

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 616.72-002.77-07-08-06:616.24-001(043.5)

ФЕДОРОВИЧ
Светлана Евгеньевна

**СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЁГКИХ
ПРИ СПОНДИЛОАРТРИТАХ И РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Минск 2023

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Сорока Николай Фёдорович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор 2-й кафедры внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Бова Александр Андреевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры военно-полевой терапии военно-медицинского института в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Давидовская Елена Игнатьевна, кандидат медицинских наук, руководитель отдела пульмонологии и хирургических методов лечения болезней органов дыхания государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 7 декабря 2023 года в 11.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.09 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; телефон 302 16 21, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан ____ ноября 2023 года.

Учёный секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



Т. В. Статкевич

ВВЕДЕНИЕ

Системность воспалительного процесса при спондилоартритах и ревматоидном артрите предполагает патологию других органов и систем, в том числе патологию дыхательной системы, что в основном и определяет течение и прогноз заболевания, дальнейшую судьбу пациента. Достигнутые в последние годы успехи в лечении суставных проявлений ревматических болезней выводят на первый план ограничение трудоспособности у данных пациентов, связанное именно с патологией системы органов дыхания.

До настоящего времени сохраняется ряд вопросов, касающихся проблемы поражений дыхательной системы у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом. Отсутствует определённая частота поражений лёгких при спондилоартритах и ревматоидном артрите. Приводимые в литературе данные составляют 2,0–80,0% пациентов [Corcoran J.P. et al., 2014; Maghraoui A.E., 2011]. Недостаточно конкретных суждений о роли лёгочных инфекций и определении реальной клинической значимости различных вариантов поражений лёгких у пациентов с ревматоидным артритом и спондилоартритами. Разнородность изменений дыхательной системы предполагает наличие дополнительных факторов, повышающих вероятность развития поражений лёгких у данных пациентов. Мало изучено влияние поражений лёгких на функциональный статус и качество жизни пациентов. И, наконец, большое практическое значение имеет проблема лекарственного поражения лёгких и применения базисных противовоспалительных лекарственных средств при патологии дыхательной системы у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Исследование выполнено на 2-й кафедре внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» в рамках научной темы «Поражения лёгких при спондилоартритах и ревматоидном артритом: частота встречаемости, ранняя диагностика, варианты клинических проявлений» (№ госрегистрации 20170423, срок выполнения 2017–2018 гг.).

Цель исследования – установить клинические, иммунологические особенности структурных и функциональных изменений лёгких и определить факторы, повышающие вероятность их развития у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом.

Задачи исследования:

1) Установить частоту структурных и функциональных изменений лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом.

2) Определить характер клинических проявлений изменений лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом при помощи функциональных тестов и инструментальных методов диагностики.

3) Проанализировать роль лёгочных инфекций и применяемых лекарственных средств в развитии патологии лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом.

4) Оценить влияние структурных и функциональных изменений лёгких на качество жизни пациентов с ревматоидным артритом и спондилоартритами.

5) Выявить клинические, иммунологические, инструментальные признаки, характеризующие тяжёлые поражения лёгких, и определить факторы, повышающие вероятность их развития у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом.

Объект исследования – пациенты со спондилоартритами и ревматоидным артритом.

Предмет исследования – патология дыхательной системы при спондилоартритах и ревматоидном артрите.

Научная новизна

Впервые при сравнительном анализе характера изменений лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом обнаружено, что структурные изменения лёгких, в том числе тяжёлые распространённые поражения лёгких, чаще встречаются у мужчин с ревматоидным артритом в сравнении с мужчинами со спондилоартритами. У пациентов с ревматоидным артритом установлена взаимосвязь функционального состояния лёгких с уровнем специфических аутоантител в крови, а именно, высокий уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду в крови обратно коррелирует с величиной диффузионной способности лёгких. У пациентов со спондилоартритами величина диффузионной способности лёгких снижена при наличии в организме аутоиммунного заболевания щитовидной железы – аутоиммунного тиреоидита.

Предложен метод прогнозирования вероятности развития тяжёлых поражений лёгких, сопровождающихся снижением диффузионной способности лёгких, у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом. Установлено, что наличие у пациента аутоиммунного тиреоидита повышает вероятность развития тяжёлого поражения лёгких, а присутствие в крови иммуноглобулина М к инфекции *Chlamydia pneumoniae* не повышает вероятность развития тяжёлого поражения лёгких. Инфекция *Chlamydia pneumoniae* чаще обнаруживается у пациентов с серонегативным вариантом ревматоидного артрита и у пациентов с более низкими значениями антител к циклическому цитруллинированному пептиду.

Присутствие структурных и функциональных изменений в лёгких значительно влияет на качество жизни пациентов. Применение пациентами метотрексата, в том числе при наличии тяжёлых поражений лёгких, не ухудшает функциональное состояние лёгких по величинам ЖЕЛ, ФЖЕЛ.

Положения, выносимые на защиту:

1) Структурные изменения лёгких часто встречаются у пациентов со спондилоартритами (77,5% пациентов) и ревматоидным артритом (90,0% пациентов). Среди всех структурных изменений лёгких тяжёлые поражения выявлены у 48,4% пациентов со спондилоартритами и 70,0% пациентов с ревматоидным артритом, сопровождаются функциональными и иммунологическими нарушениями. Наличие структурных изменений лёгких существенно влияет на качество жизни пациентов. Качество жизни ухудшается также при снижении диффузионной способности лёгких.

2) Уровень специфических аутоиммунных антител при ревматоидном артрите взаимосвязан с состоянием лёгких: при высоком уровне антител к циклическому цитруллинированному пептиду величина диффузионной способности лёгких снижается. Присутствие в крови антител класса IgM к инфекции *Chlamydia pneumoniae* чаще обнаружено при серонегативном варианте ревматоидного артрита.

3) Существует возможность прогнозирования вероятности развития тяжёлых поражений лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом. Вероятность развития данных поражений лёгких у пациентов повышается при одновременном наличии аутоиммунного заболевания щитовидной железы и не повышается при обнаружении в сыворотке крови пациента антител класса IgM к инфекции *Chlamydia pneumoniae*.

4) Применение метотрексата в адекватной дозе пациентами со спондилоартритами и ревматоидным артритом не ухудшает функцию внешнего дыхания по величинам ЖЕЛ, ФЖЕЛ, в том числе при наличии тяжёлых поражений лёгких.

Личный вклад соискателя

Формулирование цели, задач исследования, основных положений, выносимых на защиту, практических рекомендаций, разработка программы исследования и инструкции по применению осуществлялись диссертантом совместно с научным руководителем. Соискателем лично проводился отбор пациентов для участия в исследовании, изучение медицинской документации пациентов, составление плана обследования, исследование функции внешнего дыхания и диффузионной способности лёгких на бодиплетизмографе с модулем для диффузионного теста, лечение пациентов и контроль за их состоянием в динамике. Также личный вклад диссертанта заключался в подготовке и оформлении требуемой документации по теме диссертации,

составлении базы данных, статистической обработке и анализе полученных результатов, написании и оформлении всех разделов диссертационной работы и публикаций, подготовке выступлений и презентаций. Соавторы публикаций принимали участие в составлении и реализации плана обследования пациентов, верификации диагноза, коррекции лечения, а также редактировании статей, презентаций, обсуждении результатов исследования, формулировании выводов и положений.

