

НЕСТЕРОВИЧ И. И., НОЧЕВНАЯ К. В.,
РАБИК Ю. Д., СПЕРАНСКАЯ А. А.,
ЗОЛОТНИЦКАЯ В. П., АМОСОВА Н. А.,
АМОСОВ В. И., ТРОФИМОВ В. И.
ВЛАСОВ Т. Д.

Роль сосудистых нарушений в поражении легких у больных ревматоидным артритом

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
e-mail: k.nochevnaya@mail.ru*

Реферат

Введение. В настоящее время частота вовлечения респираторной системы при ревматоидном артрите (РА) неуклонно растет, в связи с чем активно ведется поиск новых методов диагностики. При этом патогенетическое значение сосудистого компонента в поражении легких практически не изучено, и отсутствует опыт использования однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) как метода оценки состояния легких при РА. Синдекан-1 — индикатор повреждения эндотелиального гликокаликса — является малоизученным, но потенциально перспективным сывороточным маркером поражения легких при РА.

Цель работы. В рамках данной работы планировалось изучить роль сосудистых нарушений в поражении легких при РА.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 61 пациент с РА без сопутствующей легочной патологии. Группу контроля составили 26 практически здоровых лиц. Больным выполнялись анкетирование и физикальное обследование, компьютерная томография (КТВР) и ОФЭКТ легких, функция внешнего дыхания (ФВД), исследовались сывороточные уровни ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и синдекана-1.

Результаты исследования и их обсуждение. По данным ОФЭКТ нарушения микроциркуляции в легких были выявлены у всех больных. Сосудистые нарушения соответствовали структурным изменениям в легочной ткани, обнаруженных на МСКТ ($r = 0,434$; $p = 0,044$). При анализе совмещенных образов МСКТ и ОФЭКТ зоны гипоперфузии совпадали с участками «матового стекла», фиброзными изменениями и проявлениями терминального бронхоолита и бронхообструкции. Уровень синдекана-1 оказался выше у больных РА в сравнении с группой контроля ($p = 0,019$).

Выводы. Сосудистые нарушения являются неотъемлемым компонентом в патогенезе поражения легких при РА, а оценка перфузионных нарушений с помощью ОФЭКТ является высокоинформативным методом. Нарушение кровообращения в легких коррелирует с уровнем синдекана-1, что открывает потенциальные перспективы для использования его в качестве маркера поражения легких при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, поражение легких, сосудистые нарушения, повреждение эндотелия, компьютерная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, синдекан-1.

Введение

Ревматоидный артрит, характеризующийся развитием хронического эрозивного синовита и системным воспалительным поражением внутренних органов, является одним из самых частых аутоиммунных заболеваний в ревматологической практике. Несмотря на значимые успехи современной медицины в отношении диагностики и лечения ревматоидного артрита (РА), на что указывают снижающиеся показатели смертности при данной патологии [15], частота возникновения поражения легких как системного проявления этого заболевания неуклонно растет [15, 16].

Респираторные осложнения занимают второе место среди причин смерти при РА, уступая только сердечно-сосудистой патологии [15]. Наличие бронхолегочных проявлений также вносит существенный вклад в снижение качества жизни у данной категории больных [5]. Таким образом, раннее выявление поражения легких при РА и совершенствование методов терапии этого осложнения является актуальной проблемой в ревматологии. Манифестные формы легочного поражения встречаются примерно у 10 % пациентов с РА [2, 15], причем наиболее частыми морфологическими паттернами являются обычная

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

интерстициальная пневмония (ОИП) и неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), реже другие варианты. ОИП и НСИП имеют классические проявления при мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения (МСКТ или КТВР), и данный метод является в настоящее время «золотым стандартом» диагностики поражения легких при РА.

Опыт активного выявления вовлечения респираторной системы с помощью МСКТ показал, что у больных РА интерстициальные изменения в легких встречаются гораздо чаще, чем манифестные формы, составляя по разным данным от 33 до 70–80 % [2, 16]. Клиническая и прогностическая значимость указанных малосимптомных форм легочного поражения до конца не определена, а тактика ведения таких пациентов не разработана. Однако, как показано Бестаевым Д.В. и соавт. (2015), больные РА с субклиническим интерстициальным поражением легких (ИПЛ) имеют статистически значимые изменения функциональных легочных показателей по сравнению с больными РА без ИПЛ [2]. Кроме этого, проспективное наблюдение за больными РА с бессимптомным ИПЛ выявило клинико-рентгенологическую прогрессию в течение 2-х лет почти у половины пациентов [10]. В связи с этим актуальность раннего выявления поражения легких возрастает, причем вышеуказанная категория пациентов нуждается в активном скрининге на предмет вовлечения респираторной системы.

