

Изолированное снижение диффузионной способности легких при системной склеродермии без легочной артериальной гипертензии: длительное проспективное наблюдение

О.А.Конева, О.Б.Овсянникова, М.Н.Старовойтова, О.В.Десинова, А.В.Смирнов, Р.Т.Алекперов, Л.П.Ананьева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Резюме

Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) при системной склеродермии (ССД), как правило, сопровождается рестриктивными нарушениями легочной функции, при этом снижение дыхательных объемов и диффузионной способности легких (DL_{CO}) происходит параллельно. В ряде случаев при ИПЛ выявляется изолированное снижение DL_{CO} , клиническое значение которого остается до конца неясным. **Цель.** Клиническая оценка изолированного снижения DL_{CO} у больных ССД без легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в 5-летнем проспективном исследовании. **Материалы и методы.** Из больных ($n = 142$), наблюдавшихся в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой», отобраны пациенты ($n = 48$) с лимитированной – 35 (73 %) и диффузной – 13 (27 %) формами ССД (давность ССД – $12,9 \pm 7,9$ года; снижение $DL_{CO} < 80$ %; форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) ≥ 80 %_{долж.}, отсутствие ЛАГ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) ≤ 35 мм рт. ст.). Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), спирометрия, определение DL_{CO} , ЭхоКГ проводились при включении в исследование и через $4,7 \pm 1,0$ года. Все пациенты получали стандартную терапию. **Результаты.** При включении в исследование КТ-признаки ИПЛ обнаружены у 43 (89,6 %) больных и через 5 лет появились еще у 3; при этом положительная КТ-динамика отмечена у 5 (10,4 %), прогрессирование – у 15 (31,3 %) пациентов. Показатели ФЖЕЛ в среднем по группе значимо не изменились ($97,6 \pm 10,7$ и $100,8 \pm 18,9$ соответственно; $p = 0,15$), DL_{CO} достоверно снизилась ($59,8 \pm 13,5$ и $56,3 \pm 12,0$ % соответственно; $p = 0,006$). Показатели СДЛА оставались в пределах нормальных значений у большинства пациентов. Клинически значимое (≥ 10 %) снижение ФЖЕЛ выявлено у 5 пациентов, из них в 3 случаях КТ-признаки ИПЛ отмечены при включении в исследование, в 2 – появились в динамике. Клинически значимое снижение DL_{CO} (≥ 10 %) обнаружено у 11 (23 %) пациентов. У всех при 1-м обследовании выявлены КТ-признаки ИПЛ, однако только в 6 случаях в динамике отмечалось нарастание рентгенологических признаков ИПЛ. Параллельное снижение ФЖЕЛ и DL_{CO} , сопровождавшееся прогрессированием рентгенологических признаков ИПЛ, выявлено у 3 больных. **Заключение.** Течение ИПЛ у больных ССД с изолированным снижением DL_{CO} без ЛАГ было относительно доброкачественным с сохранением легочных объемов в пределах нормальных значений в течение длительного времени. При сопоставлении рентгенологической динамики и легочных тестов в проспективном наблюдении отмечено, что в отражении прогрессирования ИПЛ DL_{CO} является более чувствительным тестом, чем КТВР. Регулярное определение DL_{CO} может быть информативным инструментом динамического наблюдения больных ССД при ИПЛ. **Ключевые слова:** системная склеродермия, интерстициальное поражение легких, функциональные легочные тесты, диффузионная способность легких.

Для цитирования: Конева О.А., Овсянникова О.Б., Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Смирнов А.В., Алекперов Р.Т., Ананьева Л.П. Изолированное снижение диффузионной способности легких при системной склеродермии без легочной артериальной гипертензии: длительное проспективное наблюдение. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 708–714. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-708-714.

Isolated decrease of the lung diffusing capacity in patients with systemic sclerosis without pulmonary arterial hypertension: a long-term prospective study

Ol'ga A. Koneva, Ol'ga B. Ovsyannikova, Mayya N. Starovoytova, Oksana V. Desinova, Aleksand V. Smirnov, Rizvan T. Alekperov, Lidiya P. Anan'eva

V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; Kashirskoe shosse 34A, Moscow, 115522, Russia