Диссертантом в соавторстве опубликовано 5 статей в журналах [1–А; 4–А; 7–А; 8–А; 9–А], вклад соискателя – 70,0%, и 2 публикации в сборниках материалов съездов, конференций [13–А; 16–А], вклад соискателя – 80,0%. Автором подготовлены лично 4 статьи в журналах [2–А; 3–А; 5–А; 6–А], 3 статьи в сборниках научных трудов [10–А; 11–А; 12–А], 5 публикаций в сборниках материалов съездов, конференций [14–А; 15–А; 17–А; 18–А; 19–А] и 6 тезисов докладов [20–А; 21–А; 22–А; 23–А; 24–А; 25–А], вклад соискателя – 100,0%.

Частота, варианты клинических проявлений изменений лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом изложены в статьях [1–А; 4–А; 6–А; 11–А], материалах съездов и конференций [14–А; 16–А; 18–А], тезисах докладов [22–А; 23–А; 25–А]. Особенности функции внешнего дыхания у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом, их связь с иммунными нарушениями при ревматоидном артрите представлены в статьях [2–А; 3–А; 4–А; 10–А], материалах съездов и конференций [13–А; 14–А; 15–А], тезисах докладов [21–А; 24–А]. Характеристика тяжёлых поражений лёгких, их клиническая значимость, факторы, повышающие вероятность развития тяжёлых поражений лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом, описаны в статьях [5–А; 9–А], материалах съездов и конференций [17–А], тезисах докладов [20–А; 23–А]. Роль лёгочных инфекций *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* при поражении лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом отражена в статьях [2–А; 5–А; 12–А]. Влияние лекарственных средств на состояние дыхательной системы пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом, в том числе при тяжёлых поражениях лёгких, изложено в статьях [6–А; 9–А], тезисах докладов [25–А]. Результаты оценки качества жизни, его особенности при тяжёлых поражениях лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом отражены в статьях [7–А; 8–А], материалах съездов и конференций [19–А].

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов

Основные результаты диссертации были доложены на ежегодных научных сессиях УО «Белорусский государственный медицинский

университет» на секции «Внутренние болезни № 2» (Минск, 2016–2022 гг.); клинических конференциях УЗ «9-я городская клиническая больница» (с 01.08.2018 г. – ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии») (Минск, 2016, 2019 гг.); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2022 г.); Евразийском конгрессе внутренней медицины (Москва, 2022 г.).

Награждена дипломом I степени за I место в конкурсе постерных докладов на Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2022 г.).

По результатам диссертационного исследования подготовлена инструкция по применению «Метод прогнозирования вероятности развития тяжёлых поражений лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом», утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь, регистрационный № 082-0621 от 22.07.2021 г. Результаты диссертационного исследования используются в лечебно-диагностической работе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», УЗ «Минский клинический консультативно-диагностический центр», в учебно-образовательном процессе УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Опубликованность результатов диссертации

Основные результаты диссертационной работы представлены в 25 публикациях, из них 11 статей – в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых ВАК для опубликования результатов диссертационных исследований (6,02 авторских листов), в том числе 6 статей единолично (2,8 авторских листа), 1 статья в сборнике научных трудов, 7 публикаций в сборниках материалов съездов и конференций и 6 тезисов докладов, из них 5 – в Российской Федерации, 1 – в Таджикистане.

Структура и объём диссертации

Диссертационное исследование состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы материала и методов исследования, 5 глав оригинальных исследований, заключения, списка использованных источников и приложений. Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста. Содержит 81 таблицу, 18 рисунков. Приведено 4 клинических примера. Список использованных источников включает 37 русскоязычных, 159 англоязычных источников и 25 собственных публикаций соискателя.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Результаты диссертационного исследования содержат новую и актуальную информацию, позволяющую улучшить качество диагностики, лечения и медицинской профилактики поражений лёгких у пациентов со спондилоартритами (SpA) и ревматоидным артритом (РА).

За период с 2015 по 2019 гг. на базе УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска (с 01.08.2018 г. – ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии») и УЗ «Минский клинический консультативно-диагностический центр» был проведён опрос и осмотр, изучена медицинская документация 1567 пациентов с болью в спине и (или) суставах. Из них для участия в исследовании были отобраны 172 пациента согласно критериям включения. Участники группы сравнения были отобраны из числа практически здоровых лиц.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) Возраст пациента 18 лет и более;
- 2) Наличие SpA или РА;
- 3) Отсутствие клинически значимой патологии других органов и систем органов, которая может приводить к поражению лёгких;
- 4) Подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- 1) Наличие туберкулёза лёгких;
- 2) Наличие онкологического заболевания любой локализации;
- 3) Отказ пациента от участия в исследовании.

Диагноз SpA устанавливали с использованием классификационных критериев ASAS 2009 и 2011 гг. при наличии преимущественно аксиального или преимущественно периферического SpA соответственно. Для верификации диагноза анкилозирующего спондилита использовали модифицированные клиническо-рентгенологические Нью-Йоркские критерии 1984 г. Диагноз РА устанавливали с использованием классификационных критериев ACR/EULAR 2010 г. Клиническая часть исследования была завершена до начала пандемии COVID-19. Распределение пациентов, включённых в исследование, в зависимости от основного заболевания, представлено на рисунке 1.



Рисунок 1 – Распределение пациентов по основному заболеванию

Группу пациентов со СпА составили 45 пациентов с анкилозирующим спондилитом (54,9%), 21 пациент с псориатическим СпА (25,6%) и 16 пациентов с реактивным СпА (19,5%). Соотношение мужчин и женщин в группе СпА составило 2:1, медиана возраста была 43,0 (33,0-53,0) лет, длительность болезни – 10,0 (5,0-16,0) лет. В группе РА соотношение мужчин и женщин составило 1:1,3, медиана возраста была 51,5 (40,0-59,0) лет, длительность болезни – 6,0 (2,0-13,0) лет. В группе сравнения соотношение мужчин и женщин было 1:1,2, медиана возраста составила 44,0 (34,0-56,0) лет.

Клиническое обследование пациентов включало сбор жалоб со стороны органов дыхания и костно-суставной системы, уточнение характера перенесённых и сопутствующих заболеваний, статуса курения, характера принимаемых базисных противовоспалительных лекарственных средств (БПВЛС). Проводили осмотр по органам и системам органов, у пациентов со СпА выполняли тесты на подвижность позвоночника. У пациентов с РА активность болезни определяли путём расчёта индекса DAS28_{СОЭ}, стадию болезни оценивали по рентгенологическим критериям Штейнброкера. У пациентов со СпА активность болезни определяли путём расчёта индекса BASDAI, стадию болезни – согласно рентгенологическим критериям Келлгрена.

Лабораторные методы исследования включали общий анализ крови, определение СОЭ по методу Вестергрена, биохимический анализ крови с определением общего белка, мочевины, креатинина, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, ферритина, С-реактивного белка, α 1-антитрипсина, а также ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) у пациентов с РА. В сыворотке крови определяли антитела классов IgM и IgG к лёгочным инфекциям *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* методом иммуноферментного анализа. Определение IgM и IgG к *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* выполнили 162 пациентам со СпА и РА из 172 (94,2%), определение IgM и IgG к *Legionella pneumophila* – 150 пациентам из 172 (87,2%).