Высокая лучевая нагрузка наряду с экономической затратностью ограничивает использование МСКТ в качестве метода раннего выявления и мониторинга ИПЛ при РА, а исследование функциональных легочных показателей (функция внешнего дыхания (ФВД), исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) не обладает достаточной специфичностью. При этом практически не изучено патогенетическое значение сосудистого компонента в поражении легких при РА, а также отсутствует опыт использования единственного относительно специфичного метода

исследования легочной перфузии — однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) — как потенциального метода обнаружения поражения легких при РА. Таким образом, роль сосудистых нарушений в патогенезе вовлечения легких и диагностическая значимость ОФЭКТ нуждаются в изучении. В последние годы активно ведется поиск сывороточных маркеров поражения легких при РА [8]. В этом отношении синдекан-1 как индикатор повреждения эндотелиального гликокаликса является малоизученным, но потенциально перспективным фактором в исследовании сосудистого компонента в рамках поражения легких при РА. Синдекан-1 (он же CD138) относится к гепаран-сульфатным протеогликанам гликокаликса из семейства синдеканов, преимущественно экспрессируется на эндотелиальных клетках [11, 18, 20]. Синдекан-1 обладает противовоспалительным эффектом, благодаря свойству его поверхностного домена связываться с цитокинами, адгезионными молекулами, а также протезами (Рис. 1). Кроме того, он влияет на ремоделирование межклеточного матрикса и развитие фиброза, ангиогенез и другие процессы. [12, 18, 19]. За последние годы накопились работы, посвященные синдекану-1 как маркеру эндотелиального повреждения, а также его роли в регуляции сосудистого тонуса [9, 13, 21]. Большинство исследований синдекана-1 проводится у онкологических больных [4], но, по последним данным, синдекан-1 играет определенную роль при хронических воспалительных заболеваниях кишечника [22] и системной склеродермии [23], что открывает перспективы его изучения как маркера при аутоиммунной патологии.

Целью данной работы явилось изучение роли сосудистых нарушений в патогенезе поражения легких при РА, в ходе чего планировалось установить снижение регионарного кровотока и повреждение эндотелиального гликокаликса при легочных проявлениях РА, а также определить зависимость между тяжестью структурных изменений в легочной ткани и степенью перфузионных нарушений.



Рис. 1. Спектр взаимодействий синдекана-1

Материал и методы исследования

В исследование были включены 61 пациент: 55 женщин (90 %) и 6 мужчин (10 %) с РА, достоверным по критериям ACR/EULAR 2010 года. Возраст больных от 24 до 83 (средний возраст – 52 года). В группу контроля вошли 26 практически здоровых лиц.

Критерием невключения в исследование являлось наличие следующих коморбидных состояний: сопутствующие пульмонологические заболевания (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких и др.), онкологическая и ревматологическая патология (другие системные заболевания и васкулиты), наличие в анамнезе профессионального контакта с пультотоксикатами и перенесенной лучевой терапии по поводу онкологических заболеваний.

В ходе предварительной беседы с больными РА уточнялось наличие пульмонологических жалоб, использование и состав базисной терапии РА, фиксировалось наличие у больных системных проявлений и осложнений РА, статус и стаж курения (табл. 1). После этого проводилось анкетирование по валидированной версии опросника HAQ (Health Assessment Questionnaire). Затем всем пациентам выполнялось физикальное обследование, рентгенография / флюорография (ФЛГ) легких, исследование крови на ревматоидный фактор (РФ) и уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Анализировались также лабораторные показатели воспаления (скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ), с их помощью рассчитывался индекс активности суставного синдрома DAS28 (Disease activity score). Для уточнения рентгенологической стадии артрита выполнялась рентгенография кистей и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) лучезапястных суставов.

Функциональное состояние легких (функция внешнего дыхания ФВД), а также диффузионная способность по монооксиду углерода (DLCO) оценивались с помощью диагностического комплекса MasterScreen Diffusion Vmax Series (CareFusion, Germany 234 GmbH, Erich Jaeger) на спирометре 2130 и плетизмографе 6200 Autobox с дополнительной функцией определения DL. С помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР, МСКТ) проводилась оценка состояния паренхимы легких у больных РА.

Исследование выполнялась на мультиспиральных рентгеновских компьютерных томографах «Asteion» (Toshiba) и Bright Speed (GE). Сканирование проводилось в каудокраниальном направлении (для уменьшения двигательных артефактов), шаг спирали (pitch) 3.5, толщина среза 0,5 см. Положения пациента – лежа с руками за головой, с задержкой дыхания на глубоком вдохе. Также проводилась повторная КТВР на выдохе, позволяющая оценить наличие обструктивных нарушений (мозаичность вентиляции легочной ткани, наличие «воздушных ловушек»).

Состояние кровообращения в легких у больных РА оценивалось с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) на двухдетекторной гамма-камере Philips Forte (USA). Внутривенно вводили радиофармацевтический препарат (РФП) в дозе 1,0–1,5 МБк на 1 кг веса тела исследуемого. Для последующей синхронизации изображения ОФЭКТ и МСКТ на область акромиального отростка лопатки помещали радиоактивную метку (2 мБк). Пациента обследовали в положении лежа в режиме Total Body, в течение 10–12 минут по программе Lung Spect. Обработку исследования проводили с использованием высокочастотного фильтра Furse трансформации по методу Henning.

Пациентам с наиболее выраженными изменениями в легких выполняли совмещение компьютерно-томографических сканов МСКТ и ОФЭКТ на рабочей станции гамма-камеры с использованием функции Fusion, в формате Dicom 3 с функцией Export-Import, в пакете Philips JetStream Workspace. Всем больным РА и здоровым лицам в контрольной группе выполнялось определение в сыворотке крови синдекана-1 методом иммуноферментного анализа на микропланшетном ридере ELx 800 (BIOTEK INSTRUMENTS, USA). Для сопоставления степени поражения легких по результатам визуализирующих лучевых исследований (МСКТ и ОФЭКТ), т. е. структурных изменений легочной ткани и легочного кровотока, были разработаны балльные шкалы.