Abstract

The objective of this 5-year prospective study was to investigate a clinical role of isolated decrease of DL_{CO} in patients with systemic sclerosis (SS) without pulmonary arterial hypertension (PAH). **Methods.** We selected 48 out of 142 patients with SS: 35 (73%) with limited SS and 13 (27%) with diffuse SS. The average length of the disease was 12.9 ± 7.9 years. Inclusion criteria were $DL_{CO} < 80\%$ pred., forced vital capacity (FVC) $\geq 80\%$ pred. and systolic pulmonary artery pressure (PAP) ≤ 35 mm Hg according to echocardiographic examination (echo-CG). High resolution computed tomography (HRCT), spirometry, DL_{CO} measurement, and echo-CG were obtained at baseline and after 4.7 ± 1 year of follow up. All patients were treated with standard therapy. **Results.** CT signs of interstitial lung disease (ILD) were found in 43 (89.6%) patients at baseline and newly developed in 3 other patients during the follow-up. During the follow-up, lung CT improved in 5 (10.4%) patients and progressed in 15 (31.3%) patients. Over 5 years, FVC did not change significantly ($97.6 \pm 10.7\%$ and $100.8 \pm 18.9\%$; $p = 0.15$), while DL_{CO} significantly decreased both in limited and diffuse SS groups ($59.8 \pm 13.5\%$ and $56.3 \pm 12\%$; $p = 0.006$). Mean PAP values remained within normal range in majority of patients. Clinically significant FVC reduction ($\geq 10\%$) was found in 5 patients; of them, CT signs of ILD at baseline were seen in 3 patients and newly developed during the follow-up in 2 others. Clinically significant DL_{CO} reduction ($\geq 10\%$) was documented in 11 (23%) patients, all had CT signs of ILD at base-

line, although CT progression during the follow-up was noted only in six of them. Contemporary deterioration in FVC, DL_{CO} and CT was found in 3 patients. **Conclusion.** Clinical course of ILD in SS patients with isolated DL_{CO} reduction and without PAH was relatively benign, with respiratory volumes being preserved within normal range for long time. Comparison of radiological and functional changes in a prospective study has suggested that DL_{CO} is a more sensitive tool to determine ILD progression compared to HRCT. Regular DL_{CO} measurements could be used as a reliable tool for monitoring of ILD associated with SS.

Key words: systemic sclerosis, interstitial lung disease, pulmonary functional tests, diffusing lung capacity.

For citation: Koneva O.A., Ovsyannikova O.B., Starovoytova M.N., Desinova O.V., Smirnov A.V., Alekperov R.T., Anan'eva L.P. Isolated decrease of the lung diffusing capacity in patients with systemic sclerosis without pulmonary arterial hypertension: a long-term prospective study. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 708–714 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-708-714.

Системная склеродермия (ССД) – системное заболевание соединительной ткани, при котором развивается характерная триада патологических изменений: прогрессирующий кожный и висцеральный фиброз, облитерация просвета мелких артерий и артериол, гуморальные и клеточные нарушения. В настоящее время основной причиной смерти при ССД является легочная патология, включающая интерстициальное поражение легких (ИПЛ) и легочную артериальную гипертензию (ЛАГ), генез которой обусловлен васкулопатией сосудов легких [1]. У некоторых пациентов с тяжелым легочным фиброзом также может повышаться давление в легочной артерии, однако в этих случаях ЛАГ носит вторичный характер и развивается вследствие хронической гипоксии [2]. Указанные клинические проявления ССД имеют различную патофизиологию, отличаются по своим клиническим проявлениям, прогнозу и подходам к терапии. В связи с этим крайне важно своевременно определить, какой вариант легочного поражения имеется у конкретного пациента.

Для ранней диагностики легочных проявлений ССД рекомендуется ежегодно проводить эхокардиографию (ЭхоКГ) и функциональные легочные тесты (ФЛТ) с обязательным определением диффузионной способности легких (DL_{CO}) [3]. При отсутствии бронхиальной обструкции и эмфиземы сниженная форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) считается маркером рестриктивного типа вентиляционных нарушений, который ассоциируется с легочным фиброзом. У $\leq 40\%$ пациентов с ССД отмечается легкий и средний уровень рестрикции (при ФЖЕЛ 50–70 %_{долж.}), у 15 % – тяжелые (ФЖЕЛ < 50 %_{долж.}) рестриктивные нарушения [4]. В ряде исследований выраженность рестриктивных нарушений при ССД коррелирует с прогрессированием болезни и плохим прогнозом [4, 5]. DL_{CO} является чувствительным, но менее специфичным показателем для выявления легочного поражения по сравнению с ФЖЕЛ [6]. Снижение показателей DL_{CO} может быть обусловлено изменением площади газообмена, повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны, нарушением вентиляционно-перфузионного отношения в легких, вовлечением в патологический процесс легочных капилляров [7].

При ИПЛ показатели ФЖЕЛ и DL_{CO} снижаются пропорционально, в то время как при ЛАГ DL_{CO} снижается значительно более существенно и диспропорционально по отношению к ФЖЕЛ. В ряде работ продемонстрировано, что соотношение ФЖЕЛ /

$DL_{CO} > 1,6$ указывает на наличие ЛАГ [8, 9]. В то же время *D. Mukerjee et al.* не получено корреляции между уровнем DL_{CO} и показателями ЛАГ [10]. Трудности в интерпретации изолированного снижения DL_{CO} могут быть обусловлены тем, что ИПЛ, которое встречается при ССД значительно чаще по сравнению с ЛАГ, также может быть причиной такого снижения. В исследовании *V.D. Steen et al.* изолированное снижение DL_{CO} ассоциировалось с изменением по типу матового стекла при проведении компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и указывало на субклинически протекающий альвеолит [8].