Визуализацию органов дыхания у пациентов со СпА и РА проводили с помощью мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) с толщиной среза 1,0-2,5 мм. Анализировали наличие, распространённость, характер патологических изменений дыхательной системы пациентов. МСКТ ОГК выполнили 169 пациентам из 172 (98,3%).

Функцию внешнего дыхания (ФВД) у пациентов со СпА и РА исследовали при проведении спирометрии и бодиплетизмографии с диффузионным тестом методом одиночного вдоха с использованием окиси углерода. Определяли показатели лёгочной вентиляции – жизненную ёмкость лёгких (ЖЕЛ), форсированную жизненную ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), объём

форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и показатель лёгочного газообмена – диффузионную способность лёгких (ДСЛ). Для интерпретации полученных результатов использовали рекомендации Европейской рабочей группы по стандартизации функциональных лёгочных тестов. Определение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1 выполнили 165 пациентам из 172 (95,9%), определение ДСЛ – 114 пациентам из 172 (66,3%).

Оценку качества жизни проводили с использованием валидизированных опросников: общего опросника оценки качества жизни SF-36 (36-Item Short Form Health Status Survey) и специального опросника оценки респираторного качества жизни SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire). Опросник SF-36 заполнили 135 пациентов со СпА и РА из 172 (78,5%), опросник SGRQ – 130 пациентов из 172 (75,6%).

Участникам группы сравнения проводили определение в сыворотке крови антител классов IgM и IgG к лёгочным инфекциям *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* методом иммуноферментного анализа (выполнили 100,0% участников группы сравнения) и оценку качества жизни с использованием опросников SF-36 и SGRQ (выполнили 100,0% участников группы сравнения).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Microsoft® Office Excel 2016, SPSS, AtteStat и STATISTICA 10,0 (лицензионный номер ВХХR207F383402FA-V). Вид распределения количественных признаков определяли по методу Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении количественных признаков ($M \pm m$) сравнение двух независимых групп выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. При распределении количественных признаков, отличном от нормального ($Me (25\%-75\%)$), сравнение двух независимых групп проводили путём расчёта U-критерия Манна–Уитни, трёх и более независимых групп, а также для оценки влияния фактора на количественный признак применяли метод Краскела–Уоллиса (H) с вычислением z-значений для множественных сравнений. Качественные признаки описывали абсолютными (n) и (или) относительными частотами (%). При сравнении двух и более независимых групп по частотам качественных бинарных признаков, а также для оценки влияния фактора на качественный признак применяли построение и анализ таблиц сопряжённости с расчётом критерия χ^2 Пирсона, критерия χ^2 с поправкой Йетса (χ^2_Y), точного критерия Фишера (F). Наличие взаимосвязи между количественными признаками определяли при проведении корреляционного анализа по методу Спирмена (ρ). Для количественной оценки связи между определённым исходом и фактором рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал ($\pm 95\%$ ДИ). Прогнозирование вероятности развития определённого исхода при наличии нескольких

независимых факторов выполняли путём проведения логистического регрессионного анализа и построения модели логистической регрессии в виде уравнения $p = e^z : (1+e^z)$. Для определения оптимального диагностического порога, чувствительности, специфичности модели использовали ROC-анализ с построением ROC-кривой и определением AUC (Area Under Curve). Полученные различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Структурные и функциональные изменения лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом

По результатам исследования при проведении МСКТ ОГК частота поражений лёгких в виде структурных изменений у пациентов со СпА составила 77,5%, а у пациентов с РА – 90,0%. Жалобы со стороны органов дыхания (кашель, одышка) при поражениях лёгких присутствовали у 48,4% пациентов со СпА и 63,8% пациентов с РА. Бессимптомное течение поражений лёгких наблюдалось у 36,2% пациентов с РА и 51,6% пациентов со СпА.

У пациентов со СпА и РА были обнаружены поражения бронхиального дерева в виде утолщения стенок бронхов и бронхоэктазов, поражения паренхимы лёгких в виде эмфиземы лёгких, паренхиматозных тяжей, участков «матового стекла», узелков, поражения плевры в виде плевропульмональных тяжей, плевральных наложений, утолщений плевры. При этом у мужчин с РА поражения лёгких были обнаружены значимо чаще, чем у мужчин со СпА (92,3% к 75,5%; $F=4,43$; $p=0,031$). У женщин со СпА и РА поражения лёгких встречались со сравнимой частотой (81,5% к 88,0%; $\chi^2=0,61$; $p=0,435$).

У мужчин с РА в сравнении с мужчинами со СпА чаще были обнаружены паренхиматозные тяжи (43,6% к 17,0%; $\chi^2=7,85$; $p=0,005$), участки «матового стекла» (20,5% к 5,7%; $F=4,71$; $p=0,033$), утолщения стенок бронхов (30,8% к 7,5%; $F=8,43$; $p=0,004$), бронхоэктазы (12,8% к 0; $F=7,19$; $p=0,012$). У женщин с РА значимо чаще встречались узелки в лёгких (20,0% к 3,7%; $F=3,80$; $p=0,047$) и утолщения стенок бронхов (24,0% к 0; $F=7,68$; $p=0,003$). Только у пациентов с РА были обнаружены поражения интерстиция в виде обычной или неспецифической интерстициальной пневмонии (ОИП или НСИП), полости распада в лёгких.

Функциональные изменения лёгких в виде нарушений лёгочной вентиляции обнаружены у 51,2% пациентов с РА и 58,2% пациентов со СпА. Рестриктивные нарушения вентиляции присутствовали у 38,4% пациентов с РА и 54,4% пациентов со СпА, обструктивные нарушения вентиляции – у 9,3% пациентов с РА и 2,5% пациентов со СпА. Самым частым вариантом нарушения ФВД у пациентов с РА явилось снижение показателя лёгочного газообмена ДСЛ. По нашим данным, снижение ДСЛ обнаружено у 50,0% пациентов со СпА и 55,2% пациентов с РА.

Специфические аутоантитела и поражения лёгких у пациентов с ревматоидным артритом. Аутоиммунный тиреоидит и состояние лёгких у пациентов со спондилоартритами

Величина ДСЛ отражает толщину межальвеолярного пространства и рассматривается как предиктор поражений лёгких при РА [Assayag D., 2014]. В нашем исследовании была установлена взаимосвязь между иммунными нарушениями при РА и СПА и состоянием лёгких. У пациентов с РА и низкой ДСЛ (менее 81% от должной величины) в сравнении с пациентами с РА и нормальными значениями ДСЛ был обнаружен значимо более высокий уровень АЦЦП ($n=32/23$): 200,0 (37,9-200,1) к 51,7 (8,0-146,1); $U=191,0$; $p=0,003$. Обнаружена обратная средней силы корреляция между величиной ДСЛ и АЦЦП: $\rho=-0,32$; $p=0,019$. Данная взаимосвязь может быть обусловлена высокой иммунологической активностью клеток лёгочного интерстиция при РА.

У пациентов со СПА снижение ДСЛ было обнаружено при наличии аутоиммунного тиреоидита ($n=8/44$): 74,0 (64,8-76,3) у пациентов со СПА и аутоиммунным тиреоидитом к 82,5 (72,4-90,2) у пациентов со СПА без данного заболевания щитовидной железы; $U=87,0$; $p=0,025$. Уровень гормонов щитовидной железы у пациентов с тиреоидитом находился в пределах нормы. Снижение ДСЛ при аутоиммунном тиреоидите может свидетельствовать о взаимном влиянии нескольких аутоиммунных заболеваний либо о генерализованном аутоиммунном процессе, протекающим с вовлечением паренхимы лёгких.

