

М. В. Ермолаева, О. В. Синяченко, А. М. Белоконь, Я. М. Песин
ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
ПО ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОМУ СОСТОЯНИЮ ЭКСПИРАТОВ

Донецкий государственный медицинский университет

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим системным воспалительным заболеванием соединительной ткани неизвестной этиологии, характеризующимся развитием эрозивно-деструктивного поражения суставов и внесуставными проявлениями [1, 2, 4, 6]. В Украине зарегистрировано около 140000 больных РА (в среднем 285 на 100000 взрослого населения), причем в центральных и западных областях распространенность заболевания достигает 400–600 случаев на 100000 [4].

У 7,2 % больных причиной смерти при РА является патология легких [7]. Ревматоидная пневмопатия чаще всего характеризуется поражением плевры, легочными ревматоидными узлами, васкулитом и диффузным интерстициальным пневмофиброзом [4, 8, 9]. Легочная патология может возникать вследствие отрицательного действия используемых средств патогенетической терапии РА (медикаментозно индуцированная пневмопатия) [3]. Необходимо отметить, что у больных РА изменения со стороны легких диагностируются при клинко-лабораторном и инструментальном исследовании значительно реже, чем выявляются на секции [5].

Целью настоящей работы стала оценка методов диагностики легочной патологии у больных РА по данным исследования конденсата выдыхаемой влаги (КВВ) или экспирата.

Материал и методы

Под наблюдением находились 249 больных РА, среди которых было 42 (16,9 %) мужчины и 207 (83,1 %) женщин в возрасте от 15 до 72 лет (в среднем $45,2 \pm 0,75$ года). В 88,4 % случаев выявлен серопозитивный вариант заболевания (титры ревматоидного фактора составили $1:\ln 5,1 \pm 2,56$). У 60,6 % больных обнаружены экстраартикулярные признаки РА: в 55,8 % случаев установлена анемия, в 54,2 % — поражение сердца (миокардиострофия, миокардит, пороки митрального клапана, перикардит), в 40,6 % — лимфаденопатия, в 24,9 % — полинейропатия, в 23,7 % — периферические ревматоидные узлы, в 22,9 % — поражение почек (амилоидоз, гломерулонефрит, интерстициальный нефрит), в 15,3 % — кожный васкулит, в 14,1 % — лихорадка, в 7,6 % — поражение глаз (ирит, иридоциклит), в 4,8 % — дигитальный артериит, в 4,4 % — сетчатое ливедо, в 1,2 % — синдром Шёгрена, в 0,8 % — тиреоидит. Изменения со стороны легких и/или плевры диагностированы у 31 (12,5 %) больного (13 мужчин и 18 женщин). В целом, легочная патология встречалась у мужчин чаще (соответственно в 31,0 % и 8,7 % наблюдений; $\chi^2=15,9$; $p<0,001$).

КВВ изучен нами у 39 больных, среди которых было 18,0 % мужчин и 82,1 % женщин в возрасте от 15 до 70 лет (в среднем $44,3 \pm 1,80$ лет). У 12,8 % пациентов установлена I ст. активности заболевания, у 61,5 % — II ст., у 25,6 % — III ст. (в среднем $2,1 \pm 0,10$). I стадия РА диагностирована в 7,7 % случаев, II — в 33,3 %, III — в 46,2 %, IV — в 12,8 % (в среднем $2,6 \pm 0,13$).

Серопозитивный вариант РА констатирован в 94,9 % наблюдений (титр ревматоидного фактора $1:\ln 4,94 \pm 3,463$). Пневмопатия выявлена у 12,8 % больных, кардиопатия — у 48,7 %, нефропатия — у 25,6 %.

Всем этим больным выполнялись спирография на аппарате Pneumoscreeen-II "Erich Jaeger", (Германия) и рентгенография легких, а по показаниям — компьютерная и магнитно-резонансная томография. Параллельно с помощью эхокардиографа "Hewlett Packard" (США) оценивали гемодинамику малого круга кровообращения. Определяли размеры правого желудочка, систолическое давление в легочной артерии, общее легочное сосудистое сопротивление, время укорочения кровотока в легочной артерии.