В шкале тяжести обнаруживаемого по МСКТ поражения легких за каждое выявленное изменение присваивался определенный балл от 1 до 3 в зависимости от степени выраженности. Суммарный балл в обследуемой группе составил от 0 до 14 (4,82±3,45).

Клиническая характеристика больных

Таблица 1

Параметр	Значение
Пол: мужчины / женщины, % (n)	10 / 90 (6 / 55)
Курение, % (n)	31 (18)
Возраст, годы, М±σ	52±13
Возраст дебюта РА, годы, М±σ	43±13
Средняя длительность заболевания, годы	9
Серопозитивность по РФ, % (n)	75 (46)
Серопозитивность по АЦЦП, % (n)	66 (40)
Наличие системных проявлений, % (n)	46 (28)
DAS28 на момент исследования, М±σ	4,35±1,51

Таблица 2

Сегменты легкого	Правое легкое			Левое легкое		
	Снижение перфузии	Значительное снижение перфузии	Дефект перфузии	Снижение перфузии	Значительное снижение перфузии	Дефект перфузии
S1	26,1	4,3	—	30,4	4,3	4,3
S2	21,7	—	4,3	30,4	4,3	4,3
S3	17,4	8,7	8,7	26,1	4,3	8,7
S4	21,7	4,3	4,3	30,4	4,3	8,7
S5	26,1	—	—	39,1	4,3	8,7
S6	4,3	—	4,3	13,0	—	8,7
S7	8,7	—	—	8,7	—	—
S8	4,3	—	8,7	21,7	4,3	—
S9	13,0	—	4,3	4,3	—	—
S10	4,3	—	4,3	—	—	4,3

Нарушения легочного кровотока, при их наличии, в зависимости от степени снижения микроциркуляции и количества вовлеченных легочных сегментов трактовались как легкие (1 балл), средней степени (2 балла), тяжелые и крайне тяжелые (3 и 4 балла соответственно). Суммарный балл от 0 до 4 ($2,08 \pm 0,93$). С помощью программы SPSS Statistics version 22.0 осуществлялась статистическая обработка полученных данных. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Пирсона. При сравнении величин с нормальным распределением применялся t-критерий для независимых выборок, в ином случае критерий Манна–Уитни. Различия и корреляции считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

По данным ОФЭКТ диффузные нарушения микроциркуляции средней степени выраженности в легких были выявлены у всех больных, у 4 % – тяжелой степени. Снижения кровотока носили симметричный двусторонний характер и имели неравномерную выраженность в различных сегментах легких (табл. 2). Локальные изменения также отличались по своей тяжести: от легких до значительных, вплоть до дефектов накопления радиофармпрепарата.

В целом, при использовании разработанной нами интегральной шкалы сосудистых нарушений в легких у пациентов с РА выявленные снижения кровотока были оценены как легкие в 33 % случаев, средней степени — в 30 %, тяжелые — в 33 %, и крайне тяжелые — у 4 % больных.

В подгруппе больных РА старше 50 лет тяжесть сосудистых нарушений оказалась достоверно выше, чем у более молодых ($p = 0,006$). Статистический анализ показал наличие корреляционных связей между выраженностью сосудистых нарушений по интегральной шкале ОФЭКТ и возрастом пациента с РА ($r = 0,653$; $p = 0,001$), активностью суставного синдрома по индексу DAS28 ($r = 0,545$; $p = 0,006$) и величиной СОЭ ($r = 0,629$; $p = 0,001$). По результатам ФВД у 70 % больных были выявлены признаки бронхообструкции: снижение МОС75 % (мгновенная

объемная скорость после выдоха 75 % функциональной жизненной емкости легких), снижение SGaw (удельная проводимость бронхов) и повышение ООЛ (остаточный объем легких) по сравнению с должными величинами. У данной категории пациентов снижение регионарного легочного кровотока коррелировало со степенью бронхообструктивных нарушений ($r = 0,585$; $p = 0,011$).

Выявленные с помощью ОФЭКТ сосудистые нарушения соответствовали выраженности структурных изменений в легочной ткани, обнаруженных на МСКТ ($r = 0,434$; $p = 0,044$). При анализе совмещенных образов МСКТ и ОФЭКТ выявленные зоны локальной гипоперфузии совпадали с участками усиления периферического легочного интерстиция, фиброзными изменениями тяжистого характера и проявлениями терминального бронхиолита и бронхообструкции, при этом зона сниженного кровотока оказалась шире, чем структурные изменения в легочной ткани. Уровень определенного в сыворотке крови синдекана-1 оказался достоверно выше у больных РА в сравнении с группой контроля ($3,47 \pm 2,43$ и $2,25 \pm 2,39$ соответственно, $p = 0,019$). Содержание синдекана-1 положительно коррелировало с возрастом больного ($r = 0,301$; $p = 0,023$) и позитивностью по АЦЦП ($r = 0,401$; $p = 0,017$). У АЦЦП-позитивных пациентов синдекан-1 оказался почти в 2 раза выше, чем у АЦЦП-негативных ($4,03 \pm 2,27$ и $2,05 \pm 2,08$ соответственно, $p = 0,015$), и в этой подгруппе больных он положительно коррелировал с активностью заболевания по индексу DAS28 ($r = 0,478$; $p = 0,024$) и со снижением легочного кровотока по результатам ОФЭКТ ($r = 0,722$; $p = 0,028$). Таким образом, в подгруппе АЦЦП-позитивных больных пациенты с высоким содержанием синдекана-1 в крови имели более выраженные изменения легочного кровотока по данным ОФЭКТ (Рис.2). У АЦЦП-негативных пациентов значимых корреляций уровня синдекана-1 выявлено не было. Не было отмечено достоверных различий по содержанию синдекана-1 между подгруппами серопозитивных и серонегативных по РФ больных.