Роль инфекции *Chlamydia pneumoniae* при патологии лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом

Присутствие у пациентов со СПА и РА в крови антител класса IgM к *Chlamydia pneumoniae* не оказывало отрицательного воздействия на лёгочный газообмен, из числа пациентов с положительными IgM к *Chlamydia pneumoniae* ($n=11$) у 9 пациентов величина ДСЛ оставалась в пределах нормы: ОШ=0,18 ($\pm 95\%$ ДИ 0,05-0,63); $F=5,52$; $p=0,020$.

При оценке иммунологической активности РА было обнаружено, что уровень АЦЦП оказался ниже у пациентов с РА и положительными IgM к *Chlamydia pneumoniae* в сравнении с пациентами с РА и отрицательными IgM к *Chlamydia pneumoniae* ($n=8/76$): 8,7 (1,8-150,0) к 131,8 (20,5-200,0); $U=171,5$; $p=0,044$. У пациентов с РА антитела IgM к *Chlamydia pneumoniae* значимо чаще обнаруживались при серонегативном варианте РА ($n=10/77$; 30,0% к 6,5%; ОШ=6,17 ($\pm 95\%$ ДИ 1,97-19,30); $F=5,86$; $p=0,046$) и значимо реже при серопозитивном варианте РА – одновременном наличии у пациентов ревматоидного фактора и АЦЦП ($n=62/25$; 3,2% к 24,0%; ОШ=0,11 ($\pm 95\%$ ДИ 0,03-0,35); $F=9,21$; $p=0,006$).

Тяжёлые поражения лёгких и прогнозирование вероятности их развития у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом

В нашем исследовании структурные изменения лёгких, сопровождающиеся снижением ДСЛ менее 81% от должной величины по результатам диффузионного теста, были отнесены к тяжёлым поражениям лёгких. Эту группу (n=86) составили пациенты со СпА и РА, у которых по данным МСКТ ОГК были обнаружены:

- эмфизема лёгких;
- паренхиматозные тяжи;
- участки «матового стекла»;
- полости распада в лёгких;
- поражения интерстиция в виде ОИП или НСИП;
- распространённые бронхоэктазы.

Среди всех поражений лёгких тяжёлые поражения лёгких встречались у 48,4% пациентов со СпА и 70,0% пациентов с РА. У пациентов с РА тяжёлые поражения лёгких являлись преобладающими, они были обнаружены значимо чаще в сравнении с нетяжёлыми поражениями лёгких, а также в сравнении с отсутствием у пациентов с РА каких-либо поражений лёгких: 63,0% к 27,0%; $\chi^2=8,97$; $p=0,003$; 63,0% к 10,0%; $\chi^2=25,86$; $p<0,001$.

Тяжёлые поражения лёгких значимо чаще были обнаружены у мужчин с РА, чем у мужчин со СпА: 64,1% к 26,4%; $\chi^2=13,07$; $p<0,001$. Тяжёлые поражения лёгких чаще присутствовали у пациентов более старшего возраста (СпА: 52,0 (43,0-58,0) к 36,5 (32,0-49,0); $U=363,0$; $p<0,001$; РА: 54,0 (45,5-60,5) к 46,0 (32,0-56,0); $U=660,0$; $p=0,025$).

Анализ клинических, лабораторных и иммунологических особенностей тяжёлых поражений лёгких показал, что тяжёлые поражения лёгких у пациентов со СпА и РА значимо чаще сопровождались одышкой ($\chi^2=8,32$; $p=0,004$), в крови повышенным уровнем ревматоидного фактора (68,9 (26,3-220,8) к 35,6 (4,9-102,9); $U=850,0$; $p=0,012$). При тяжёлых поражениях лёгких обнаружены более низкие значения ФЖЕЛ (91,0 (77,0-102,0) к 98,0 (83,0-112,0); $U=2689,5$; $p=0,027$) и ОФВ1 (88,0 (74,0-100,0) к 96,0 (79,0-105,0); $U=2747,5$; $p=0,044$). Тяжёлые поражения лёгких оказывали значимое влияние на качество жизни пациентов со СпА и РА (12,8 (6,5-20,9) при тяжёлых поражениях к 6,9 (4,2-9,8) без поражений лёгких; $H=7,21$; $p=0,027$; $z=2,42$; $p=0,046$).

Для решения задачи прогнозирования вероятности развития тяжёлых поражений лёгких был проведён логистический регрессионный анализ и создана модель логистической регрессии. В исследуемой группе пациентов (n=128) были определены независимые прогностические признаки вероятности развития тяжёлых поражений лёгких (таблица 1).

Таблица 1 – Независимые прогностические признаки вероятности развития тяжёлых поражений лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом

Признак	ОШ ($\pm 95\%$ ДИ)	Статистическая значимость различий
Хронический аутоиммунный тиреоидит	9,00 (6,82-11,87)	F=5,90; p=0,015
Признаки воспаления глотки и (или) гортани	0,08 (0,01-0,52)	F=8,69; p=0,003
Поражение плечевых суставов	2,26 (1,63-3,15)	$\chi^2=4,96$; p=0,026
Поражение голеностопных суставов	0,31 (0,16-0,63)	$\chi^2=5,32$; p=0,021
Наличие IgM к <i>Chlamydia pneumoniae</i> в сыворотке крови	0,22 (0,06-0,77)	F=4,03; p=0,045

Путём последовательной статистической обработки прогностических признаков была выбрана оптимальная логистическая модель. Уравнение логистической регрессии разработанной логистической модели выглядит следующим образом:

$$p = e^{(-4,50+1,29X1-3,33X2+2,37X3-2,36X4+0,06X5)} : (1+e^{(-4,50+1,29X1-3,33X2+2,37X3-2,36X4+0,06X5)}),$$

где p – значение показателя вероятности;

e – основание натуральных логарифмов;

X1 – наличие спондилоартрита или ревматоидного артрита;

X2 – признаки воспаления глотки и (или) гортани;

X3 – наличие хронического аутоиммунного тиреоидита;

X4 – присутствие IgM к *Chlamydia pneumoniae*;

X5 – возраст пациента (количество лет).

Предсказательность модели логистической регрессии для прогнозирования вероятности развития тяжёлых поражений лёгких у пациентов со СпА и РА составила 81,0%, для прогнозирования вероятности того, что тяжёлые поражения лёгких у пациентов со СпА и РА не разовьются, составила 80,4%. Общая предсказательность модели составила 80,7%. Одним из факторов, повышающих вероятность развития тяжёлых поражений лёгких у пациентов со СпА и РА, послужило одновременное наличие у пациентов аутоиммунного тиреоидита. Присутствие у пациентов IgM к *Chlamydia pneumoniae* не повышало вероятность развития тяжёлых поражений лёгких (таблица 1).

Для нахождения оптимального диагностического порога показателя вероятности развития тяжёлых поражений лёгких, чувствительности и специфичности модели проводили ROC-анализ с построением ROC-кривой. При пороговом значении показателя вероятности развития тяжёлых поражений лёгких равном или больше 0,47, AUC=0,81 \pm 0,05; p<0,001 чувствительность модели составила 83,9%, специфичность – 70,0%.

