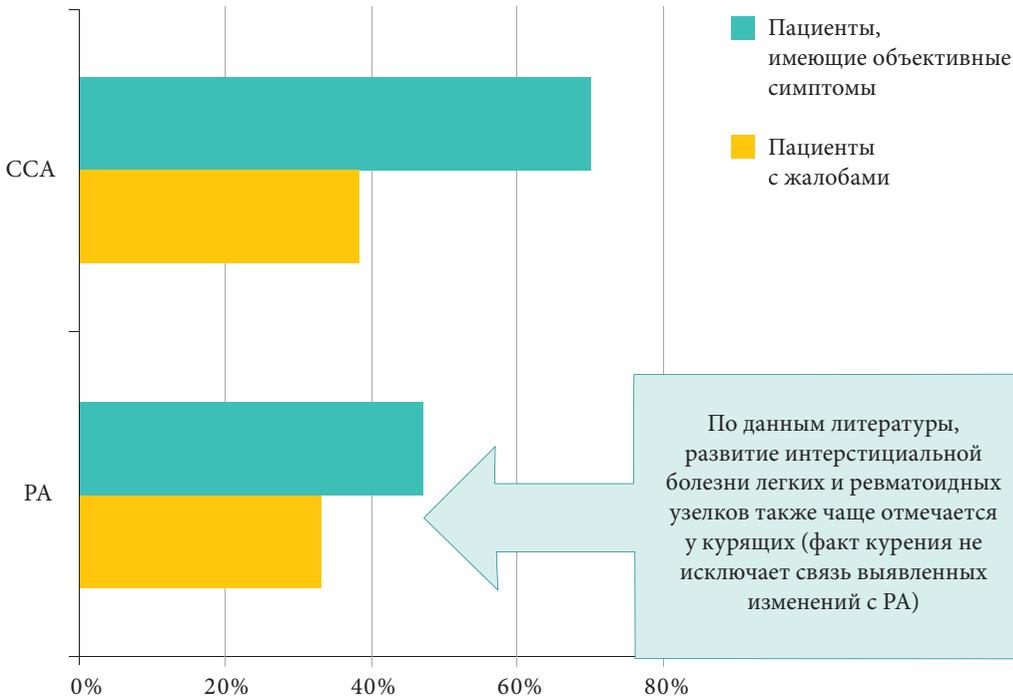


Рис. 2. Доля курящих или куривших пациентов

гочного васкулита – кровохарканье, одышка или легочная гипертензия – и его потенциально фатальное осложнение – диффузное альвеолярное кровотечение, клинически и морфологически сходное с аналогичным состоянием при системной красной волчанке и обусловленное некротизирующим капилляритом с отложением иммунных комплексов. Клинические симптомы диффузного альвеолярного кровотечения включают острое развитие выраженной инспираторной одышки с резкой гипоксемией, кровохарканье, анемии [6].

При анкилозирующем спондилоартрите пульмонологические симптомы встречаются реже – примерно у 10% пациентов. Рестриктивный характер изменений обнаруживается при наиболее типичном осложнении – двустороннем апикальном фиброзе верхних долей, развитии буллезных изменений (как правило, той же локализации), а также при анкилозе костовертбральных суставов. Описаны случаи развития интерстициальной бо-

лезни легких, сходной с таковой при РА, однако в этих публикациях отсутствуют сведения о вариантах данного заболевания. Обструктивный синдром и смешанный характер изменений могут быть обусловлены тракционными бронхоэктазами или парасептальной эмфиземой [16–18]. У больных псориатическим артритом могут встречаться узловые образования в легких, сходные с таковыми у пациентов с РА. Подобные узелки, так же как и при РА, могут осложняться некрозом и спонтанным пневмотораксом [19].

Таким образом, при РА и серонегативных спондилоартритах (ССА) достаточно часто встречается поражение дыхательной системы. При этом ранняя диагностика указанных изменений затруднена в связи с неспецифичностью симптомов и поздним появлением изменений, определяемых рутинными методами, доступными практическому здравоохранению. В связи с этим представляется актуальным анализ диагностической значимо-

сти неспецифических пульмонологических симптомов (кашель, одышка, изменения перкуторной или аускультативной картины легких), позволяющих заподозрить вовлеченность легких в патологический процесс и, соответственно, планировать дальнейшее обследование пациентов с помощью высокотехнологичных методов.