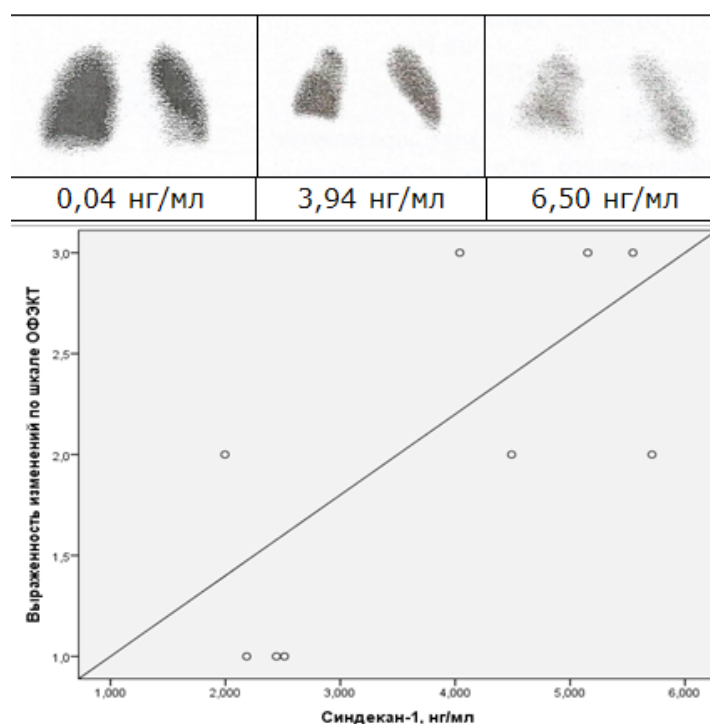


Рис. 2. Уровень синдекана-1 и легочный кровоток у АЦЦП-позитивных больных РА

Обсуждение результатов

Согласно полученным нами данным более чем у половины больных РА были обнаружены нарушения регионарного легочного кровотока средней и тяжелой степени выраженности, что свидетельствует о безусловной роли сосудистых нарушений в патогенезе поражения легких при РА. По современным представлениям о механизмах развития легочного поражения и пневмофиброза у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких различного генеза, систематизированных в работе Bagnato G., Harari S. [6], площадкой для развития аутоиммунного процесса является зона между сосудами микроциркуляторного русла и альвеолярным эпителием. Развивающееся при этом воспаление сопровождается повреждением клеток эндотелия и альвеолоцитов, что ведет к активации коагуляционного каскада, высвобождению ряда биологически активных веществ, в частности CTGF (connective tissue growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), TGF- β (transforming growth factor beta), VEGF (vascular endothelial growth factor), эндотелин-1 и др., действие которых приводит к активации фибробластов и запуску процесса фиброобразования. Указанный выше VEGF влияет также на ангиогенез, а эндотелин-1 обладает мощным вазоконстрикторным эффектом [6]. Таким образом, описанный механизм развития интерстициального поражения легких при аутоиммунной патологии объясняет наблюдаемые нами сосудистые нарушения у больных РА.

Наличие корреляционных связей между снижением регионарного легочного кровотока и возрастом пациента, а также большая выраженность сосудистых нарушений в подгруппе больных РА старше 50 лет, по нашему мнению, связаны с более

высокой частотой и тяжестью поражения легких у пациентов старшего возраста. Возраст в настоящее время признан фактором риска развития легочного поражения большинством исследователей [2, 10]. Связь большей тяжести сосудистых нарушений с наличием коморбидной патологии, могущей привести к снижению микроциркуляции (сахарный диабет, гипертоническая болезнь и др.), была отвергнута нами при статистическом анализе, к тому же результаты МСКТ обследования больных также коррелировали с возрастом пациента ($r = 0,366$; $p = 0,033$).

По нашим данным отмечена большая выраженность сосудистых нарушений в легких у больных РА с высокой степенью активности суставного поражения, оцениваемой по величине интегрального показателя DAS28 и СОЭ, что говорит о соответствии интенсивности воспаления и связанного с ним снижением кровотока в легких с активностью синовита. Использование базисной терапии сопровождалось более высокими показателями легочной перфузии ($r = 0,404$; $p = 0,05$), что свидетельствует о том, что достижение ремиссии суставного синдрома при применении противовоспалительных препаратов обеспечивает снижение активности экстраартикулярного поражения.