С помощью компьютерного тензиореометра "ADSA-Toronto-Lauda" (Канада-Германия) мы оценивали физико-химическое состояние КВВ: поверхностное натяжение (ПН) и реологические свойства, состоящие из эластичной части (определяемой только обратимыми процессами в монослое) и вязкой (связанной с потерей энергии вследствие релаксационных процессов на границе раздела или вблизи межфазной границы). В наших исследованиях использовалась быстрая стрессовая деформация расширения поверхности (при $t=12000$ сек) с определением модуля вязкоэластичности (ВЭ). После расширения капли ПН медленно релаксировало, т.е. возвращалось к своему первоначальному значению. Время релаксации (ВР) характеризовало способность монослоя восстанавливать исходное состояние (отражало кинетику адсорбции из раствора и процессы перестройки состояний адсорбированных молекул в условиях почти равновесного монослоя). Кроме того, компьютер высчитывал фазовый угол (ФУ) между амплитудными значениями деформации. Ошибка метода не превышает 0,2 %.

В качестве контроля физико-химические показатели КВВ изучены у 31 практически здорового человека (6 мужчин и 25 женщин в возрасте от 15 до 69 лет).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена на персональном компьютере (программы "Microsoft Excel", "Stadia.6.1/prof" и "Statistica"). Оценивали средние значения (M), их ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), критерии Стьюдента (S), Фишера (F), Вилкоксона (W), Рао (R), Крускала-Уоллиса (KW), Хи-квадрат (χ^2) и достоверность статистических показателей (p).

Результаты и их обсуждение

Пневмопатия при РА характеризовалась сухим (22,6 % больных) или выпотным плевритом (16,1 %), диффузным интерстициальным фиброзом (29,0 %), фиброзирующим альвеолитом (6,5 %), множественными ревматоидными узелками (12,9 %), облитерирующим бронхиолитом (3,2 %). У двух шахтеров-угольщиков РА сочетался с пневмокониозом (силикозом, антракозом), что позволило диагностировать у них болезнь Колине-Каплана (6,5 %).

На развитие поражений легких оказывали свое влияние пол больных (KW=5,32, $p=0,021$), их возраст (KW=5,16,

$p=0,023$), степень активности патологического процесса ($KW=19,0$, $p<0,001$), серологический вариант болезни ($KW=8,05$, $p=0,005$), наличие кардиопатии ($KW=11,6$, $p=0,001$). Поражение легких и/или плевры не зависело от длительности заболевания, стадии РА, тяжести артрита, уровня артериального давления, показателей общего периферического сосудистого сопротивления и сократительной способности миокарда.

Тяжесть поражения легких мы выражали в баллах (от 0 до 3), которые определялись вариантом пневмопатии, уровнем дыхательной недостаточности, тяжестью изменений гемодинамики в малом круге кровообращения, наличием экссудата в плевральной полости и его количеством. Степень тяжести пневмопатии имела прямую корреляционную связь с возрастом больных ($r=+0,149$, $p=0,017$), активностью патологического процесса ($r=+0,256$, $p<0,001$) и уровнем ревматоидного фактора в крови ($r=+0,180$, $p=0,005$).

Параметры адсорбционной (межфазной) тензиореометрии КВВ у больных и здоровых представлены в таблице. Развитие патологии легких при РА сопровождалось нормальными значениями ПН и ВЭ на фоне снижения ФУ тензиограмм и резкого повышения ВР. Если у больных без пневмопатии поверхностная активность составила $49,7$ мН/м, а ВР — $765\pm 93,8$ с, то с поражением легких — $59,8\pm 3,08$ мН/м и $1330\pm 207,0$ с (соответственно $S=2,62$, $p=0,012$; $F=4,49$, $p=0,078$ и $S=2,47$, $p=0,017$; $F=1,39$, $p=0,412$). Увеличение ПН КВВ можно рассматривать как недостаток продукции легочного сурфактанта у такой категории больных.

