

С. Е. Федорович

## ДИФФУЗИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Диффузионная способность отражает состояние газообменной зоны легких. Заболевания, вызывающие уменьшение площади или увеличение толщины диффузионной поверхности легких, приводят к снижению диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану. Целью исследования явилось оценить особенности диффузионной способности легких у пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от клинических, лабораторных и иммунологических показателей. В исследовании приняли участие 58 пациентов с ревматоидным артритом: 28 мужчин и 30 женщин. При опросе уделяли внимание перенесенным заболеваниям и респираторным жалобам. Определяли рентгенологическую стадию ревматоидного артрита, активность болезни по индексу DAS28. Проводили общий и биохимический анализ крови, исследование маркеров инфекции *Chlamydothila pneumoniae*. Проводили исследование диффузионной способности легких. Установлено, что снижение диффузионной способности легких в 4,8 раза чаще наблюдается у пациентов с ревматоидным артритом и поражением локтевых суставов. Снижение диффузионной способности легких у пациентов с ревматоидным артритом не связано с лабораторной активностью заболевания, однако сопровождается высокими значениями антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Можно предположить, что легкие активно участвуют в иммунных реакциях, возникающих при ревматоидном артрите, в частности, в синтезе антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Снижение диффузионной способности легких может свидетельствовать о высоком уровне гуморального иммунного ответа у пациентов с ревматоидным артритом.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, диффузионная способность легких, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

**S. E. Fedorovich**

### DIFFUSION LUNG CAPACITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Diffusion lung capacity shows the function of the gas exchange lung zone. Disorders leading to a decrease in the diffusion surface area or an increase in its thickness result in a decrease in oxygen diffusion through the alveolar-capillary membrane. The objective of the study was to assess the peculiarities of diffusion lung capacity in patients with rheumatoid arthritis depending on the clinical, laboratory and immunological indicators. The study involved 58 patients with rheumatoid arthritis: 28 men and 30 women. The interview considered their past medical history and respiratory complaints. The x-ray stage of rheumatoid arthritis was determined, as well as the disease activity score DAS28. Complete blood count and blood chemistry were taken. The *Chlamydothila pneumoniae* infection markers were studied. Diffusion lung capacity was tested. A decrease in diffusion lung capacity was observed 4,8 times more frequently in the patients with rheumatoid arthritis and elbow joints involvement. A decrease in diffusion lung capacity in the patients with rheumatoid arthritis had no link to the laboratory activity of the disease, however, it correlated with the high rate of anti-citrullinated protein antibodies. Presumably, the lungs actively participate in the immune response to rheumatoid arthritis, particularly in the synthesis of anti-citrullinated protein antibodies. A diffusion lung capacity decrease may indicate the high rate of humoral immune response in patients with rheumatoid arthritis.

**Key words:** rheumatoid arthritis, diffusion lung capacity, anti-citrullinated protein antibodies.

Диффузионная способность легких (ДСЛ) относится к показателям легочного газообмена. Анатомическая основа легочного газообмена представлена альвеолярно-капиллярной мембраной. Большая площадь альвеолярной по-

верхности и разветвленная сеть легочных капилляров создают хорошие условия для поглощения кислорода и выделения углекислого газа [1]. Традиционно используется термин «диффузионная способность легких», хотя более точными являются

термины «трансфер-фактор» или «фактор переноса», поскольку на перенос кислорода из альвеолярного пространства в кровь оказывают влияние разные факторы, а не только процесс диффузии. Скорость транспорта кислорода определяется площадью альвеолярно-капиллярной мембраны, ее толщиной, градиентом парциального давления кислорода между альвеолярным воздухом и кровью легочных артерий [3].

В норме альвеолярно-капиллярная мембрана представляет собой ряд клеток альвеолярного эпителия 1 типа и эндотелия капилляров. Слияние базальных слоев мембран эпителиальной клетки 1 типа и эндотелиальной клетки вблизи альвеолы создает сверхтонкий барьер между альвеолярным пространством и капилляром. Эпителиальная и эндотелиальная базальные мембраны могут быть разделены интерстициальным пространством. Интерстиций легких представлен различными типами клеток, в том числе лимфоцитами, макрофагами. Он является потенциальным местом скопления жидкости и воспалительных процессов. Любые состояния, вызывающие уменьшение площади или увеличение толщины диффузионной поверхности, приводят к снижению ДСЛ. Снижение ДСЛ может наблюдаться при некоторых заболеваниях дыхательной системы, сердечно-сосудистой системы, а также при некоторых системных заболеваниях соединительной ткани.