По результатам нашего исследования у 70 % больных РА были выявлены признаки бронхообструкции при спирометрии. В настоящее время во многих работах уже отмечена частая встречаемость бронхообструктивных нарушений у больных РА [7, 14], обусловленных, как правило, развитием облитерирующего бронхолита. По данным литературы это относительно редкая патология, однако, Mori et al (2010) доказали, что бронхообструктивный тип ФВД встречается также и у больных РА, не имеющих кар-

тины бронхиолита по данным МСКТ и у пациентов без патологических изменений на МСКТ [14]. Не исключено, что больные РА с бронхообструктивным типом ФВД имеют субклинически протекающий облитерирующий бронхиолит. Результаты нашего обследования показали, что больные РА с бронхообструктивными нарушениями имеют сниженный легочный кровоток по ОФЭКТ. Также обращает на себя внимание большая выраженность сосудистых нарушений в верхних и средних сегментах легких S1–S5 (табл.2).

При этом, в работах Лукиной О.В. и соавт. (2013) уже было отмечено наличие перфузионных нарушений при бронхообструктивной патологии легких, а также было продемонстрировано преимущественное верхнедолевое снижение кровотока при бронхообструкции [3]. По всей очевидности, гипоперфузия верхних отделов легких у больных РА также связана с бронхообструктивными нарушениями, подтверждением чему служат совпадение участков мозаичной вентиляции (признак бронхообструкции на МСКТ) с зонами гипоперфузии при ОФЭКТ/МСКТ совмещении, а также корреляция между тяжестью сосудистых нарушений по ОФЭКТ и бронхообструкцией по ФВД.

В целом, вопрос о патогенезе бронхообструктивных нарушений у больных РА и о механизме снижения кровотока при бронхообструкции практически не изучался, однако, на этот счет имеются предположения. Поскольку обструкция мелких бронхиол при облитерирующем бронхиолите связана с перибронхиальным фиброзированием, то, как мы предполагаем, в этом процессе могут быть задействованы те же участники, что и в патогенезе интерстициального фиброза (CTGF, PDGF, TGF- β , VEGF, эндотелин-1 и др.), а их возможную роль в сосудистых нарушениях мы обсудили выше. Кроме того, снижение легочной микроциркуляции может быть обусловлено шунтированием кровотока в неентируемых зонах легких.

Таким образом, на регионарный кровоток в легких влияют не только структурная перестройка легочной ткани (фиброзирование), но и другие нарушения (бронхиолит, бронхообструкция и др.). С одной стороны, это ограничивает использование ОФЭКТ как метода скрининга поражения легких при РА, лишая его специфичности. С другой стороны, учитывая характерные различия в топике поражения легких (бронхообструкция преимущественно в верхних и средних долях, интерстициальные изменения – в нижних сегментах легких), обнаружение значительного снижения кровотока или даже дефектов перфузии в нижних долях может с большей вероятностью свидетельствовать об интерстициальном поражении. К тому же при анализе совмещенных образов МСКТ и ОФЭКТ выявленные зоны гипоперфузии на ОФЭКТ, соответствуя участкам поражения легких по МСКТ, оказываются шире последних, что говорит о большей чувствительности радионуклидного исследования [1].

Определение в сыворотке крови синдекана-1 позволило обнаружить, что у больных РА его содержание достоверно выше в сравнении с группой кон-

троля. Поскольку синдекан-1 является компонентом эндотелиального гликокаликса, и, по мнению многих авторов [9, 13, 21], считается маркером эндотелиального повреждения, то повышение его содержание в крови мы связываем с развитием воспаления и связанного с ним локального удаления («shedding») синдекана-1 с поверхности эндотелия. Поэтому повышенные уровни синдекана-1 у больных РА по сравнению со здоровыми лицами свидетельствуют о наличии у них воспалительного процесса, причем маловероятно, что основным источником синдекана-1 является микроциркуляторная сеть воспаленной синови при РА, поскольку при артрите молекула протеогликана должна сначала преодолеть барьер между синовией и микрососудом, чтобы оказаться в крови.

Таким образом, учитывая гораздо большую общую площадь поверхности микрососудов легких по сравнению с синовиальной оболочкой вовлеченных при РА суставов, то повышение уровня синдекана-1 в крови, как мы считаем, связано прежде всего с поражением легких, а количеством синдекана-1, удаленного с эндотелия вследствие синовита, можно пренебречь ввиду его малой величины и приблизительного равенства у всех пациентов с синовитом.

Особенности поражения легких в зависимости от серологического профиля РА является одной из наиболее актуальных проблем в ревматологии [10, 15, 16, 17]. Наблюдаемая многими исследователями большая частота и тяжесть поражения респираторной системы у АЦЦП-позитивных больных РА объясняется Perry et al. (2014) особым патогенезом вовлечения легких в данной подгруппе. По их мнению, образование цитруллинированных пептидов на первом этапе развития РА происходит в легких, а не в суставах [17]. Данная гипотеза объясняет появление АЦЦП в доклиническую фазу РА, а также случаи манифестации ассоциированного с РА легочного поражения до дебюта суставного синдрома.

По нашим данным изменения в легких на МСКТ и ОФЭКТ у АЦЦП-позитивных больных оказались более выраженными, чем у АЦЦП-негативных, но различия не достигли статистической значимости, что связано, вероятно, с малой выборкой АЦЦП-негативных пациентов.