Отчетливое снижение DL_{CO} при ССД, как правило, развивается медленно, в течение многих лет, поэтому появление клинической симптоматики может запаздывать и соответствовать достаточно продвинутым стадиям болезни.

Таким образом, прогностическое значение и курация пациентов с ССД с изолированным снижением DL_{CO} , особенно легкой и средней степени тяжести, остаются не до конца ясными. Длительное проспективное наблюдение таких пациентов без ЛАГ на момент их 1-го обследования, возможно, позволит уточнить клиническое значение изолированного снижения DL_{CO} . Целью настоящего исследования явилась клиническая оценка изолированного снижения DL_{CO} у больных ССД без ЛАГ в 5-летнем проспективном исследовании.

Материалы и методы

В исследование включены больные ($n = 48$: 45 (94 %) женщин; 3 (6 %) мужчин) с достоверным диагнозом ССД (критерии Американской коллегии ревматологов (*American College of Rheumatology* – ACR, 1980 и Европейской антиревматической лиги (*European League Against Rheumatism* – EULAR), 2013). У 35 (73 %) пациентов установлен лимитированный ССД, у 13 (27 %) – диффузная форма ССД. Пациенты были отобраны из больных ССД ($n = 142$), проспективно наблюдавшихся в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» (2006–2007). Критериями для включения пациентов в исследование являлись снижение $DL_{CO} < 80\%$ _{долж.}, ФЖЕЛ $\geq 80\%$ _{долж.}, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) по данным ЭхоКГ ≤ 35 мм рт. ст. На момент включения в исследование средний возраст пациентов составил

49,1 ± 13,0 года; давность ССД (от появления первых симптомов болезни, не считая феномена Рейно – первого не-Рейно-синдрома) – 12,9 ± 7,9 года ($m \pm SD$).

Инструментальные исследования – КТВР органов грудной клетки (Лесняк В.Н.), спирография, исследование DL_{CO}, ЭхоКГ (Корсакова Ю.О.) – выполнялись как минимум дважды за период наблюдения: при включении пациентов в исследование и в среднем через 4,7 ± 1,0 года. Клинически значимым считалось изменение показателей функциональных легочных тестов (ФЛТ) – ФЖЕЛ и DL_{CO} на ≤ 10 %_{долж.} [1, 2].

При включении в исследование проводилось иммунологическое исследование: антинуклеарный фактор определялся методом непрямой иммунофлюоресценции на НЕР-2, специфичные для ССД антитела к топоизомеразе 1 (α-Scl-70) и антицентромерные антитела (АЦА) – иммуноферментным методом в Лаборатории клинической иммунологии и молекулярной биологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой».

Результаты исследования обрабатывались с использованием пакета статистических программ *Statistica 6.0* (Statsoft, США). Для анализа достоверности различий параметрических показателей при нормальном распределении изучаемого параметра производился расчет t-критерия Стьюдента, при распределении изучаемого параметра, отличного от нормального – U-критерий Манна–Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов на момент включения в исследование

Длительность ССД у пациентов исследуемой группы составляла около 13 лет, и только у 2 пациентов она не превышала 5 лет. В 42 (90 %) случаях наблюдалась лимитированная форма ССД и медленно прогрессирующее течение заболевания. У всех пациентов имелся повышенный уровень антинуклеарного фактора; среди болезнь-специфичных антител преимущественно выявлялись антитопоизомеразные антитела (АТА) – у 26 (54 %) больных, в 7 (15 %) случаях

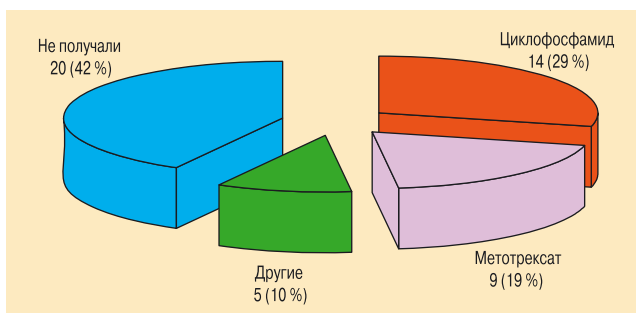


Рисунок. Иммуносупрессивная терапия пациентов с интерстициальным поражением легких при системной склеродермии
Figure. Immunosuppressive therapy in patients with interstitial lung disease associated with systemic sclerosis

обнаружены АЦА. На момент включения в исследование 40 (83 %) пациентов получали терапию глюкокортикостероидами (ГКС) в средней дозе 6,8 ± 3,9 мг в сутки на протяжении 7,0 ± 4,9 года; у 28 (58 %) пациентов проводилась терапия иммуносупрессантами в сочетании с ГКС. Спектр применяемых иммуносупрессантов представлен на рисунке. Купренил в сочетании с ГКС назначался 22 (45,8 %) пациентам, из них 9 параллельно принимали какой-либо иммуносупрессивный препарат.