Ревматоидный артрит (РА) относится к системным аутоиммунным заболеваниям с преимущественным поражением суставов. Часто именно системные проявления РА определяют его прогноз. В последние годы поражению легких придается большое значение в возникновении и развитии данного заболевания. Как стало известно в последнее время, легкие обладают собственной иммунологической активностью. Существует так называемая бронхоассоциированная лимфоидная ткань (БАЛТ-система), активные центры которой способны синтезировать цитокины и антитела [8]. Лимфоидные скопления обнаруживаются во всех участках легких, в бронхах и альвеолярной ткани, в междольковых перегородках и плевре [5]. Находящиеся в них лимфоциты, также, как и центры БАЛТ-системы, могут быть иммунологически активны. За счет рассеянных в толще легких лимфоидных скоплений иммунное воспаление захватывает многие отделы легочной ткани, в том числе интерстициальную ткань. Снижение ДСЛ большинство исследований рассматривают

как проявление заболеваний легких, при этом не связывая его с состоянием иммунной системы организма.

**Цель исследования** – оценить особенности ДСЛ у пациентов с РА в зависимости от клинических, лабораторных и иммунологических показателей у пациентов.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе Республиканского ревматологического центра. В исследовании участвовали 58 пациентов с РА в возрасте от 27 до 68 лет: 28 мужчин и 30 женщин. Возраст участников составил 49,0 (37,0–56,0) лет, длительность заболевания была 6,5 (2,0–15,0) лет. При опросе пациентов уделяли особое внимание респираторным жалобам. Учитывали анамнестические сведения, в том числе перенесенные заболевания. Оценивали рентгенологическую стадию, активность болезни согласно клиническому протоколу диагностики и лечения пациентов с ревматическими заболеваниями [2]. Пациентам выполняли общий анализ крови, определение скорости оседания эритроцитов по Вестергрену ( $СОЭ_w$ ), биохимический анализ крови, определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), интерлейкинов 6 и 10 (ИЛ-6, ИЛ-10). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли наличие иммуноглобулинов М и G к *Chlamydomphila pneumoniae* (IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* и IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*). Использовали ИФА наборы SeroCP IgM и SeroCP IgG производства Savyon Diagnostics, Израиль. Исследование ДСЛ выполняли согласно стандартам качественного измерения ERS/ATS [9]. Диффузионный тест проводили на аппарате MasterScreen, оснащенном модулем для проведения диффузионных исследований, производства E. Jaeger, Германия. Известно, что величина ДСЛ зависит от пола, возраста, телосложения. Пол, возраст, раса, антропометрические данные пациента учитываются при проведении исследования, так как они необходимы для расчета индивидуальных должных величин ДСЛ. Согласно таблице должных величин ECCS (1983), к снижению ДСЛ относили величину ДСЛ 80 % от должного значения и ниже [10].

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. При распределении количественных признаков, отличном от нормального, результаты представляли в виде медиан и межквартильных интервалов 25 и 75 ( $Me (Q_1-Q_3)$ ). Сравнение двух независи-

мых групп по количественному признаку проводили путем вычисления критерия Манна-Уитни. При сравнении качественных бинарных признаков выполняли построение четырехпольных таблиц сопряженности с вычислением  $\chi^2$  Пирсона либо точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** По результатам диффузионного теста снижение ДСЛ было обнаружено у 55 % пациентов с РА (32 человека из 58). Нормальным значение ДСЛ оказалось у 45 % пациентов с РА (26 человек из 58).

Результаты сравнения пациентов по полу, возрасту, антропометрическим показателям представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, пациенты с РА и сниженной и нормальной величиной ДСЛ имели сравнимые антропометрические характеристики, соотношение по полу, возраст.

РА развивается от очень ранней до развернутой и поздней стадии и протекает с низкой, умеренной и высокой активностью. Стадию болезни характеризуют длительность болезни и рентгенологические изменения суставов. Активность болезни определяется как общепринятыми индексами, так и лабораторной активностью, и особенно стадиями суставного синдрома. Результаты сравнения пациентов с РА со сниженной и нормальной ДСЛ

по длительности болезни, стадии, активности болезни представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, различий между пациентами с РА и сниженной и нормальной ДСЛ по длительности болезни, стадии, активности обнаружено не было.

Однако особенности суставного синдрома у пациентов с РА и сниженной ДСЛ обнаружены были. Так, у пациентов с РА и сниженной ДСЛ в 4,8 раза чаще поражаются локтевые суставы:  $\chi^2 = 7,00$ ;  $p = 0,008$ ; ОШ = 4,76 (95 % ДИ 3,04–7,45). Их в 3,3 раза реже беспокоит боль во 2–4 плюснефаланговых и проксимальных межфаланговых суставах стоп:  $\chi^2 = 3,90$ ;  $p = 0,048$ ; ОШ = 0,30 (95 % ДИ 0,14–0,63). Отмечено также, что поражение локтевых суставов у пациентов с РА в 3 раза чаще сопровождается наличием специфических респираторных жалоб:  $\chi^2 = 5,00$ ;  $p = 0,025$ ; ОШ = 2,91 (95 % ДИ 2,12–4,00). Пациентов с РА и поражением локтевых суставов в 3,3 раза чаще беспокоит одышка:  $\chi^2 = 6,86$ ;  $p = 0,009$ ; ОШ = 3,28 (95 % ДИ 1,92–5,59). Также пациентов с РА и поражением локтевых суставов значимо чаще беспокоят неспецифические жалобы на ощущение озноба, потливости:  $F = 6,84$ ;  $p = 0,012$ .

