

УДК 616.72-002.77

## **ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИОЛИТА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

*А.Т. Мамасаидов, Р.Ш. Салиева, С.М. Маматова, К.Ш. Сакибаев, Г.М. Мамасаидова*

Целью исследования было определение факторов риска бронхиолита у больных ревматоидным артритом (РА) и изучение их роли в развитии ревматоидного бронхиолита. Исследовали 156 больных РА. Всем больным РА предварительно проводили компьютерную томографию (КТ) легких, а также общепринятые клинические и лабораторные методы исследования больных для выявления факторов риска развития ревматоидного бронхиолита. По результатам КТ легких, признаки бронхиолита обнаружены у 46 (29,5 %) больных РА. Ревматоидный бронхиолит ассоциировал с курением, пожилым возрастом и мужским полом больного, молодым возрастом дебюта РА, высокими уровнями DAS 28, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и спонтанной активации В-лимфоцитов (SBL). По данным, бронхиолит является относительно частым внесуставным (системным) признаком РА. Факторами развития ревматоидного бронхиолита могут быть курение, пожилой возраст и мужской пол больного, молодой возраст дебюта РА, высокие уровни DAS 28, РФ, АЦЦП и SBL.

*Ключевые слова:* ревматоидный артрит; бронхиолит; компьютерная томография; факторы риска ревматоидного бронхиолита.

---

## **РЕВМАТОИД АРТРИТИНДЕ БРОНХИОЛИТТИН ӨРЧҮШҮНҮН КООПТУУ ФАКТОРЛОРУ**

Изилдөөнүн максаты ревматоиддик артрит менен ооругандарда бронхиолиттин кооптуу факторлорун аныктоо жана алардын ревматоиддик бронхиолиттин өрчүшүндөгү ролун изилдөө. Ревматоиддик артрит менен ооруган 156 бейтап изилденген. Ревматоиддик артрит менен ооруган бардык бейтаптарга, ревматоиддик бронхиолиттин өрчүшүнүн кооптуу факторлорун аныктоо максатында, өпкөнүн компьютердик томографиясы, ага кошумча жалпы клиникалык жана лабораториялык изилдөөлөр өткөрүлдү. Өпкөнүн компьютердик томографиясынын жыйынтыктары боюнча ревматоиддик артрит менен ооруган бейтаптардын 46сында (29,5 %) бронхиолиттин белгилери аныкталды. Ревматоиддик бронхиолит чылым чегүү, улгайган курак жана жынысы эркек бейтаптарда кездешет, РАнын жаш курактарда пайда болушу, жогорку даражадагы DAS 28, ревматоиддик фактор (РФ), цикликалык цитруллиниривандык пептиддин антителолору (ЦЦПА) жана В-лимфоциттердин аламандуу активдешүүсү (SBL) менен байланышкан. Биздин маалыматтар боюнча бронхиолит салыштырмалуу көп учурда ревматоиддик артриттин муундан сырткары (системалуу) белгиси болуп аныкталган. Ревматоиддик артриттин кооптуу факторлору чылым чегүү, улгайган курак жана оорулуунун жынысы эркек болушу, ревматоиддик артриттин жаш курактарда пайда болушу, жогорку даражадагы DAS 28, РФ, ЦЦПА жана SBL болушу мүмкүн.

*Түйүндүү сөздөр:* ревматоиддик артрит; бронхиолит; компьютердик томография; ревматоиддик бронхиолиттин кооптуу факторлору.

---

## **RISK FACTORS FOR BRONCHIOLITIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS**

*A.T. Mamasaidov, R.Sh. Salieva, S.M. Mamatova, K.Sh. Sakibaev, G.M. Mamasaidova*

The aim of research is determination of risk factors for bronchiolitis in patients with rheumatoid arthritis (RA) and the study of their role in the development of rheumatoid bronchiolitis. 156 RA patients were examined. All RA patients were underwent computerized tomography (CT) of the lungs, as well as conventional clinical and laboratory methods to study patients to identify risk factors for the development of rheumatoid bronchiolitis. By the results of CT of the lungs, bronchiolitis symptoms were detected in 46 (29,5 %) of RA patients. Rheumatoid bronchiolitis was associated with smoking, the elderly and the male sex of the patient, the young age of the debut of RA, high levels of DAS 28, rheumatoid factor (RF), Cyclic Citrullinated Peptide Antibody (ACCP) and spontaneous activation of B lymphocytes (SBL). By the results of CT of the lungs, bronchiolitis is a relatively frequent extraarticular (systemic) sign of RA. Factors for the development of rheumatoid bronchiolitis can be smoking, elderly age and the male sex of the patient, the young age of the debut of the RA, high levels of DAS 28, RF, ACCP and SBL.

*Keywords:* rheumatoid arthritis; bronchiolitis; computed tomography; risk factors for rheumatoid bronchiolitis.

**Введение.** Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, патогенетически отличающееся нарушением Т- и В-иммунного ответов, а клинически проявляющееся неуклонно прогрессирующим поражением периферических суставов по типу деструктивного полиартрита и внесуставной патологией [1–4], в том числе дыхательной системы [5–7].