Динамика компьютерно-томографических изменений за 5 лет

На момент 1-го обследования КТ-признаки интерстициального поражения легких выявлены у 43 (89,6 %) пациентов; у 21 (43,8 %) отмечены изолированные ретикулярные изменения, у 10 (20,8 %) – изменения по типу матового стекла, у 3 (6,2 %) – сочетание ретикулярных изменений с изменениями по типу матового стекла. Несмотря на сохраненные легочные объемы, у 9 (18,8 %) больных наблюдалась структурная перестройка легочной ткани с формированием «медовых сот», все они были позитивными по АТА. Пациенты с КТ-изменениями по типу медовых сот отличались достоверно большей продолжительностью ССД – 22 ± 7,9 года по сравнению с группой без указанных изменений, где длительность болезни была вдвое короче – 10,7 ± 6,24 года ($p = 0,00024$).

Через 5 лет после 1-го обследования КТ-признаки ИПЛ появились еще в 3 случаях и на момент последнего обследования выявлены уже у 46 (95,8 %) пациентов. У 2 больных в течение всего периода наблюдения рентгенологические признаки ИПЛ не выявлены, однако отмечен повышенный уровень АЦА.

Нарастание КТ-признаков ИПЛ наблюдалось в 15 (31,3 %) случаях, в 5 (10,4 %) отмечалась положительная рентгенологическая динамика; у 26 (54,2 %) больных динамика по данным КТВР отсутствовала. В группе с отрицательной рентгенологической динамикой преобладали пациенты – 12 (80 %) – с повышенным уровнем α-Scl-70, у 2 больных выявлены АЦА, у 1 обнаружен только антинуклеарный фактор.

Динамика показателей функциональных легочных тестов за 5 лет

За период наблюдения в среднем по группе значения ФЖЕЛ значимо не изменились (97,6 ± 10,7 % vs 100,8 ± 18,9 %; $p = 0,146$), показатели DL_{CO} достоверно снизились с 59,8 ± 13,5 % ($min - 26, max - 70$) до 56,3 ± 12 % ($min - 32, max - 78$); $p = 0,006$. Клинически значимое снижение ФЖЕЛ за период наблюдения отмечено у 5 больных, у 3 из них признаки ИПЛ по данным КТВР выявлены уже при первом обследовании и у 2 – при динамическом наблюдении. Клинически значимое снижение DL_{CO} наблюдалось у 11 (23 %) пациентов. КТ-признаки ИПЛ имелись у всех этих больных уже во время первого обследования, у 6 из них через 5 лет выявлено нарастание интерстициальных изменений.

Параллельное снижение ФЖЕЛ и DL_{CO} , сопровождавшееся прогрессированием рентгенологических признаков ИПЛ, выявлено у 3 больных. У всех уровень АТА значительно превышал нормальные значения.

Динамика систолического давления в легочной артерии за 5 лет

В среднем по группе через 5 лет СДЛА статистически значимо возросло с $28,5 \pm 6,3$ (*min* – 17, *max* – 45) мм рт. ст. до $30,5 \pm 8,0$ (*min* – 20, *max* – 55) мм рт. ст. ($p = 0,03$), однако у большинства показатели СДЛА продолжали оставаться в пределах нормальных значений. При 1-м исследовании СДЛА > 35 мм рт. ст. отмечено у 5 пациентов, у 4 из них по данным КТВР имелись признаки ИПЛ. У 1 больной, позитивной по АЦА, с исходным СДЛА 45 мм рт. ст. рентгенологические признаки ИПЛ отсутствовали как при 1-м обследовании, так и через 5 лет, тенденции к нарастанию СДЛА за период наблюдения не отмечено. У 2 пациентов за период наблюдения отмечалось нарастание СДЛА (с 30 до 55 и с 32 до 45 мм рт. ст. соответственно), что сопровождалось прогрессированием рентгенологических признаков ИПЛ.

Таким образом, пациенты характеризовались высокой частотой ИПЛ ($> 90\%$), позитивностью по АТА (ассоциируется с поражением паренхимы легких) и относительно доброкачественным, медленно прогрессирующим течением. За примерно 5-летний период проспективного наблюдения только у $1/3$ больных отмечена отрицательная динамика рентгенологических проявлений ИПЛ на фоне стандартной терапии, а развития ЛАГ не произошло ни у одного больного.