Активность РА определяется также лабораторными и иммунологическими показателями. Результаты сравнения пациентов со сниженной

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов со сниженной и нормальной диффузионной способностью легких и ревматоидным артритом по полу, возрасту, антропометрическим показателям

Показатель	Пациенты с РА и сниженной ДСЛ (n = 32)	Пациенты с РА и нормальной ДСЛ (n = 26)	p
Мужчины/женщины, n	16/16	12/14	0,771
Возраст, лет, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	49,5 (35,5–58,0)	46,5 (38,0–53,0)	0,306
Рост, см, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	170,0 (162,5–174,0)	171,0 (164,0–176,0)	0,247
Вес, кг, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	74,0 (60,0–80,0)	71,5 (57,0–83,0)	0,925
ИМТ, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	25,0 (21,5–29,0)	25,0 (20,0–27,0)	0,421

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов со сниженной и нормальной диффузионной способностью легких и ревматоидным артритом по длительности болезни, стадии, активности болезни

Показатель	Пациенты с РА и сниженной ДСЛ (n = 32)	Пациенты с РА и нормальной ДСЛ (n = 26)	p
Длительность болезни, лет, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	5,0 (2,0–14,5)	8,5 (2,0–15,0)	0,477
Рентгенологическая стадия, n			0,535
1	4	2	
2	13	8	
3	6	8	
4	9	8	
Активность по DAS 28, n			0,429
Низкая	2	4	
Умеренная	11	10	
Высокая	19	12	

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов со сниженной и нормальной диффузионной способностью легких и ревматоидным артритом по лабораторным показателям

Показатель, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Пациенты с РА и сниженной ДСЛ (n = 32)	Пациенты с РА и нормальной ДСЛ (n = 26)	p
Лейкоциты	7,2 (6,1-9,1)	6,4 (4,9-9,5)	0,122
Гемоглобин	134,0 (116,0-146,0)	132,0 (122,0-142,0)	0,873
СО <sub>2</sub> <sub>w</sub>	25,0 (15,0-45,0)	23,0 (10,0-65,0)	0,597
СРБ	17,1 (5,1-42,4)	8,4 (1,7-39,2)	0,259
Ферритин	112,8 (66,7-158,1)	71,8 (39,2-153,4)	0,221
A-1-антитрипсин	168,7 (134,9-246,5)	163,1 (150,4-211,5)	0,921
РФ	72,9 (31,0-197,1)	49,5 (20,0-100,0)	0,169
АЦЦП	200,0 (37,9-200,1)	51,7 (8,0-146,1)	0,003*
ИЛ-6	10,9 (0-54,6)	2,2 (0-13,6)	0,114
ИЛ-10	11,8 (9,9-16,2)	9,4 (5,2-11,9)	0,044*

Примечание: \* – статистически значимые различия.

и нормальной ДСЛ по некоторым лабораторным и иммунологическим показателям представлены в таблице 3.

С введением в клиническую практику исследования АЦЦП интерес к их изучению сохраняется. В последние годы исследователи обнаруживают их связь с некоторыми вариантами поражений легких при РА, в частности, с интерстициальными заболеваниями легких и болезнями дыхательных путей (утолщения стенок бронхов, бронхоэктазы) [7]. Некоторые исследователи обнаруживают АЦЦП в сыворотке крови пациентов с интерстициальными поражениями легких и бронхоэктазами, но без РА [4, 6]. Результаты проводимых в мире исследований дают основание предполагать ключевую роль легких в иммунологических механизмах возникновения и поддержания патологического процесса при РА.

Как следует из таблицы 3, уровень АЦЦП и ИЛ-10 значимо выше у пациентов с РА и снижением ДСЛ в сравнении с пациентами с нормальным уровнем ДСЛ. Получена обратная средней силы корреляционная зависимость между уровнем АЦЦП и ДСЛ:  $\rho = -0,32$ ;  $p = 0,019$ . Уровень АЦЦП значимо ниже также у пациентов с РА и положительными IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* (n = 6/52): 8,7 (1,8-150,0) vs 131,8 (20,5-200,0);  $p = 0,044$ . Величина ДСЛ у этих пациентов выше, но без значимости различий: 83,1 (80,1-84,7) vs 77,8 (65,3-91,4);  $p = 0,451$ . Уровень АЦЦП также ниже и у пациентов с ранее перенесенными инфекционными болезнями (инфекции верхних дыхательных путей, ЖК-инфекции, инфекции мочевых путей): 55,4 (12,6-200,0) vs 200,0 (40,2-200,0);  $p = 0,029$ .