Необходимо подчеркнуть, что при традиционном обследовании изменения со стороны легких обнаружены у 12,5 % больных, тогда как нарушения физико-химических свойств КВВ выявлены у 59,0 % или в 4,7 раза чаще ($\chi^2=47,9$, $p<0,001$). Уменьшение либо увеличение (соответственно $<M\pm 3m>$ здоровых людей) ПН, ФУ, ВЭ и ВР экспираторов выявлены соответственно у 51,3 %, 43,6 %, 59,0 % и 53,9 % больных РА. При развитии патологии легких поверхностная активность выдыхаемой влаги ни у одного из обследованных пациентов не изменялась, что, возможно, является компенсаторным фактором в количественном и качественном отношении выработки легочного сурфактанта, тогда как повышение релаксации отмечено во всех случаях. Мы считаем, что у больных РА повышение ВР КВВ более 1100 с ($>M+3m$ больных) свидетельствует о наличии легочной патологии.

Следует отметить, что у больных женщин нарушения физико-химических свойств КВВ оказались более выраженными в сравнении с мужчинами, что может свиде-

тельствовать о более значимых у них изменениях сурфактантной системы легких. Правда, статистически достоверные различия касались лишь ВР данной биологической жидкости ($S=2,59$, $p=0,013$; $F=4,85$, $p=0,029$), а средние значения этого показателя у мужчин и женщин соответственно составили $771\pm 105,0$ с и $1140\pm 102,0$ с. В целом, не установлено влияния пола на физико-химическое состояние экспираторов у больных РА.

С возрастом пациентов и тяжестью суставного синдрома (оцененной по индексу Лансбури), прямо коррелировали показатели ПН КВВ (соответственно $r=+0,323$, $p=0,042$ и $r=+0,643$, $p=0,013$) и ВР ($r=+0,480$, $p=0,002$ и $r=+0,701$, $p=0,005$), а обратно — с ВЭ ($r=-0,351$, $p=0,027$ и $r=-0,627$, $p=0,016$). ФУ тензиограмм имел корреляционную связь со степенью активности патологического процесса ($r=-0,578$, $p<0,001$) и с сократительной способностью миокарда по данным фракции выброса крови левым желудочком сердца ($r=+0,416$, $p=0,033$). Можно считать, что снижение ФУ экспираторов менее 180 мНм⁻¹с^{1/2} ($<M-3m$ больных) относится к прогноз-негативным признакам течения РА.

На состояние КВВ влияли возраст больных ($W=0,003$, $R=1,63$, $p=0,034$), длительность заболевания ($W=0,04$, $R=1,89$, $p=0,004$) и степень активности патологического процесса ($W=0,20$, $R=10,20$, $p<0,001$), но не стадия болезни, уровень артериального давления, серопозитивность и поражение сердца. Конечный диастолический размер правого желудочка не оказывал влияния на биофизические параметры КВВ, тогда как легочное сосудистое сопротивление во многом определяло состояние экспираторов ($W=0,52$, $R=3,24$, $p=0,004$). Нужно подчеркнуть, что физико-химическое состояние КВВ также не зависело от толщины передней стенки правого желудочка в диастолу, систолического давления в легочной артерии, времени укорочения кровотока в легочной артерии и объема форсированного выдоха за первую секунду. Общее легочное сосудистое сопротивление имело обратную корреляционную связь с показателями ПН экспираторов ($r=-0,403$, $p=0,026$), а прямую — с модулем ВЭ ($r=+0,395$, $p=0,029$) и ВР ($r=+0,418$, $p=0,020$).

Наличие легочной патологии у больных РА оказывало влияние на релаксацию КВВ ($KW=4,01$, $p=0,045$), но не на его поверхностную активность и вязкоэластичные свойства, изменения которых определял сам ревматоидный процесс, независимо от поражения легких. Можно говорить о том, что сдвиги ПН и ВЭ экспираторной влаги могут служить ранними диагностическими критериями формирования легочной патологии. Однако уже развившийся патологический процесс в легких бесспорно отражает ВР КВВ. Об этом свидетельствует и выявленная прямая корреляционная связь ВР с тяжестью поражений легких ($r=+0,398$, $p=0,012$).