Динамика показателей функциональных легочных тестов и систолического давления в легочной артерии у пациентов с показателями соотношения ФЖЕЛ / DL_{CO} $> 1,6$ и $\leq 1,6$ за 5 лет

Учитывая имеющиеся в литературе данные о том, что при соотношении ФЖЕЛ / DL_{CO} $> 1,6$ можно с большой долей вероятности прогнозировать разви-

тие ЛАГ, проанализирована динамика показателей ФЛТ и СДЛА в группе пациентов с соотношением ФЖЕЛ / $DL_{CO} \leq 1,6$ (1-я группа) и $> 1,6$ (2-я группа) и за 5 лет (см. таблицу).

Показатели ФЖЕЛ на момент включения в исследование и через 5 лет были в пределах нормальных значений и значимо не различались в обеих группах. В то же время показатели DL_{CO} во 2-й группе были достоверно ниже как в первой точке, так и через 5 лет, что, по-видимому, связано с большей давностью ССД и, соответственно, более длительным течением ИПЛ у данных пациентов. Несмотря на достоверно более высокие показатели СДЛА во 2-й группе по сравнению с 1-й в течение всего периода наблюдения, показатели СДЛА оставались в пределах нормальных значений без тенденции к повышению в отдаленном периоде.

В 1980-е годы – до начала применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – основной причиной смерти при ССД был острый почечный криз. Затем на 1-е место среди причин смерти от ССД вышла легочная патология, включающая ИПЛ и ЛАГ [5, 11].

Показано, что при раннем назначении адекватной терапии ИПЛ и ЛАГ может улучшиться прогноз заболевания, в связи с чем крайне важно уточнить вариант легочного поражения, имеющийся у конкретного пациента до появления клинической симптоматики дыхательной недостаточности [12]. Учитывая медленно прогрессирующее течение ИПЛ у большинства пациентов с ССД и частое развитие ЛАГ через годы от начала ССД, большое значение приобретают данные инструментальных и лабораторных методов обследования, позволяющих достаточно рано прогнозировать развитие того или иного варианта легочного поражения.

Наиболее простыми и доступными методами оценки состояния легких являются спирография и определение DL_{CO} . Поскольку при ЛАГ легочные объемы остаются интактными, а показатели DL_{CO} могут существенно снижаться, в то время как при

Таблица
Динамика показателей функциональных легочных тестов и систолического давления в легочной артерии у пациентов с показателями соотношения ФЖЕЛ / DL_{CO} $> 1,6$ и $\leq 1,6$ за 5 лет

Table

Five-year change in lung function and systolic pulmonary artery pressure in patients with FVC / DL_{CO} ratio > 1.6 and ≥ 1.6

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
	ФЖЕЛ / $DL_{CO} \leq 1,6$, n = 30	ФЖЕЛ / $DL_{CO} > 1,6$, n = 18	
Возраст, годы	45,9 ± 13,0	54,6 ± 12,0	0,02
Давность заболевания, годы (от 1-го не-Рейно-синдрома)	10,9 ± 6,9	16,0 ± 8,5	0,03
ФЖЕЛ «0», % _{долж.}	97,7 ± 10,7	97,4 ± 11,0*	$> 0,05$
ФЖЕЛ через 5 лет, % _{долж.}	97,8 ± 12,9	105,9 ± 25,6*	0,15
DL_{CO} «0», % _{долж.}	68,3 ± 6,6**	45,7 ± 9,5***	0
DL_{CO} через 5 лет, % _{долж.}	61,4 ± 9,3**	47,8 ± 11,3***	0,000041
СДЛА «0», мм рт. ст.	25,9 ± 3,2	32,9 ± 7,5	0,000046
СДЛА через 5 лет, мм рт. ст.	28,0 ± 6,7	34,9 ± 8,6	0,004

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии;

* – $p > 0,05$; ** – $p = 0,002$; *** – $p = 0,6$.

Notes. *, $p > 0,05$; **, $p = 0,002$; ***, $p = 0,6$.

ИПЛ DL_{CO} и легочные объемы снижаются пропорционально, предпринимались попытки использовать значение соотношения ФЖЕЛ / DL_{CO} для прогнозирования варианта развития легочной патологии при ССД. *V.D. Steen et al.* (2007) при ретроспективном анализе историй болезни пациентов с ССД ($n = 833$), имевших тяжелое легочное поражение (при наличии одного из критериев – ФЖЕЛ $< 55\%$; смерть вследствие тяжелого легочного фиброза; СДЛА по данным ЭхоКГ > 50 мм рт. ст. или среднее давление в легочной артерии > 25 мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца; смерть вследствие ЛАГ) сделан вывод, что при соотношении ФЖЕЛ / $DL_{CO} > 1,6$ повышается вероятность развития ЛАГ [9, 13]. Как видно из критериев отбора, проанализированы данные особой когорты больных с тяжелым поражением легких, включающих как ИПЛ, так и ЛАГ.