С целью поиска наиболее информативных клинических симптомов, определяемых рутинной диагностикой, проведен анализ историй болезни 29 больных ревматоидным артритом и 24 пациентов с серонегативными артритом, находившихся на лечении в клинике госпитальной терапии в период с 2006 по 2009 г. Средний возраст больных составлял 51,4 года, средняя длительность заболевания – 7,6 лет. Средний показатель активности заболевания составил 2,23, значения индекса DAS4 – 3,3 DAS28 – 4,9. Из 28 пациентов отрицательные значения ревматоидного фактора отмечались у 6, у 2 серонегативных пациентов не выявлялись антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП). Системные проявления отмечались у 18 серопозитивных и 3 серонегативных пациентов. Наиболее частыми проявлениями у серопозитивных пациентов были лихорадка [9] и лимфаденопатия [5]. Анемия выявлена у 3 больных, еще у 3 – ревматоидные узелки и полинейропатия. У 2 пациентов документировано поражение дыхательной системы (интерстициальная болезнь легких и выпотной плеврит), у 1 – синдром Шегрена. В целом 3 и более системных проявлений имели место у 4 пациентов. У серонегативных пациентов имели место лихорадка [2], лимфаденопатия [2], амиотрофия и синдром Рейно [1]; 3 и более системных проявлений отмечалось у 1 пациента. Несмотря на то что диагностированное поражение легких отмечалось лишь у 2 серопозитивных пациентов с высокой степенью активности заболевания, такие сим-



птомы, как кашель, одышка, отмечались у 8 пациентов (28,6%), объективные изменения в легких (коробочный тон, жесткое дыхание) – у 20 (71%). Реже указанные симптомы наблюдались у больных ССА. Одышка, затруднение дыхания и кашель встречались у 7 (29,1%), объективные изменения в легких зарегистрированы у 11 (45,8%) пациентов (рис. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что 10 больных РА и 4 ССА, у которых выявлялись объективные симптомы со стороны легких, не курили (рис. 3). Таким образом, примерно у половины пациентов с РА и более чем у 3 с ССА наличие симптомов не может быть объяснено ХОБЛ. Кроме того, как уже указывалось выше, пульмонологические симптомы при РА чаще отмечаются у курящих больных, что требует включения таких пациентов в диагностический поиск.

Анализируя связь перечисленных симптомов с активностью заболевания, было обнаружено, что у больных РА, предъявляющих пульмонологические жалобы, по сравнению с пациентами, не имеющими симптомов поражений легких, отмечались более высокие показатели активности заболевания – 2,8 и 2,0 – и значения индекса DAS4 – 4 и 2,9 соответственно. Эти больные были старше по возрасту – 55,9 и 49,6 – и имели большую длительность заболевания – 8,6 и 7,6 лет соответственно. Та же тенденция отмечалась и у пациентов с ССА: больные, предъявляющие пульмонологические жалобы, отличались большей активностью заболевания, у 49,5% из них определялось 2 и более системных проявлений против 26,7% пациентов без жалоб.

Из 12 пациентов с РА, которым производилось рентгенологическое исследование в клинике, только у 4 не было диагностировано каких-либо изменений. Изменения плевры обнаружены у 2 больных (экссудативный плеврит, плевральные шварты), у 5 – паренхиматозные изменения