При РА воспалительное поражение дистальных бронхов (бронхиолит) относится к клиническим видам патологии дыхательной системы, характеризуется мало- и бессимптомностью по результатам общепринятых клинико-функциональных методов исследования и крайне редко выявляется прижизненно у больных РА [8, 9]. Однако использование такого современного высокоточного диагностического метода, как компьютерная томографии (КТ) легких, сделало возможным своевременное выявление ревматоидного бронхиолита [10, 11].

Факторами риска развития ревматоидного бронхиолита являются курение, мужской пол и пожилой возраст больных, возраст дебюта, длительность, поздние рентгенологические (R) стадии и высокая активность РА, высокие уровни ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [12–18].

**Целью** настоящего исследования было определение факторов риска бронхиолита у больных ревматоидным артритом (РА) и изучение их роли в развитии ревматоидного бронхиолита.

**Материал и методы.** Исследование провели у 156 больных с достоверным диагнозом РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR 1987) и Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2010). Из обследованной группы исключались больные РА с сопутствующими хроническими болезнями органов дыхания (бронхиальная астма, ХОБЛ, эмфизема легких, рак легкого и т. д.) и ревматическими аутоиммунными системными заболеваниями, а также пациенты РА, имеющие длительный контакт с вредными (токсическими для легких) веществами и перенесшие лучевую терапию.

Всем больным РА проводили общеклинические методы исследования (с выяснением факта курения, возраста пациента, возраста дебюта РА, длительности болезни и наличия ревматоидных узелков), оценивали активность заболевания по индексу DAS28 (Disease Activity Score), определяли уровни РФ, АЦЦП и спонтанной активации В-лимфоцитов (SBL) и выполняли рентгенографию кистей с уточнением рентгенологической стадии по Штейнброкеру. Всем больным РА, кроме общепринятых клинических методов выявления

симптомов поражения дыхательной системы, в обязательном порядке предварительно проводили КТ легких для выявления признаков ревматоидного бронхиолита.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программы Statistics version 17.0, включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа с вычислением t-критерия. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Полученные результаты.** Во время КТ легких признаки бронхиолита выявлены у 46 (29,5 %) больных РА (таблица 1). При этом обнаружены следующие КТ-признаки бронхиолита: центрилобулярные микроочаги и структуры типа «дерева с почками», относящиеся к прямым признакам бронхиолита, и так называемые косвенные признаки – участки «мозаичной перфузии», феномен «воздушной ловушки» [10], а также утолщение стенок дистальных бронхов, деформация их просвета и бронхоэктазы.

С учетом того, что у одного и то же больного РА выявлялись от 1 (одного) до 3 (трех) вышеуказанных КТ-признаков ревматоидного бронхиолита, то их частота обнаружения была следующей: прямые признаки бронхиолита (центрилобулярные микроочаги и структуры типа «дерева с почками») выявлены у 15 (9,6 %), косвенные признаки бронхиолита (участки «мозаичной перфузии», феномен «воздушной ловушки») – у 13 (8,3 %), утолщение стенок дистальных бронхов – у 19 (12,2 %), деформация их просвета – у 18 (11,5 %) и бронхоэктазы – у 6 (3,9 %) у больных РА (см. таблицу 1).

Из 156 обследованных больных РА мужчин было 32 (20,5 %), а женщин – 124 (79,5 %). При этом КТ-признаки бронхиолита у больных РА мужского пола выявлены достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов РА женского пола (37,5 % случаев против 27,4 %) (таблица 2).

Факт курения отмечен у 37 больных РА, из них 28 (75,7 %) мужчин и 9 (24,3 %) женщин. Эта вредная привычка отмечена у 34,8 % больных РА с КТ-признаками бронхиолита, что достоверно больше ( $p < 0,01$ ), чем у больных РА без КТ-признаков бронхиолита (19,1 %) (см. таблицу 2).

Средний возраст больных РА в целом был  $54,3 \pm 2,89$  года, а в группе больных РА с КТ-признаками бронхиолита составил  $59,7 \pm 2,62$  года, что было достоверно больше ( $p < 0,05$ ), чем у больных РА без КТ-признаков бронхиолита ( $51,8 \pm 2,51$  года) (см. таблицу 2).