Таким образом, по результатам проведенного исследования снижение ДСЛ обнаружено у 55 % па-

циентов с РА. Снижение ДСЛ у пациентов с РА в 4,8 раз чаще наблюдается при поражении локтевых суставов и в 3,3 раза реже наблюдается при поражении 2-4 плюснефаланговых и проксимальных межфаланговых суставов стоп. Поражение локтевых суставов у пациентов с РА в 3 раза чаще сопровождается наличием специфических респираторных жалоб, а именно одышки. Снижение ДСЛ у пациентов с РА не связано с лабораторной активностью заболевания, однако сопровождается высокими значениями АЦЦП и ИЛ-10. У пациентов с РА выявлена обратная средней силы взаимосвязь уровня АЦЦП с величиной ДСЛ.

### Литература

1. Гриппи, М. А. Патофизиология легких / М. А. Гриппи. – М.: Восточная книжная компания, 1997. – 344 с.
2. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с ревматическими заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения: приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 10.05.2012 № 522. – Минск, 2012. – 130 с.
3. Неклюдова, Г. В. Клиническое значение исследования диффузионной способности легких / Г. В. Неклюдова, А. В. Черняк // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2013. - № 4. – С. 54-59.
4. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? / M. K. Demouelle [et al.] // Arthritis Rheum. – 2012. – Vol. 64, iss. 6. – P. 1756-1761.
5. Corrin, B. Pathology of the lungs / B. Corrin, A. G. Nicholson. – London: Elsevier Limited, 2011. – 778 p.
6. Presence and significance of anti-CCP antibody in patients with interstitial lung disease with and without clinically apparent rheumatoid arthritis: abstract from the 2014 ACR/ARHP annual meeting, Boston, 14-19 Nov. 2014 / American College of Rheumatology; M. Imran [et al.]. – Boston: ACR, 2014. – P. 1404.

7. *Secretory anti-citrullinated protein antibodies in serum associate with lung involvement in early rheumatoid arthritis* / K. R. Ljungberg [et al.] // *Rheumatology*. – 2020. – Vol. 59, iss. 4. – P. 852–859.

8. *Shared immunological targets in the lungs and joints of patients with rheumatoid arthritis: identification and validation* / A. J. Ytterberg [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74, iss. 9. – P. 1772–1777.

9. *Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung* / N. Macintyre [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, iss. 4. – P. 720–735.

10. *Standardized lung function testing. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests. European Community for Coal and Steel* / P. H. Quanjer [et al.] // *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* – 1983. – Vol. 19, iss. 5. – P. 1–95.

### References

1. *Grippi, M. A. Lung pathophysiology* / M. A. Grippi. – M.: Vostochnaja knizhnaja kompanija, 1997. – 344 s.

2. *Clinical protocol for the diagnosis and treatment of patients (adults) with rheumatic diseases in the provision of medical care in outpatient and inpatient conditions of district, regional and republican health organizations: annex to the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus 10.05.2012 No. 522.* – Minsk, 2012. – 130 s.

3. *Nekljudova, G. V. The clinical significance of the study of the diffusion capacity of the lungs* / G. V. Nekljudova, A. V. Chernjak // *Atmosfera. Pul'monologija i allergologija*. – 2013. – № 4. – S. 54–59.

4. *Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity?* / M. K. Demourelle [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64, iss. 6. – P. 1756–1761.

5. *Corrin, B. Pathology of the lungs* / B. Corrin, A. G. Nicholson. – London: Elsevier Limited, 2011. – 778 p.

6. *Presence and significance of anti-CCP antibody in patients with interstitial lung disease with and without clinically apparent rheumatoid arthritis: abstract from the 2014 ACR/ARHP annual meeting, Boston, 14–19 Nov. 2014* / American College of Rheumatology; M. Imran [et al.]. – Boston : ACR, 2014. – P. 1404.

7. *Secretory anti-citrullinated protein antibodies in serum associate with lung involvement in early rheumatoid arthritis* / K. R. Ljungberg [et al.] // *Rheumatology*. – 2020. – Vol. 59, iss. 4. – P. 852–859.

8. *Shared immunological targets in the lungs and joints of patients with rheumatoid arthritis: identification and validation* / A. J. Ytterberg [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74, iss. 9. – P. 1772–1777.

9. *Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung* / N. Macintyre [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, iss. 4. – P. 720–735.

10. *Standardized lung function testing. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests. European Community for Coal and Steel* / P. H. Quanjer [et al.] // *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* – 1983. – Vol. 19, iss. 5. – P. 1–95.

Поступила 05.10.2020 г.