(диффузные интерстициальные изменения с субплевральным фиброзом, множественные субплевральные округлые образования в нижней доле, лимфаденопатия, субплевральный тяж в паренхиме одного из сегментов, диск-ателектаз, посттуберкулезные изменения). У одного пациента выявлены перибронхиальные изменения (подчеркнутость структуры бронхов). Таким образом, только у 2 пациентов были выявлены достоверные признаки, позволяющие диагностировать ревматоидное поражение легких. В то же время наличие множественных очаговых образований, плевральных шварт, лимфаденопатии и субплеврального тяжа требовали проведения дифференциальной диагностики между специфическим процессом (туберкулез), проявлениями ревматоидного артрита (в том числе последствиями криптогенной организирующей пневмонии) и неспецифическими постпневмоническими изменениями (плевральные шварты). Наличие дисковидного ателектаза у больной 49 лет с высокой (3-я степень) активностью заболевания и ревматоидными узелками без признаков варикозной болезни нижних конечностей может быть обусловлено эпизодом тромбоэмболии на фоне активации эндотелия и внутрисосудистой гемоагуляции. Из 12 пациентов ССА, у которых производилось рентгенологическое исследование, не обнаружены изменения в легких у 7 (58,3%), у 3 (25%) определялись паренхиматозные (посттуберкулезные у 2, диск-ателектазы у 1), у 1 (8,3%) – перибронхиальные изменения. Ни у одного из пациентов не были определены признаки поражения плевры. Таким образом, как при РА, так и, в меньшей степени, при ССА достаточно часто выявляются как клинические пульмонологические симптомы, так и рентгенологические изменения в паренхиме легких. При этом у пациентов, предъявляющих жалобы со

стороны дыхательной системы, отмечается более высокая активность заболевания, чаще диагностируются системные проявления. В связи с этим можно предположить, что неспецифические пульмонологические симптомы могут быть начальными проявлениями поражения легких в рамках РА или ССА, что требует проведения у этих пациентов углубленного обследования дыхательной системы, в том числе с применением высокотехнологичных методов.

Необходимо отметить, что при наличии рентгенологических изменений в легких (фиброзные тяжи, шварты, очаговые образования) требуется проведение дифференциальной диагностики с туберкулезным процессом, в том числе определение уровня антител к туберкулезной микобактерии. У 24,1% пациентов с РА и 18,1% больных ССА был контакт с больными туберкулезом в анамнезе и/или выявлены признаки, свидетельствующие об активации туберкулезной инфекции (посттуберкулезные изменения на рентгенограмме или положительная реакция Манту на пробу с 2ТЕ ППД-Л). С учетом приведенных ранее литературных данных о повышенном риске развития туберкулеза у больных РА (в том числе не получающих биологическую терапию), это свидетельствует о возможности развития у данных пациентов осложнений на фоне терапии биопрепаратами. Профилактический курс лечения изониазидом в противотуберкулезном диспансере по месту жительства проводился у 10% больных РА и 13,6% ССА. Ни у одного пациента не обнаружено признаков активации туберкулезной инфекции на фоне лечения инфликсимабом. Таким образом, при правильном отборе пациентов для проведения терапии антагонистами ФНО применение биологической терапии является достаточно безопасным и не приводит к активации туберкулезной инфекции. ☺



Литература

В.Ф. ЖДАНОВ, В.И. ТРОФИМОВ

Оптимизация лечения ХОБЛ и хронического бронхита: применение муколитиков

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) // Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop report. 2001. URL: <http://goldcopd.com>.
2. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М., 1999. С. 15–36.
3. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Инфекционное обострение ХОБЛ. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. М., 2005.
4. Зайцева О.В. Муколитическая терапия в комплексном лечении болезней органов дыхания у детей // *Consilium medicum. Педиатрия*. 2002. Т. 5. № 10.
5. Овчаренко С.И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких // *РМЖ*. 2002. Т. 10. № 4. С.153–157.
6. Pela R., Calcagni A.M., Subiaco S. et. al. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD // *Respiration*. 1999. Vol. 66 (6). P. 495–500.
7. Чучалин А.Г., Княжеская Н.П., Кравченко Н.Ю. Место муколитического препарата Лазолван (амброксол) в клинической практике // *РМЖ*. 2005. Т. 13. № 26. С. 1736–1739.
8. Княжеская Н.П., Чучалин А.Г. Обоснование выбора препарата для лечения кашлевого синдрома и заболеваний, сопровождающихся выделением мокроты // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15. № 18. С.1312–1316.