Весьма примечательно то, что уровень синдекана-1 коррелирует с позитивностью по АЦЦП, и его содержание у АЦЦП-позитивных больных РА почти в 2 раза превышает данный показатель у АЦЦП-негативных пациентов (Рис. 2), что свидетельствует о вероятной патогенетической связи между синдексаном-1 и АЦЦП. В то же время в подгруппе АЦЦП-позитивных больных выявлена сильная корреляционная зависимость между синдексаном-1 и активностью РА по индексу DAS28, а также легочным кровотоком по ОФЭКТ, чего не обнаруживалось у АЦЦП-негативных пациентов. С одной стороны, приведенные данные свидетельствуют о том, что содержание синдекана-1 в крови отражает степень нарушения легочного кровотока. С другой стороны, можно предположить, что тяжесть поражения легких и сосудистых нарушений у АЦЦП-позитивных

больных РА настолько отличны от таковых у АЦЦП-негативных, что корреляции между синдеканом-1 и легочной перфузией исчезают при объединении всех больных в одну выборку.

Резюмируя полученные нами данные, мы предлагаем следующую модель патогенеза поражения легких при РА, объясняющую связь между АЦЦП, синдеканом-1 и легочным кровотоком. Цитруллинирование пептидов и развитие иммунного ответа приводит к генерации АЦЦП. Атака этими антителами суставов вызывает манифестацию РА. Кроме этого, появление таких факторов, как курение и интеркуррентная инфекция, усиливает цитруллинирование пептидов в легких, и уже накопленный пул АЦЦП вызывает воспаление в легочной ткани. Развивающееся воспаление приводит к удалению синдекана-1 с поверхности эндотелия, к возникновению эндотелиальной дисфункции и локальному снижению кровотока в легких.

Литература

1. Амосов В.И., Сперанская А.А., Золотницкая В.П. Возможности лучевой диагностики в оценке сосудистых нарушений у больных с диссеминированными процессами в легких // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2011. Т. 1. № 2 (2). С. 36-46.
2. Бестаев Д.В., Божьева Л.А., Волков А.В. и др. Субклиническая форма интерстициального поражения легких при ревматоидном артрите // Клиницист. 2015. № 1. С. 30-36.
3. Лукина О.В., Амосов В.И., Золотницкая В.П. и др. Лучевая диагностика нарушений кровообращения у больных хронической обструктивной болезнью легких различных фенотипов // Лучевая диагностика и терапия. 2013. № 4 (4). С. 88-94.
4. Карамышева А.Ф. О новых диагностических возможностях CD138 (синдекана-1) при множественной миеломе // Успехи молекулярной онкологии. 2015. Т. 2. № 3. С. 43-50.
5. Шеянов М.В., Щедрина И.С. Влияние поражений легких и нижних дыхательных путей на качество жизни пациентов с ревматоидным артритом // Вестник межнационального центра исследования качества жизни. 2014. № 23-24. С. 24-33.
6. Bagnato G., Harari S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases // Eur Respir Rev. 2015. №24(135). P.102-14. doi: 10.1183/09059180.00003214.
7. Cordier J.F. Challenges in pulmonary fibrosis. 2: Bronchiolocentric fibrosis // Thorax. 2007. №62(7). P.638-649. doi: 10.1136/thx.2004.031005.
8. Doyle T.J., Patel A.S., Hatabu H. et al. Detection of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease is enhanced by serum biomarkers // Am J Respir Crit Care Med. 2015. №191(12). P.1403-1412. doi: 10.1164/rccm.201411-1950OC.
9. Florian J.A., Kosky J.R., Ainslie K. et al. Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells // Circ Res. 2003. №93(10). P.136-142.
10. Gochuico B.R., Avila N.A., Chow C.K. et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis // Arch Intern Med. 2008. №168(2). P.159-166. doi: 10.1001/archinternmed.2007.59.
11. Götte M., Echtermeyer F. Syndecan-1 as a regulator

Выводы

На основании полученных нами данных можно заключить:

1. Сосудистые нарушения являются неотъемлемым компонентом в патогенезе поражения легких при РА, и снижение легочного кровотока отражает степень поражения дыхательной системы у данной категории больных.
2. Оценка нарушений кровообращения легких с помощью ОФЭКТ является высокоинформативным методом, особенно при бронхообструктивных нарушениях при РА.
3. Нарушение кровообращения в легких коррелирует с повышением в сыворотке синдекана-1 – показателя повреждения эндотелиального гликокаликса, что открывает потенциальные перспективы для использования его в качестве маркера поражения легких при РА.

of chemokine function // Scientific World Journal. 2003. №3. P.1327-1331. doi: 10.1100/tsw.2003.118.

12. Kliment C.R., Englert J.M., Gochuico B.R. et al. Oxidative stress alters syndecan-1 distribution in lungs with pulmonary fibrosis // J Biol Chem. 2009. №284(6). P.3537-3545. doi: 10.1074/jbc.M807001200.

13. Miranda C.H., de Carvalho Borges M., Schmidt A. et al. Evaluation of the endothelial glycocalyx damage in patients with acute coronary syndrome // Atherosclerosis. 2016. №247. P.184-188. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.023.