Проверка работоспособности логистической модели прогнозирования вероятности развития тяжёлых поражений лёгких, проведённая на независимой экзаменационной группе пациентов (n=32), показала, что

модель работоспособна. Предсказательность модели для прогнозирования высокой вероятности развития тяжёлых поражений лёгких у пациентов со СпА и РА по результатам проверки составила 81,3%, для прогнозирования вероятности того, что тяжёлые поражения лёгких у пациентов со СпА и РА не разовьются, составила 75,0%. Общая предсказательная способность модели по результатам проверки составила 78,1%.

**Базисные противовоспалительные лекарственные средства
при поражении лёгких у пациентов со спондилоартритами
и ревматоидным артритом**

При проведении сравнительного анализа групп пациентов со СпА и РА, принимающих метотрексат и не принимающих никаких БПВЛС, было установлено, что у пациентов с РА, которые принимали метотрексат (n=35), поражения лёгких были обнаружены в 77,1% случаев, в то время как у пациентов с РА, которые не принимали БПВЛС (n=17), поражения лёгких присутствовали в 100,0% случаев, со статистической значимостью (F=4,59; p=0,031). Не было выявлено различий по распространённости, вариантам поражений лёгких, включая такие потенциально возможные при назначении метотрексата поражения лёгких, как паренхиматозные тяжи, между группами пациентов со СпА и РА, которые принимали метотрексат и не принимали БПВЛС (СпА: 20,0% к 17,6%; F=0,03; p=0,608; РА: 37,1% к 52,9%; $\chi^2=1,17$; p=0,279). У пациентов с РА частота поражения интерстиция в виде ОИП или НСИП в обеих группах также была сравнима (2,9% к 17,6%; F=3,52; p=0,097).

При анализе ФВД у пациентов со СпА и РА в группах пациентов, принимающих метотрексат и не принимающих БПВЛС, было отмечено, что приём метотрексата не приводил к ухудшению ФВД. Значения ЖЕЛ и ФЖЕЛ были выше у пациентов при приёме метотрексата. При СпА значения ЖЕЛ составили 98,0 (85,0-102,0) к 75,0 (68,0-86,0); U=72,5; p=0,040. При РА значения ЖЕЛ составили 100,5 (92,0-112,0) к 86,5 (58,0-94,5); U=121,0; p=0,002; значения ФЖЕЛ – 102,0 (90,0-114,0) к 84,5 (70,5-101,5); U=130,5; p=0,003.

Анализ групп пациентов со СпА и РА, принимающих метотрексат и не принимающих БПВЛС, продемонстрировал отсутствие отрицательного влияния метотрексата на ФВД даже при наличии у пациентов тяжёлых поражений лёгких. Обнаружены более высокие значения ЖЕЛ и ФЖЕЛ у пациентов со СпА и РА с тяжёлыми поражениями лёгких, принимающих метотрексат, в сравнении с пациентами со СпА и РА с такими же поражениями лёгких, не принимающими БПВЛС (ЖЕЛ: 95,0 (86,0-109,0) к 80,0 (69,0-93,0); H=7,62; p=0,022; z=2,55; p=0,032. ФЖЕЛ: 101,0 (88,0-107,0) к 82,0 (70,0-100,0); H=8,42; p=0,015; z=2,59; p=0,029). Не обнаружено различий по частоте

тяжёлых поражений лёгких в группах пациентов, принимающих метотрексат и не принимающих БПВЛС: СпА: $\chi^2=2,17$; $p=0,338$; РА: $\chi^2=4,88$; $p=0,087$.

Качество жизни у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом

Наличие у пациентов со СпА и РА поражений лёгких оказывало значимое влияние на качество их жизни при сопоставлении с участниками группы сравнения: по всем компонентам опросника SGRQ (СпА: $N=10,75$; $p=0,005$; $z=3,18$; $p=0,004$; РА: $N=18,03$; $p<0,001$; $z=4,25$; $p<0,001$), а также по компонентам опросника SF-36 жизненная активность (СпА: $N=15,52$; $p<0,001$; $z=3,92$; $p<0,001$; РА: $N=17,31$; $p<0,001$; $z=4,12$; $p<0,001$), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (СпА: $N=10,22$; $p=0,006$; $z=2,89$; $p=0,012$; РА: $N=17,78$; $p<0,001$; $z=3,93$; $p<0,001$), психологическое здоровье (СпА: $N=7,61$; $p=0,022$; $z=2,72$; $p=0,020$; РА: $N=14,67$; $p<0,001$; $z=3,82$; $p<0,001$).

У пациентов со СпА и РА уровень качества жизни зависел также от функционального состояния лёгких. В первую очередь ухудшение качества жизни наблюдалось при снижении ДСЛ. Получена обратная средней силы взаимосвязь между величиной ДСЛ и качеством жизни пациентов со СпА и РА: симптомы $\rho=-0,35$; $p<0,001$; активность $\rho=-0,40$; $p<0,001$; влияние $\rho=-0,34$; $p<0,001$; итог $\rho=-0,42$; $p<0,001$.

Обнаружено значимое влияние тяжёлых поражений лёгких на качество жизни пациентов со СпА и РА в сравнении с пациентами без поражений лёгких ($n=65/21$): $N=7,21$; $p=0,027$; $z=2,42$; $p=0,046$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1) По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки частота поражений лёгких в виде структурных изменений при спондилоартритах составила 77,5%, а при ревматоидном артрите – 90,0% [4–А; 6–А; 11–А; 14–А; 16–А; 18–А; 22–А; 23–А; 25–А].

У мужчин с ревматоидным артритом в сравнении с мужчинами со спондилоартритами чаще обнаружены такие структурные изменения лёгких, как паренхиматозные тяжи (43,6% к 17,0%; $\chi^2=7,85$; $p=0,005$), поражения интерстиция в виде обычной или неспецифической интерстициальной пневмонии (12,8% к 0; $F=7,19$; $p=0,012$), участки «матового стекла» (20,5% к 5,7%; $F=4,71$; $p=0,033$), утолщения стенок бронхов (30,8% к 7,5%; $F=8,43$; $p=0,004$), бронхоэктазы (12,8% к 0; $F=7,19$; $p=0,012$). У женщин с ревматоидным артритом в сравнении с женщинами со спондилоартритами

чаще обнаружены узелки в лёгких (20,0% к 3,7%; $F=3,80$; $p=0,047$) и утолщения стенок бронхов (24,0% к 0; $F=7,68$; $p=0,003$) [1–А; 4–А; 17–А].

Преобладающим вариантом функциональных изменений лёгких при спондилоартритах явились рестриктивные нарушения вентиляции (54,4%), а при ревматоидном артрите – нарушения лёгочного газообмена в виде снижения диффузионной способности лёгких (55,2%) [2–А; 10–А; 13–А; 15–А; 21–А; 24–А].

2) Из числа всех структурных изменений лёгких частота тяжёлых поражений, вызывающих ухудшение функции внешнего дыхания, при спондилоартритах составила 48,4%, а при ревматоидном артрите – 70,0% [8–А; 9–А]. У мужчин с ревматоидным артритом в сравнении с мужчинами со спондилоартритами тяжёлые поражения лёгких обнаружены чаще: 64,1% к 26,4%; $\chi^2=13,07$; $p<0,001$. Наличие тяжёлых поражений лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом в сравнении с отсутствием таковых проявлялось одышкой (39,5% к 19,3%; $\chi^2=8,32$; $p=0,004$), наряду со снижением диффузионной способности лёгких снижением также ФЖЕЛ (91,0 (77,0-102,0) к 98,0 (83,0-112,0); $U=2689,5$; $p=0,027$) и ОФВ1 (88,0 (74,0-100,0) к 96,0 (79,0-105,0); $U=2747,5$; $p=0,044$), ухудшением качества жизни (12,8 (6,5-20,9) к 7,1 (4,5-13,5); $U=1544,0$; $p=0,012$), в крови повышенным уровнем ревматоидного фактора (68,9 (26,3-220,8) к 35,6 (4,9-102,9); $U=850,0$; $p=0,012$) [8–А; 9–А; 20–А].