В группе пациентов с исходным значением соотношения ФЖЕЛ / $DL_{CO} > 1,6$ ($n = 18$) при длительности наблюдения около 5 лет развития ЛАГ не отмечено. В то же время ИПЛ на момент первого обследования отмечено у 17 из 18 пациентов. У 1 пациентки с АЦА за весь период наблюдения признаки ИПЛ так и не появились и показатели СДЛА оставались в пределах нормальных значений. Продолжительность ССД у данной категории пациентов была в среднем на 5 лет большей по сравнению с лицами с соотношением ФЖЕЛ / $DL_{CO} < 1,6$, что может объяснить достоверно более низкие значения DL_{CO} , вероятно, обусловленные большей длительностью ИПЛ.

DL_{CO} является одним из важнейших функциональных показателей, определяющих проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны. Существует множество причин снижения данного показателя, в первую очередь, это патология легочных сосудов и рестриктивные нарушения легких. При ССД эти факторы могут встречаться как вместе, так и по отдельности, в связи с чем определение DL_{CO} является важной диагностической процедурой.

В исследовании *S. Trad et al.* (2011) [14] для проведения дифференциального диагноза между вторичным и идиопатическим феноменом Рейно у пациентов с лимитированной формой ССД ($n = 145$) и идиопатическим синдромом Рейно ($n = 24$) изучено значение определения DL_{CO} . Продемонстрировано, что показатели DL_{CO} у пациентов с ССД были достоверно ниже по сравнению с группой с идиопатическим синдромом Рейно, при этом $DL_{CO} < 80\%$ _{долж.} установлена в 73 % случаев. Чувствительность и специфичность сниженных значений DL_{CO} для ранней диагностики ССД были сходны с АЦА и капилляроскопическими изменениями и составили 71 и 87,5 % соответственно. При проведении многофакторного анализа пожилой возраст и низкие значения DL_{CO} были единственными независимыми предикторами смерти при ССД.

При ИПЛ за счет интерстициального отека и фиброза увеличивается диффузионное расстояние, происходит деструкция капилляров, снижается объем капиллярной крови, нарушается баланс между альвеолярной вентиляцией и капиллярной перфузи-

ей, что закономерно приводит к снижению диффузии. Редукция DL_{CO} происходит уже на самых ранних этапах развития ИПЛ. По данным *A.U. Wells et al.*, снижение DL_{CO} выявляется у 70 % пациентов с диффузной формой ССД, не предъявляющих пульмонологических жалоб и не имеющих отчетливых признаков ИПЛ по данным рентгенографии органов грудной клетки [15].

На момент 1-го обследования интерстициальные изменения в легких обнаружены у 43 (89,6 %) пациентов и через 5 лет были выявлены еще у 3, что в совокупности составило 95,8 % случаев. Несмотря на достаточно большую давность ССД (в среднем около 13 лет) у 48 из 49 пациентов через 5 лет наблюдения легочные объемы оставались сохраненными и функциональные нарушения были представлены только снижением DL_{CO} . Отмечены легкая – у 26 (54 %) и средняя – у 18 (37 %) пациентов степени снижения DL_{CO} . Тяжелое снижение DL_{CO} обнаружено лишь в 4 (8 %) случаях при включении в исследование и еще в 2 – через 5 лет. Таким образом, у большинства пациентов отмечалось относительно благоприятное течение легочного процесса. Превалирование прогностически более благоприятной лимитированной формы заболевания и его медленно прогрессирующего течения у 42 (90 %) больных наиболее вероятно объясняют доброкачественный характер легочной патологии. Более доброкачественное течение ИПЛ при лимитированной по сравнению с диффузной формой болезни отмечено и в работах [16, 17]. В исследовании *P. Ostojic et al.* проанализирована частота и тяжесть различных клинических проявлений ССД у пациентов с лимитированной ($n = 50$) и диффузной ($n = 55$) формами ССД. Оказалось, что в группе с диффузным поражением кожи по сравнению с лимитированной формой болезни ИПЛ встречалось достоверно чаще – в 73 (16 %) случаев ($p < 0,001$). Кроме того, диффузная форма болезни у большего числа пациентов по сравнению с лимитированной сопровождалась снижением ФЖЕЛ (42 и 6 % соответственно; $p < 0,001$) и $DL_{CO} < 80\%$ _{долж.} [16]. При анализе когорты пациентов с ССД ($n = 398$), наблюдавшихся в течение 15 лет, *S.I. Nyhtyanova et al.* также отмечено более благоприятное течение легочного процесса при лимитированной форме ССД. Продемонстрировано, что клинически значимое ИПЛ развивается у 42 % больных с диффузной и 22 % – с лимитированной формой ССД [17].