Таким образом, при РА наблюдается уменьшение поверхностной активности выдыхаемой влаги на фоне увеличения ее вязкоэластичных и релаксационных свойств. Легочная патология при физико-химическом исследовании КВВ выявляется почти в 5 раз чаще, чем при традиционном обследовании больных. Развитие пневмопатии сопровождается дальнейшим повышением ВР, которое прямо отражает тяжесть поражения легких. На состояние КВВ (а значит и легочного сурфактанта) оказывают свое влияние возраст больных, длительность заболевания, степень активности патологического процесса и общее легочное сосудистое сопротивление. Метод ад-

Таблица

Физико-химические показатели КВВ у больных РА и здоровых людей, ($M\pm m$)

Показатели КВВ	Группы обследованных		Статистические отличия			
	больные (n=36)	здоровые (n=31)	S	p S	F	p F
ПН, мН/м	51,0 $\pm$ 2,28	56,3 $\pm$ 1,15	2,02	0,039	4,94	<0,001
ФУ, мНм ⁻¹ с ^{1/2}	302 $\pm$ 39,7	313 $\pm$ 19,5	0,24	0,807	5,19	<0,001
ВЭ, мН/м	34,4 $\pm$ 2,58	24,8 $\pm$ 2,16	2,84	0,006	1,79	0,051
ВР, с	837 $\pm$ 90,4	463 $\pm$ 25,5	4,00	<0,001	15,8	<0,001

сорбционной (межфазной) тензиореометрии экспиратов позволяет повысить не только качество диагностики заболевания, но и контроль за проводимыми лечебными мероприятиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Р. М. Ревматоидный артрит / В кн.: Ревматические болезни / Под ред. В. А. Насоновой и Н. В. Бунчука. — Москва: Медицина, 1997. — С. 257–294.
2. Григоренко О. Г. Зміни діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ревматоїдний артрит // Укр. мед. часопис. — 2000. — Т. 15, № 1. — С. 124–125.
3. Муравьев Ю. В., Удельнова И. А. Патология легких, вызываемая метотрексатом, у больных ревматоидным артритом // Клини. мед. — 2001. — Т. 79, № 7. — С. 11–16.
4. Ревматоидный артрит: Диагностика и лечение / Коваленко В. Н., Шуба Н. М., Шолохова Л. Б., Борткевич О. П. — Киев: Морион, 2001. — 272 с.
5. Bely M. I., Apathy A. J. Mortality in rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2001. — Vol. 60, Suppl. 1. — P. 119.
6. Harris E. D. Rheumatoid arthritis: Pathophysiology and implications for therapy // New Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 322. — P. 1277–1289.
7. Pincus T., Kallahan L. F. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously: Predictive markers, socioeconomic status and comorbidity // J. Rheumatol. — 1996. — Vol. 13. — P. 841–845.
8. Prevalence of specific comorbid conditions in a nation-wide cohort of rheumatoid arthritis patients / Carmona L., Balsa A., Gonzalez I. et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2001. — Vol. 60, Suppl. 1. — P. 148.
9. Rheumatoid arthritis preceding microscopic polyangitis: Report of two cases / Soubrier M., Le Seaux S., Dubost J. J. et al. // Rev. Med. Intern. — 2000. — Vol. 21, № 1. — P. 78–82.

ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПО ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОМУ СОСТОЯНИЮ ЭКСПИРАТОВ

М. В. Ермолаева, О. В. Синяченко,
А. М. Белоконь, Я. М. Песин

Резюме

При ревматоидном артрите наблюдается уменьшение поверхностной активности выдыхаемой влаги на фоне увеличения ее вязкоэластичных и релаксационных свойств. Легочная патология при физико-химическом исследовании конденсата воздуха выявляется почти в 5 раз чаще, чем при традиционном обследовании больных. Развитие пневмопатии сопровождается дальнейшим повышением времени релаксации экспиратов, которое прямо отражает тяжесть поражения легких.

DIAGNOSIS OF PULMONARY DISORDERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS BY THE PHYSICOCHEMICAL STATE OF EXPIRATES

М. В. Ермолаева, О. В. Синяченко,
А. М. Белоконь, Я. М. Песин

Summary

In rheumatoid arthritis we observe a reduced surface activity of the expired moisture on the background of its increased viscosity-elasticity and relaxation properties. Using physicochemical studies of the air condensate we revealed pulmonary pathology five times more often than by means of conventional tests. The development of pulmonary diseases is accompanied by a further increase in the relaxation time of expirates, which directly reflexes the severity of pulmonary disorder.