14. Mori S., Koga Y., Sugimoto M. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis // Mod Rheumatol. 2011. №21(2). P.164-173. doi: 10.1007/s10165-010-0376-5.

15. Olson A.L., Swigris J.J., Sprunger D.B. et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease associated mortality // Am J Respir Crit Care Med. 2011. №183(3). P.372-378. doi: 10.1164/rccm.201004-0622OC.

16. Paulin F., Doyle T.J., Fletcher E.A. et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis: shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms // Rev Invest Clin. 2015. №67(5). P.280-286.

17. Perry E., Kelly C., Eggleton P. et al. The lung in ACPA-positive rheumatoid arthritis: an initiating site of injury? // Rheumatology (Oxford). 2014. №53(11). P.1940-1950. doi: 10.1093/rheumatology/keu195.

18. Stepp M.A., Pal-Ghosh S., Tadvalkar G., Pajoohesh-Ganji A. Syndecan-1 and its expanding role of contacts // Adv Wound Care (New Rochelle). 2015. №4(4). P.235-249.

19. Tang G.L., Weitz K. Impaired arteriogenesis in syndecan-1(-/-) mice // J Surg Res. 2015. №193(1). P.22-27. doi: 10.1016/j.jss.2014.08.002.

20. Teng Y.H., Aquino R.S., Park P.W. Molecular functions of syndecan-1 in disease // Matrix Biol. 2012. №1. P.3-16. doi: 10.1016/j.matbio.2011.10.001.

21. Torres Filho I.P., Torres L., Salgado C., Dubick M.A. Plasma syndecan-1 and heparan sulfate correlate with microvascular glycocalyx degradation in hemorrhaged rats after different resuscitation fluids // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2016. №310(11). P.1468-1478. doi: 10.1152/

22. Yablecovitch D., Stein A., Shabat-Simon M. et al. Soluble syndecan-1 levels are elevated in patients with inflammatory bowel disease // *Dig Dis Sci.* 2015. №60(8). P.2419-2426. doi: 10.1007/s10620-015-3589-9.

23. Wu C.Y., Asano Y., Taniguchi T. et al. Serum level of circulating syndecan-1: A possible association with proliferative vasculopathy in systemic sclerosis // *J Dermatol.* 2016. №43(1). P.63-66. doi: 10.1111/1346-8138.12986.

UDK [616.72-002.772:616-092.6]

**Nesterovich I. I., Nochevnaya K. V., Rabik Y. D.,
Speranskaya A. A., Zolotnitskaya V. P., Amosova N. A.,
Amosov V. I., Trofimov V. I. Vlasov T. D.**

Role of vascular disorders in lung injury in patients with rheumatoid arthritis

Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University

197022, Russian Federation, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy street 6-8

e-mail: k.nochevnaya@mail.ru

Abstract

Introduction. The incidence of respiratory system involvement in patients with rheumatoid arthritis (RA) has currently increased; thereby new diagnostic methods have been developed actively. Meanwhile role of vascular disorders in pathogenesis of lung injury is almost unknown and single-photon emission computed tomography (SPECT) isn't used as method of lung assessment in RA. The detector of endothelial glycocalyx damage syndecan-1 is little known but potentially perspective serum marker of lung injury in RA.

Objective. The purpose of the study was to investigate the role of vascular disorders in lung injury in patients with RA.

Materials and methods. 61 patients with RA without comorbid lung diseases were enrolled in the study. Control group consisted of 26 healthy persons. Patients underwent survey and physical examination, high-resolution computed tomography (HRCT) and SPECT of the lungs and pulmonary function tests (PFTs). Also serum levels of rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCP) and syndecan-1 were measured.

Results. All patients developed microcirculation impairment on SPECT. Vascular disorders were according to changes of lung structure detected by HRCT ($r = 0,434$; $p = 0,044$). Areas of hypoperfusion matched with ground glass opacities, lung fibrosis, branching linear structures and airway obstruction on HRCT-SPECT fusion scans. Syndecan-1 level was higher in patients with RA compared with healthy controls ($p = 0,019$).

Conclusion. Vascular disorders are important in pathogenesis of lung injury in RA, and SPECT has high sensitivity in lung assessment. Perfusion impairment in lungs correlates with syndecan-1 level, thus syndecan-1 could be used as marker of lung injury in RA thereafter. .

Keywords: rheumatoid arthritis, lung injury, vascular disorders, endothelial damage, computed tomography, single-photon emission computed tomography, syndecan-1.

References

1. Amosov V.I., Speranskaya A.A., Zolotnickaya V.P. Vozmozhnosti luchevoj diagnostiki v ocenke sosudistyh narushenij u bol'nyh s disseminirovannymi processami v legkih [Modern abilities of radiologic assessment of microcirculation disturbances in patients with interstitial lung diseases] // *Rossijskij elektronnyj zhurnal luchevoj diagnostiki* [Russian Electronic Journal of Radiology]. 2011. V. 1. № 2 (2). P. 36-46. [In Russian].

2. Bestaev D.V., Bozhyeva L.A., Volkov A.V. i dr. Subklinicheskaja forma interstitsial'nogo porazhenija legkih pri revmatoidnom artrite [Subclinical interstitial pulmonary injury in rheumatoid arthritis] // *Klinicist* [The Clinician]. 2015. № 1. P. 30-36. [In Russian].