Несмотря на достаточно благоприятное течение ИПЛ у большинства пациентов рассматриваемой группы, в 11 (22 %) случаях отмечено клинически значимое снижение DL_{CO} через 5 лет наблюдения, а в 3 выявлено параллельное клинически значимое снижение ФЖЕЛ, при этом нарастание выраженности интерстициальных изменений по данным КТВР выявлено только у 6 больных, т. е. усиление выраженности функциональных нарушений у 50 % пациентов не подтвердилось рентгенологически. Наиболее вероятным объяснением данного факта может служить высокая чувствительность показателя DL_{CO} к минимальным структурным изменениям, происходящим

на уровне альвеолярно-капиллярной мембраны, которые могут не выявляться при помощи КТ.

Исследование *D.P. Tashkin et al.* (2014) посвящено сопоставлению клинических параметров и функциональных нарушений с распространенностью легочного фиброза и общей площадью интерстициального поражения легких у пациентов с ССД и ИПЛ ($n = 158$). Важно, что в исследование не включались лица с ЛАГ. Оказалось, что единственным показателем, который ассоциировался с распространенностью КТ-изменений, была DL_{CO} . При этом показатели ФЖЕЛ не коррелировали ни с распространенностью легочного фиброза, ни с общей площадью интерстициального поражения легких. Сделан вывод, что при отсутствии ЛАГ DL_{CO} является лучшим параметром, отражающим выраженность рентгенологических изменений [18]. Распространенность поражения легких при ИПЛ имеет большое клиническое значение. Так, имеются данные, указывающие на взаимосвязь распространенности интерстициальных изменений в легких, выживаемостью больных ССД и прогрессированием ИПЛ [19–21]. *N. Goh et al.* (2008) предложен полуколичественный метод оценки распространенности ИПЛ по данным КТ у пациентов с ССД. Продемонстрировано, что 10-летняя выживаемость пациентов с распространенностью интерстициальных изменений $> 20\%$ общей площади легких достоверно ниже по сравнению с таковыми $\leq 20\%$ (отношение рисков – 2,28; $p < 0,0005$). На основании полученных данных при оценке КТ-изменений у пациентов ССД предложено выделять распространенный и ограниченный варианты ИПЛ [19].

O.A. Moor et al. опубликовано исследование, посвященное изучению распространенности интерстициальных изменений легких по данным КТ в качестве предиктора ухудшения и смертности в группе пациентов с ССД и ИПЛ. В исследование включены пациенты с ИПЛ, ассоциированным с ССД ($n = 172$), которые согласно методу, предложенному *N. Goh*, были разделены на 2 группы. Оказалось, что распространенность интерстициальных изменений в легких $> 20\%$ ассоциировалась с трехкратным повышением риска ухудшения и смерти [20]. Таким образом, на основании имеющихся данных о том, что DL_{CO} отражает распространенность легочного паренхиматозного поражения, можно предположить, что данный показатель может использоваться и для прогнозирования исхода ИПЛ.

Систематический обзор [22] (2014) посвящен изучению предикторов смертности и прогрессирования ИПЛ, ассоциированного с ССД. В окончательный анализ включено 27 исследований ($n = 1\,616$), по результатам которых установлено, что пожилой возраст, низкие значения ФЖЕЛ и DL_{CO} оказались основными предикторами смертности.

Заключение

При анализе показателей группы больных ССД с преимущественным поражением паренхимы легких, без ЛАГ и с изолированным снижением DL_{CO} течение

ИПЛ было относительно доброкачественным с сохранением легочных объемов в пределах нормальных значений в течение длительного периода. При сопоставлении рентгенологической динамики и ФЛТ в проспективном наблюдении показано, что в отражении прогрессирования легочного паренхиматозного поражения DL_{CO} является более чувствительным тестом, чем КТВР. Регулярное определение DL_{CO} может быть информативным инструментом динамического наблюдения больных ИПЛ, ассоциированным с ССД. За 5-летний период наблюдения в группе пациентов с соотношением коэффициента ФЖЕЛ / $DL_{CO} > 1,6$ ни в одном случае не отмечено развития ЛАГ, однако для прогнозирования развития варианта легочного поражения при ССД требуется дальнейшее изучение возможности использования данного коэффициента.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за статью. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. This research did not receive any specific grant. The authors did not receive fee for this publication. The authors are fully responsible for putting the final draft into print. All the authors participated in elaboration of a concept and in writing this article. The final draft was approved by all the authors.

Сокращения

АТА – антитопоизомеразные антитела

АЦА – антицентромерные антитела

ГКС – глюкокортикостероиды

АЦА – антицентромерные антитела

ИПЛ – интерстициальное поражение легких

ССД – системная склеродермия

DL_{CO} – диффузионная способность легких

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

КТВР – компьютерная томография высокого разрешения

ЭхоКГ – эхокардиография

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

ФЛТ – функциональные легочные тесты

ACR (*American College of Rheumatology*) – Американская коллегия ревматологов

EULAR (*European League Against Rheumatism*) – Европейская антиревматическая лига

Литература / References

1. Le Pavec J., Launay D., Mathai S.C. et al. Scleroderma lung disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2011; 40: 104–116.
2. Chang B., Wigley F.M., White B., Wise R.A. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J. Rheumatol.* 2003; 30: 2398–2405.
3. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2011; 34: 1219–1263.
4. Steen V.D., Conte C., Owens G.R., Medsger T.A. Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 1283–1289.