В.И. ТРОФИМОВ, Н.А. ФИЛИППОВА, Т.Г. ШЕМЕРОВСКАЯ, Е.А. БРУЧКУС, М.В. МАКСИМОВ, И.И. НЕСТЕРОВИЧ, О.А. СМУЛЬСКАЯ, В.В. ИВАНОВА, Г.К. МАЦИЕВСКАЯ, Н.А. БРАЖЕНКО, О.Н. БРАЖЕНКО, В.И. ШЕВЦОВ

Поражения легких у больных ревматоидным артритом и серонегативными спондилоартритами

1. Мазуров В.И., Богданов А.Н. Поражения легких при диффузных болезнях соединительной ткани. СПб., 2002. 120 с.
2. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М., 2008. 720 с.
3. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. М., 2010. 288 с.
4. Lioté H. Pulmonary manifestation of rheumatoid arthritis // *Revue des Maladies Respiratoires*. 2008. Vol. 25 (8). P. 973–988.
5. Teh C.L., Wong J.S. The pattern and clinical manifestations of rheumatoid arthritis in Sarawak General Hospital // *Clinical Rheumatology*. 2008. Vol. 27 (11). P. 1437–1440.
6. Rockall A.G., Rickards D., Shaw P.J. Imaging of the pulmonary manifestations of systemic disease // *Postgrad. Med. J.* 2001. Vol. 77. P. 621–638.
7. 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.
8. Kim D.S. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006. Vol. 12 (5). P. 346–353.
9. Mori S., Cho I., Koga Y., Sugimoto M. A simultaneous onset of organizing pneumonia and rheumatoid arthritis, along with a review of the literature // *Mod. Rheumatol.* 2008. Vol. 18 (1). P. 60–66.
10. Norman D., Piecyk M., Roberts D.H. Eosinophilic Pneumonia as an Initial Manifestation of Rheumatoid Arthritis // *Chest*. 2004. Vol. 126. P. 993–995.
11. Seong S.S., Choi C.B., Woo J.H. et. al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers // *J. Rheumatol.* 2007. Vol. 34 (4). P. 706–711.
12. Askling J., Fored C.M., Brandt L. et. al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52 (7). P. 1986–1992.
13. Kim S.H., Yoo W.H. Recurrent pneumothorax associated with pulmonary nodules after leflunomide therapy in rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature // *Rheumatol. Int.* 2009. Vol. 31 (7). P. 919–922.
14. Horvath I.F., Szanto A., Csiki Z. et. al. Intrapulmonary rheumatoid nodules in a patient with long-standing rheumatoid arthritis treated with leflunomide // *Pathol. Oncol. Res.* 2008. Vol. 14 (1). P. 101–104.
15. Pai S., Panda M. Limited Wegener's granulomatosis presenting as lung nodules in a patient with rheumatoid arthritis: a case report // *Cases J.* 2008. Vol. 1 (1). P. 417.
16. Kanathur N., Lee-Chiong T. Pulmonary Manifestations of Ankylosing Spondylitis // *Clinics in chest medicine*. 2010. Vol. 31 (3). P. 547–554.
17. Maghraoui A.El., Chaouir S., Bezza A. Thoracic high resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis and without respiratory symptoms // *Ann. Rheum. Dis.* 2003. Vol. 62. P. 185–186.
18. Mayberry J.P., Primack S.L., Müller N.L. Thoracic Manifestations of Systemic Autoimmune Diseases: Radiographic and High-Resolution CT Findings // *Radiographics*. 2000. Vol. 20 (6). P. 1623–1635.
19. Balbir-Gurman A., Guralnik L., Best L.A. et. al. Accelerated pulmonary nodulosis and sterile pleural effusion in a patient with psoriatic arthropathy during methotrexate therapy: a case report // *J. Clin. Rheumatol.* 2009. Vol. 15 (1). P. 29–30.
20. Watson P., Simler N., Screaton N., Lillcrap M. Management of accelerated pulmonary nodulosis following etanercept therapy in a patient with rheumatoid arthritis // *Rheumatology*. 2008. Vol. 47 (6). P. 928–929.