3) Уровень специфичных для ревматоидного артрита аутоантител (АЦЦП) взаимосвязан с состоянием газообменной зоны лёгких – уровень АЦЦП оказался выше у пациентов с ревматоидным артритом и низкой диффузионной способностью лёгких в сравнении с пациентами с ревматоидным артритом и нормальными значениями диффузионной способности лёгких ($n=32/23$): 200,0 (37,9-200,1) к 51,7 (8,0-146,1); $U=191,0$; $p=0,003$ [2–А]. Величина диффузионной способности лёгких значимо ниже у пациентов со спондилоартритами при одновременном наличии аутоиммунного тиреоидита в сравнении с пациентами со спондилоартритами без аутоиммунного тиреоидита ($n=8/44$): 74,0 (64,8-76,3) к 82,5 (72,4-90,2); $U=87,0$; $p=0,025$ [3–А].

4) У пациентов с ревматоидным артритом антитела IgM к *Chlamydia pneumoniae* значимо чаще обнаруживались при серонегативном варианте ревматоидного артрита ($n=10/77$; 30,0% к 6,5%; ОШ=6,17 ($\pm 95\%$ ДИ 1,97-19,30); $F=5,86$; $p=0,046$) и значимо реже при серопозитивном варианте ревматоидного артрита – одновременном наличии у пациентов ревматоидного фактора и АЦЦП ($n=62/25$; 3,2% к 24,0%; ОШ=0,11 ($\pm 95\%$ ДИ 0,03-0,35); $F=9,21$; $p=0,006$) [12–А].

5) Для прогнозирования вероятности развития тяжёлых поражений лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом была

создана логистическая модель. Общая предсказательная способность модели составила 80,7%. При пороговом значении показателя вероятности равном или более 0,47, $AUC=0,81\pm 0,05$; $p<0,001$ чувствительность модели составила 83,9%, специфичность 70,0%. Одним из признаков, повышающих вероятность развития тяжёлых поражений лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом, послужило наличие у пациента аутоиммунного тиреоидита: ОШ=9,00 ($\pm 95\%$ ДИ 6,82-11,87); $F=5,90$; $p=0,015$. Обнаружение IgM к *Chlamydia pneumoniae* в сыворотке крови пациента не повышает вероятность развития тяжёлых поражений лёгких: ОШ=0,22 ($\pm 95\%$ ДИ 0,06-0,77); $F=4,03$; $p=0,045$ [5–А; 26–А].

б) Применение метотрексата пациентами со спондилоартритами и ревматоидным артритом не оказывает неблагоприятного воздействия на функцию внешнего дыхания: у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом, принимающих метотрексат, в сравнении с пациентами, не принимающими базисные противовоспалительные лекарственные средства, обнаружены значимо более высокие показатели ЖЕЛ (СпА: 98,0 (85,0-102,0) к 75,0 (68,0-86,0); $U=72,5$; $p=0,040$, РА: 100,5 (92,0-112,0) к 86,5 (58,0-94,5); $U=121,0$; $p=0,002$) и ФЖЕЛ (РА: 102,0 (90,0-114,0) к 84,5 (70,5-101,5); $U=130,5$; $p=0,003$). И у пациентов с тяжёлыми поражениями лёгких, принимающих метотрексат, в сравнении с пациентами с тяжёлыми поражениями лёгких, не принимающими базисные противовоспалительные лекарственные средства, также были отмечены более высокие значения ЖЕЛ (95,0 (86,0-109,0) к 80,0 (69,0-93,0); $H=7,62$; $p=0,022$; $z=2,55$; $p=0,032$) и ФЖЕЛ (101,0 (88,0-107,0) к 82,0 (70,0-100,0); $H=8,42$; $p=0,015$; $z=2,59$; $p=0,029$) [6–А; 9–А; 25–А].

7) Наличие структурных изменений в лёгких значимо ухудшает качество жизни пациентов со спондилоартритами ($H=10,75$; $p=0,005$; $z=3,18$; $p=0,004$) и ревматоидным артритом ($H=18,03$; $p<0,001$; $z=4,25$; $p<0,001$). Также качество жизни пациентов ухудшается при низких значениях диффузионной способности лёгких (СпА: 13,2 (8,7-24,1) к 5,7 (1,9-9,8); $U=123,0$; $p=0,005$; РА: 17,5 (8,2-34,5) к 7,1 (3,4-14,3); $U=151,0$; $p=0,005$). Величина диффузионной способности лёгких обратно коррелирует со значениями показателей качества жизни: симптомы $\rho=-0,35$; $p<0,001$; активность $\rho=-0,40$; $p<0,001$; влияние $\rho=-0,34$; $p<0,001$; итог $\rho=-0,42$; $p<0,001$ [7–А; 19–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1) Принимая во внимание высокую частоту структурных изменений в лёгких (90,0% при РА и 77,5% при СпА), при наличии респираторных жалоб у пациентов с ревматоидным артритом и спондилоартритами показано

выполнение компьютерной томографии органов грудной клетки для своевременной диагностики лёгочной патологии [4–А; 9–А; 14–А].

2) С целью медицинской профилактики развития тяжёлых поражений лёгких, влияющих на функцию внешнего дыхания, ухудшающих качество жизни и отягощающих основное заболевание, рекомендуется использовать метод прогнозирования вероятности развития тяжёлых поражений лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом и рассчитывать значение показателя вероятности. Онлайн-расчёт показателя вероятности развития тяжёлых поражений лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом доступен по ссылке: https://docs.google.com/spreadsheets/d/1qhfdH2-rVbCxH2x_Wguu14B6xtkILZAuJQ3iK-3mFro/edit?usp=sharing.

При полученном показателе вероятности 0,47 и больше следует считать, что у пациента со спондилоартритом или ревматоидным артритом имеется высокая вероятность развития тяжёлого поражения лёгких. При установлении высокой вероятности развития тяжёлого поражения лёгких рекомендуется проведение более агрессивной терапии [5–А; 26–А].

3) Учитывая отсутствие ухудшения функционального состояния лёгких по величинам ЖЕЛ у пациентов со спондилоартритами, ЖЕЛ и ФЖЕЛ у пациентов с ревматоидным артритом при приёме метотрексата, данное лекарственное средство может использоваться в качестве базисной терапии при РА и СпА с поражением лёгких [6–А; 9–А; 25–А].

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах

1–А. Сорока, Н. Ф. Поражения лёгких у пациентов с ревматоидным артритом (обзор) / Н. Ф. Сорока, С. Е. Федорович, О. А. Юдина // *Здравоохранение*. – 2018. – № 5. – С. 31–39.

2–А. Федорович, С. Е. Диффузионная способность лёгких у пациентов с ревматоидным артритом / С. Е. Федорович // *Медицинский журнал*. – 2021. – № 1 (75). – С. 99–103.