5. Steen V.D., Medsger T.A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 940–944.
6. Behr J., Furst DE. Pulmonary function test. *Rheumatology.* 2008; 47: 65–67.
7. Plummer A.L. The carbon monoxide diffusing capacity: clinical implications, coding, and documentation. *Chest.* 2008; 134: 663–667.
8. Steen V.D., Graham G., Conte C. et al. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 765–770.
9. Steen V., Medsger T.A. Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 516–522.
10. Mukerjee D., St. Geprge D., Knight C. et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2004; 43: 461–466.
11. Elhai M., Meune C., Kahan A., Allano Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51: 1017–1026.
12. Nichtyanova S.I., Tang E.C., Coghlan J.G. et al. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM.* 2010; 103: 109–115.
13. Steen V.D., Lucas M., Fertig N., Medsger T.A. Pulmonary arterial hypertension and severe pulmonary fibrosis in systemic sclerosis patients with a nucleolar antibody. *J. Rheumatology.* 2007; 34: 2230–2235.
14. Trad S., Huong du L.T., Frances C. et al. Impaired carbon monoxide diffusing capacity as a marker of limited systemic sclerosis. *Eur. J. Intern. Med.* 2011; 22 (6): 80–86. DOI: 10.1016/j.ejim.2011.05.007.
15. Wells A.U., Hansell D.M., Rubens M.B. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum.* 1997; 40 (7): 1229–1236.
16. Ostojic P., Damjanov N. Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.* 2006; 25 (4): 453–457.
17. Nyhtyanova S.I., Schreiber B.E., Ong V.H. et al. Prediction of pulmonary complication and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2014; 66 (6): 1625–1635.
18. Tashkin D.P., Volkmann E.R., Tseng C.H. et al. Relationship between quantitative radiographic assessments of interstitial lung disease and physiological and clinical features of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (2): 374–381. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206076.
19. Goh N.S., Desai S.R., Veeraraghavan S. et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (11): 1248–1254. DOI: 10.1164/rccm.200706-877OC.
20. Moore O.A., Goh N., Corte T. et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52 (1): 155–160. DOI: 10.1093/rheumatology/kes289.
21. Hoffmann-Vold A.M., Aalokken T.M., Lund M.B. et al. Predictive value of serial high-resolution computed tomography analyses and concurrent lung function tests in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (8): 2205–2212. DOI: 10.1002/art.39166.
22. Winstone T.A., Assayag D., Wilcox P.G. et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest.* 2014; 146 (2): 422–436. DOI: 10.1378/chest.13-2626.

Поступила 13.02.16
Received February 13, 2016

Информация об авторах

Конева Ольга Александровна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (916) 562-77-76; e-mail: alloy75@yandex.ru

Овсянникова Ольга Борисовна – младший научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (968) 639-56-72; e-mail: sorry_84@mail.ru

Старовойтова Майя Николаевна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (499) 614-34-28; e-mail: mayyastar@mail.ru

Десинова Оксана Викторовна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (499) 614-34-28; e-mail: shpachi@mail.ru

Смирнов Александр Викторович – д. м. н., заведующий лабораторией лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (903) 266-22-42; e-mail: smirale@mail.ru

Алекперов Ризван Таирович – д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (903) 242-80-74; e-mail: ralekperov@list.ru

Ананьева Лидия Петровна – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (910) 407-28-02; e-mail: lpana@yandex.ru

Author information

OI'ga A. Koneva, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Microcirculation and Inflammation, V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; tel.: (916) 562-77-76; e-mail: alloy75@yandex.ru

OI'ga B. Ovsyannikova, Junior Researcher at Laboratory of Microcirculation and Inflammation, V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; tel.: (968) 639-56-72; e-mail: sorry_84@mail.ru

Mayya N. Starovoytova, Candidate of Medicine, Researcher at Laboratory of Microcirculation and Inflammation, V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; tel.: (499) 614-34-28; e-mail: mayyastar@mail.ru

Oksana V. Desinova, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Microcirculation and Inflammation, V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; tel.: (499) 614-34-28; e-mail: shpachi@mail.ru

Aleksandr V. Smirnov, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Radiological Diagnostics, V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; tel.: (903) 266-22-42; e-mail: smirale@mail.ru

Rizvan T. Alekperov, Doctor of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Microcirculation and Inflammation, V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; tel.: (903) 242-80-74; e-mail: ralekperov@list.ru

Lidiya P. Anan'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Microcirculation and Inflammation, V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; tel.: (910) 407-28-02; e-mail: lpana@yandex.ru