3. Lukina O.V., Amosov V.I., Zolotnitskaya V.P. i dr. Luchevaja diagnostika narushenij krovoobrazhenija u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih razlichnyh fenotipov [Radiological diagnosis of circulatory disorders in patients with different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease] // *Luchevaja diagnostika i terapija* [Diagnostic radiology and radiotherapy]. 2013. № 4 (4). P. 88-94. [In Russian].

4. Karamysheva A.F. O novyh diagnosticheskikh vozmozhnostjakh CD138 (sindekana-1) pri mnozhestvennoj mielome [The new diagnostic features of CD138 (syndecan-1)

in multiple myeloma] // *Uspehi molekularnoj onkologii* [Advances in molecular oncology]. 2015. V. 2. № 3. P. 43-50. [In Russian].

5. Shejanov M.V., Shhedrina I.S. Vlijanie porazhenij legkih i nizhnih dyhatel'nyh putej na kachestvo zhizni pacientov s revmatoidnym artritom [Effect of pulmonary and lower respiratory tract diseases on quality of life of women with rheumatoid arthritis] // *Vestnik mezhnacional'nogo centra issledovanija kachestva zhizni* [Bulletin of the Multinational Center of Quality of Life Research]. 2014. № 23-24. P. 24-33. [In Russian].

6. Bagnato G., Harari S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases // *Eur Respir Rev.* 2015. №24(135). P.102-14. doi: 10.1183/09059180.00003214.

7. Cordier J.F. Challenges in pulmonary fibrosis. 2: Bronchiolocentric fibrosis // *Thorax.* 2007. №62(7). P.638-649. doi: 10.1136/thx.2004.031005.

8. Doyle T.J., Patel A.S., Hatabu H. et al. Detection of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease is enhanced by serum biomarkers // *Am J Respir Crit Care Med.* 2015. №191(12). P.1403-1412. doi: 10.1164/rccm.201411-1950OC.

9. Florian J.A., Kosky J.R., Ainslie K. et al. Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells // *Circ Res.* 2003. №93(10). P.136-142.

10. Gochuico B.R., Avila N.A., Chow C.K. et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis // *Arch Intern Med.* 2008. №168(2). P.159-166. doi: 10.1001/archinternmed.2007.59.
11. Götte M., Echtermeyer F. Syndecan-1 as a regulator of chemokine function // *Scientific World Journal.* 2003. №3. P.1327-1331. doi: 10.1100/tsw.2003.118.
12. Kliment C.R., Englert J.M., Gochuico B.R. et al. Oxidative stress alters syndecan-1 distribution in lungs with pulmonary fibrosis // *J Biol Chem.* 2009. №284(6). P.3537-3545. doi: 10.1074/jbc.M807001200.
13. Miranda C.H., de Carvalho Borges M., Schmidt A. et al. Evaluation of the endothelial glycocalyx damage in patients with acute coronary syndrome // *Atherosclerosis.* 2016. №247. P.184-188. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.023.
14. Mori S., Koga Y., Sugimoto M. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis // *Mod Rheumatol.* 2011. №21(2). P.164-173. doi: 10.1007/s10165-010-0376-5.
15. Olson A.L., Swigris J.J., Sprunger D.B. et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease associated mortality // *Am J Respir Crit Care Med.* 2011. №183(3). P.372-378. doi: 10.1164/rccm.201004-0622OC.
16. Paulin F., Doyle T.J., Fletcher E.A. et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis: shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms // *Rev Invest Clin.* 2015. №67(5). P.280-286.
17. Perry E., Kelly C., Eggleton P. et al. The lung in ACPA-positive rheumatoid arthritis: an initiating site of injury? // *Rheumatology (Oxford).* 2014. №53(11). P.1940-1950. doi: 10.1093/rheumatology/keu195.
18. Stepp M.A., Pal-Ghosh S., Tadvalkar G., Pajoohesh-Ganji A. Syndecan-1 and its expanding role of contacts // *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015. №4(4). P.235-249.
19. Tang G.L., Weitz K. Impaired arteriogenesis in syndecan-1(-/-) mice // *J Surg Res.* 2015. №193(1). P.22-27. doi: 10.1016/j.jss.2014.08.002.
20. Teng Y.H., Aquino R.S., Park P.W. Molecular functions of syndecan-1 in disease // *Matrix Biol.* 2012. №1. P.3-16. doi: 10.1016/j.matbio.2011.10.001.
21. Torres Filho I.P., Torres L., Salgado C., Dubick M.A. Plasma syndecan-1 and heparan sulfate correlate with microvascular glycocalyx degradation in hemorrhaged rats after different resuscitation fluids // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016. №310(11). P.1468-1478. doi: 10.1152/ajpheart.00006.2016.
22. Yablecovitch D., Stein A., Shabat-Simon M. et al. Soluble syndecan-1 levels are elevated in patients with inflammatory bowel disease // *Dig Dis Sci.* 2015. №60(8). P.2419-2426. doi: 10.1007/s10620-015-3589-9.
23. Wu C.Y., Asano Y., Taniguchi T. et al. Serum level of circulating syndecan-1: A possible association with proliferative vasculopathy in systemic sclerosis // *J Dermatol.* 2016. №43(1). P.63-66. doi: 10.1111/1346-8138.12986.