3–А. Федорович, С. Е. Диффузионная способность лёгких у пациентов со спондилоартритами / С. Е. Федорович // *Военная медицина*. – 2021. – № 1 (58). – С. 49–52.

4–А. Сорока, Н. Ф. Клинико-инструментальные проявления поражений лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом / Н. Ф. Сорока, С. Е. Федорович // *Здравоохранение*. – 2021. – № 10. – С. 43–49.

5–А. Федорович, С. Е. Тяжёлые поражения лёгких и прогнозирование риска их развития у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом / С. Е. Федорович // *Военная медицина*. – 2021. – № 4 (61). – С. 39–45.

6–А. Федорович, С. Е. Базисные противовоспалительные лекарственные средства и их воздействие на дыхательную систему у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом / С. Е. Федорович // *Военная медицина*. – 2022. – № 2 (63). – С. 82–88.

7–А. Федорович, С. Е. Функция внешнего дыхания и качество жизни у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом / С. Е. Федорович, О. Л. Гайдук // *Медицинские новости*. – 2022. – № 5 (332). – С. 70–73.

8–А. Сорока, Н. Ф. Качество жизни при поражениях лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом / Н. Ф. Сорока, С. Е. Федорович, И. И. Буторина // *Здравоохранение*. – 2022. – № 6. – С. 64–68.

9–А. Федорович, С. Е. Пациенты с тяжёлыми поражениями лёгких на фоне спондилоартрита или ревматоидного артрита: функция внешнего дыхания, влияние базисных противовоспалительных лекарственных средств / С. Е. Федорович, Т. И. Микульчик, Н. Ф. Сорока // *Медицинский журнал*. – 2022. – № 3 (81). – С. 118–124.

Статьи в сборниках научных трудов

10–А. Федорович, С. Е. Структура общей ёмкости лёгких у пациентов со спондилоартритами / С. Е. Федорович // *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной*. – Минск, 2016. – Вып. 6. – С. 204–207.

11–А. Федорович, С. Е. Функциональное состояние позвоночника, активность и стадия болезни у пациентов со спондилоартритами и поражением лёгких / С. Е. Федорович // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. – Минск, 2019. – Вып. 9. – С. 172–176.

12–А. Федорович, С. Е. Роль инфекций *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* при поражении лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом / С. Е. Федорович // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. ежегод. сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2021. – Вып. 11. – С. 252–258.

Материалы съездов, конференций

13–А. Федорович, С. Е. Изменение лёгочных объёмов и ёмкостей у пациентов со спондилоартритами / С. Е. Федорович, О. П. Сирош // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2016. – Прил. 1 [Материалы III Евразийского конгресса ревматологов, Минск, 26–27 мая 2016 г.] – С. 349–351.

14–А. Федорович, С. Е. Клинические и функциональные особенности поражения лёгких у пациентов с ревматоидным артритом [Электронный ресурс] / С. Е. Федорович // Роль и место инновационных технологий в современной медицине : материалы 66-й год. науч.-практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, в рамках которой проходят Симп. дет. хирургов «Хирургия пороков развития у детей» и Веб-симп. по норм. физиологии, посвящ. «Году развития туризма и народных ремесел», Душанбе, 23 нояб. 2018 г. / М-во здравоохранения и соц. защиты населения Респ. Таджикистан, Тадж. гос. мед. ун-т им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2018. – Т. 1. – С. 588–589. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

15–А. Федорович, С. Е. Функциональное состояние органов дыхания у пациентов со спондилоартритами [Электронный ресурс] / С. Е. Федорович // Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению коморбидной патологии : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 29–30 нояб. 2018 г. / Гом. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков (гл. ред.) [и др.]. – Гомель, 2018. – С. 492–494. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

16–А. Федорович, С. Е. Особенности поражения лёгких при ревматоидном артрите [Электронный ресурс] / С. Е. Федорович, В. К. Кошелев // Актуальные вопросы внутренних болезней : сб. науч. тр. науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию 2-й каф. внутр. болезней, Минск, 6 дек.

2018 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. Н. Ф. Сороки, Е. Л. Трисветовой. – Минск, 2018. – С. 97–102. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

17–А. Федорович, С. Е. Интерстициальные болезни лёгких (обзор) / С. Е. Федорович // Внутренние болезни сегодня : сб. науч. тр., посвящ. 100-летию УО «Белорусский государственный медицинский университет» / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т, 2-я каф. внутр. болезней ; под общ. ред. Е. Л. Трисветовой. – Минск, 2021. – С. 155–166.

18–А. Федорович, С. Е. Клиническая и инструментальная характеристика ревматоидных узелков в лёгких у пациентов с ревматоидным артритом [Электронный ресурс] / С. Е. Федорович // Современные технологии в медицинском образовании : материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию Белорус. гос. мед. ун-та, Минск, 1–5 нояб. 2021 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2021. – С. 540–543. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

19–А. Федорович, С. Е. Оценка качества жизни при нарушениях функции внешнего дыхания у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом [Электронный ресурс] / С. Е. Федорович // Сборник научных трудов I Межвузовской конференции по актуальным вопросам соматических заболеваний, Москва, 9–10 июня 2022 г. / Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс». – М., 2022. – С. 49–50. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

Тезисы докладов

20–А. Федорович, С. Е. Функция внешнего дыхания при спондилоартритах с поражением лёгких [Электронный ресурс] / С. Е. Федорович // Медицинская наука: новые возможности : материалы XIII науч.-практ. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, посвящ. «Году развития туризма и народных ремесел», Душанбе, 27 апр. 2018 г. / М-во здравоохранения и соц. защиты населения Респ. Таджикистан, Тадж. гос. мед. ун-т им. Абуали Ибни Сино. – Душанбе, 2018. – Т. 1. – С. 103. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

21–А. Федорович, С. Е. Функция внешнего дыхания при спондилоартритах / С. Е. Федорович // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 3, прил. 2 [Тезисы IV Евразийского конгресса ревматологов, Москва, 26–28 сентября 2018 г.] – С. 79–80.

22–А. Федорович, С. Е. Поражения лёгких у пациентов со спондилоартритами / С. Е. Федорович // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2019 : сб. тез. Всерос. конгр. с междунар. участием, Санкт-

Петербург, 23–24 сент. 2019 г. / Ассоц. ревматологов России ; под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – СПб., 2019. – С. 262–263.

23–А. Федорович, С. Е. Показатели активности болезни при диффузных и локальных поражениях лёгких у пациентов с ревматоидным артритом / С. Е. Федорович // Боткинские чтения : сб. тез. Всерос. терапевт. конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 16–17 мая 2020 г. / под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – СПб., 2020. – С. 285–286.

24–А. Федорович, С. Е. Особенности диффузионной способности и вентиляционной функции лёгких у пациентов со спондилоартритами / С. Е. Федорович // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2020 : сб. тез. Всерос. конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 15–16 окт. 2020 г. / под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – СПб., 2020. – С. 200–201.

25–А. Федорович, С. Е. Оценка воздействия базисных противовоспалительных лекарственных средств на состояние лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом / С. Е. Федорович // Боткинские чтения : сб. тез. Всерос. терапевт. конгр. с междунар. участием к 190-летию со дня рождения выдающегося рус. врача-терапевта С. П. Боткина, Санкт-Петербург, 22–23 апр. 2022 г. / под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – СПб., 2022. – С. 217.

Инструкция по применению

26–А. Сорока, Н. Ф. Метод прогнозирования вероятности развития тяжёлых поражений лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом : инструкция по применению : № 082-0621 ; утв. 22.07.2021 / Н. Ф. Сорока, С. Е. Федорович, Т. П. Павлович ; Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2021. – 5 с.

РЭЗІЮМЭ

Федаровіч Святлана Яўгенаўна Структурныя і функцыянальныя змяненні лёгкіх пры спандылаартрытах і рэўматоідным артрыце

Ключавыя словы: спандылаартрыты, рэўматоідны артрыт, структурныя, функцыянальныя змяненні лёгкіх

Мэта даследавання: устанавіць клінічныя, імуналагічныя асаблівасці структурных і функцыянальных змяненняў лёгкіх і вызначыць фактары, якія павялічваюць верагоднасць іх развіцця ў пацыентаў са спандылаартрытамі і рэўматоідным артрытам.

Метады даследавання: клінічныя, лабараторныя, сералагічныя, інструментальныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: структурныя змяненні лёгкіх, у тым ліку цяжкія распаўсюджаныя пашкоджанні лёгкіх, часцей сустракаюцца ў мужчын з рэўматоідным артрытам у параўнанні з мужчынамі са спандылаартрытамі. У пацыентаў з рэўматоідным артрытам функцыянальны стан лёгкіх звязаны з узроўнем спецыфічных аўтаантыцел у крыві, а менавіта, зніжэнне велічыні дыфузійнай здольнасці лёгкіх карэлюе з высокім узроўнем антыцел да цыклічнага цытрулініраванага пептыду ў крыві. Велічыня дыфузійнай здольнасці лёгкіх у пацыентаў са спандылаартрытамі зніжана пры адначасовай наяўнасці аўтаімуннага тырэаідыту.

Прапанаваны метады прагназавання верагоднасці развіцця цяжкіх пашкоджанняў лёгкіх, якія суправаджаюцца зніжэннем дыфузійнай здольнасці лёгкіх, у пацыентаў са спандылаартрытамі і рэўматоідным артрытам. Наяўнасць у пацыента аўтаімуннага тырэаідыту павышае верагоднасць развіцця цяжкага пашкоджання лёгкіх, а прысутнасць у крыві антыцел класа IgM да інфекцыі *Chlamydia pneumoniae* не павышае верагоднасць развіцця цяжкага пашкоджання лёгкіх.

Структурныя і функцыянальныя змяненні лёгкіх пагаршаюць якасць жыцця пацыентаў. Прымяненне метатрэксату ў адэкватнай дозе пацыентамі са спандылаартрытамі і рэўматоідным артрытам з пашкоджаннем лёгкіх не мае неспрыяльнага ўплыву на функцыю знешняга дыхання па велічынях жыццёвай і фарсіраванай жыццёвай ёмістасці лёгкіх, у тым ліку пры наяўнасці цяжкіх пашкоджанняў лёгкіх.

Рэкамендацыі па практычным выкарыстанні вынікаў: атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны ў медыцынскай прафілактыцы, дыягностыцы і лячэнні пашкоджанняў лёгкіх у пацыентаў са спандылаартрытамі і рэўматоідным артрытам; у лекцыйных і практычных курсах вышэйшых навучальных устаноў медыцынскага профілю і паслядыпломнай адукацыі.

Галіна прымянення: тэрапія, рэўматалогія.

РЕЗЮМЕ

Федорович Светлана Евгеньевна Структурные и функциональные изменения лёгких при спондилоартритах и ревматоидном артрите

Ключевые слова: спондилоартриты, ревматоидный артрит, структурные, функциональные изменения лёгких

Цель исследования: установить клинические, иммунологические особенности структурных и функциональных изменений лёгких и определить факторы, повышающие вероятность их развития у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом.

Методы исследования: клинические, лабораторные, серологические, инструментальные.

Полученные результаты и их новизна: структурные изменения лёгких, в том числе тяжёлые распространённые поражения лёгких, чаще встречаются у мужчин с ревматоидным артритом в сравнении с мужчинами со спондилоартритами. У пациентов с ревматоидным артритом функциональное состояние лёгких связано с уровнем специфических аутоантител в крови, а именно, снижение величины диффузионной способности лёгких коррелирует с высоким уровнем антител к циклическому цитруллинированному пептиду в крови. Величина диффузионной способности лёгких у пациентов со спондилоартритами снижена при одновременном наличии аутоиммунного тиреоидита.

Предложен метод прогнозирования вероятности развития тяжёлых поражений лёгких, сопровождающихся снижением диффузионной способности лёгких, у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом. Наличие у пациента аутоиммунного тиреоидита повышает вероятность развития тяжёлого поражения лёгких, а присутствие в крови антител класса IgM к инфекции *Chlamydia pneumoniae* не повышает вероятность развития тяжёлого поражения лёгких.

Структурные и функциональные изменения в лёгких ухудшают качество жизни пациентов. Применение метотрексата в адекватной дозе пациентами со спондилоартритами и ревматоидным артритом с поражением лёгких не оказывает неблагоприятного влияния на функцию внешнего дыхания по величинам жизненной и форсированной жизненной ёмкости лёгких, в том числе при наличии тяжёлых поражений лёгких.

Рекомендации по практическому использованию результатов: полученные результаты могут быть использованы в медицинской профилактике, диагностике и лечении поражений лёгких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом; в лекционных и практических курсах высших учебных заведений медицинского профиля и последипломного образования.

Область применения: терапия, ревматология.

SUMMARY

Fedorovich Svetlana Evgenyevna **Changes of lung structure and function in patients** **with spondyloarthritis and rheumatoid arthritis**

Key words: spondyloarthritis, rheumatoid arthritis, changes of lung structure, function

Objective: to identify clinical, immunological peculiarities of changes of lung structure and function and to determine factors increasing the risk of their development in patients with spondyloarthritis and rheumatoid arthritis.

Methods: clinical, laboratory, serological, instrumental.

Novelty and the obtained findings: changes of lung structure, including severe common lung lesions, are found more frequently in men with rheumatoid arthritis than in men with spondyloarthritis. In patients with rheumatoid arthritis the functional state of the lungs correlates with the rate of specific autoantibodies in blood, namely, a decrease in diffusion lung capacity correlates with the high rate of anti-citrullinated protein antibodies in blood. Diffusion lung capacity in patients with spondyloarthritis is lower when autoimmune thyroiditis is present.

A method was built which predicts the risk of development of severe lung lesions leading to a decrease in diffusion lung capacity in patients with spondyloarthritis and rheumatoid arthritis. Patients with autoimmune thyroiditis show a higher risk of development of severe lung lesions, whereas the presence in blood of IgM antibodies to *Chlamydia pneumoniae* infection does not increase the risk of development of severe lung lesions.

Quality of life of patients is worse when changes of lung structure and function are present. Methotrexate intake in due dosage by patients with spondyloarthritis and rheumatoid arthritis with lung involvement does not have a negative impact on such parameters of lung function as vital capacity and forced vital capacity, including patients with severe lung lesions.

Recommendations for practical use: the obtained results can be used in medical prevention activities, diagnosis and treatment of lung involvement in patients with spondyloarthritis and rheumatoid arthritis; in lecture and practical courses of higher educational medical institutions and postgraduate education.

Application area: therapy, rheumatology.

Подписано в печать 26.10.23. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,47. Тираж 60 экз. Заказ 592.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.