Средний возраст дебюта РА у обследованных больных РА в целом был равен  $43,6 \pm 2,83$  года, а в группе пациентов ревматоидным бронхиолитом с КТ-признаками был достоверно меньше ( $p < 0,05$ ),

Таблица 1 – Встречаемость КТ-признаков бронхиолита у больных РА (n = 46)

Вид КТ-признака	Частота обнаружения	
	n	%
Прямые признаки (центрилобулярные микроочаги и структуры типа «дерева с почками»)	15	9,6
Косвенные признаки бронхиолита (участки «мозаичной перфузии» и феномен «воздушной ловушки»)	13	8,3
Утолщение стенок дистальных бронхов	19	12,2
Деформация просвета дистальных бронхов	18	11,5
Бронхоэктазы	6	3,9
Всего	46	29,5

Таблица 2 – Сравнительный анализ 2-х групп больных РА в зависимости от наличия или отсутствия КТ-признаков бронхиолита

Фактор риска или признак РА	Больные РА в целом (n = 156)	Больные РА с КТ-признаками бронхиолита (n = 46)	Больные РА без КТ-признаков бронхиолита (n = 110)	p
Курение, n (%)	35 (22,4 %)	16 (34,8 %)	19 (19,1 %)	< 0,01
Мужчины/женщины, n (%)	32 (20,5 %) / 124 (79,5 %)	12 (37,5 %) / 34 (27,4 %)	20 (62,5 %) / 90 (72,6 %)	< 0,05
Возраст больного (лет), M ± m	54,3 ± 2,89	59,7 ± 2,62	51,8 ± 2,51	< 0,05
Возраст дебюта РА (лет), M ± m	43,6 ± 2,83	38,9 ± 2,47	46,1 ± 2,32	< 0,05
Длительность РА (лет), M ± m	8,6 ± 1,23	9,4 ± 1,15	7,9 ± 1,01	> 0,05
Наличие ревматоидных узелков, n (%)	36 (23,1 %)	17 (37,0 %)	19 (19,1 %)	< 0,05
DAS 28 (баллы), M ± m	5,2 ± 0,79	6,2 ± 0,65	4,5 ± 0,48	< 0,05
РФ+, n (%)	119 (76,3 %)	39 (84,8 %)	80 (72,7 %)	< 0,05
АЦЦП+, n (%)	114 (73,1 %)	37 (80,4 %)	77 (70,0 %)	< 0,05
SBL (усл. ед.), M ± m	141,4 ± 3,47	149,1 ± 3,11	137,3 ± 3,25	< 0,05
R-стадия:				
I, n (%)	32 (20,5 %)	8 (17,4 %)	24 (21,8 %)	> 0,05
II, n (%)	51 (32,7 %)	15 (32,6 %)	36 (32,7 %)	> 0,05
III, n (%)	45 (28,8 %)	14 (30,4 %)	31 (28,2 %)	> 0,05
IV, n (%)	29 (18,6 %)	9 (19,5 %)	20 (18,2 %)	> 0,05

чем у больных без КТ-признаков (38,9 ± 2,47 и 46,1 ± 2,32 года, соответственно) (см. таблицу 2).

Средняя длительность болезни у больных РА в целом составила 8,6 ± 1,23 года, в группах больных ревматоидным бронхиолитом с наличием и отсутствием КТ-признаков – 9,4 ± 1,15 и 7,9 ± 1,01 года, соответственно. Достоверных отличий между ними не выявлено (p > 0,05) (см. таблицу 2).

Ревматоидные узелки обнаружены у 36 (23,1 %) больных РА, при этом их наличие отмечено у 37,0 % больных с КТ-признаками ревматоидного бронхиолита, что достоверно больше

(p < 0,05), чем у больных РА без КТ-признаков бронхиолита (19,1 %) (см. таблицу 2).

Уровень DAS 28 у больных РА в целом был равен 5,2 ± 0,79 балла, а у больных РА с КТ-признаками бронхиолита был достоверно выше (p < 0,05), чем у пациентов РА без КТ-признаков бронхиолита (6,2 ± 0,65 и 4,5 ± 0,48 балла, соответственно) (см. таблицу 2).

РФ обнаружен у 119 (76,3 %), а АЦЦП – у 114 (73,1 %) больных РА, в целом. РФ и АЦЦП выявлены соответственно у 84,8 и 80,4 % больных РА с КТ-признаками бронхиолита, что было

достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов РА без КТ-признаков бронхита (72,7 и 70,0 %, соответственно) (см. таблицу 2).

Уровень SBL в общей группе больных РА был равен  $141,3 \pm 3,47$  усл. ед., а в группе больных РА с КТ-признаками бронхита оказался достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов РА без КТ-признаков бронхита ( $149,1 \pm 3,11$  и  $137,3 \pm 3,25$  усл. ед., соответственно) (см. таблицу 2).

I рентгенологическая стадия РА отмечена у 32 (20,5 %), II – у 51 (32,7 %), III – у 45 (28,8 %) и IV – у 29 (18,6 %) больных РА, в целом. В то же время, I рентгенологическая стадия выявлена у 8 (17,4 %), II – у 15 (32,6 %), III – у 14 (30,4 %) и IV – у 9 (19,5 %) больных РА с КТ-признаками бронхита. У больных РА с отсутствием КТ-признаков бронхита I рентгенологическая стадия обнаружена в 8 (17,4 %), II – у 15 (32,6 %), III – у 14 (30,4 %) и IV – у 9 (19,5 %) случаев. Следовательно, достоверных различий по частоте встречаемости КТ-признаков ревматоидного бронхита в зависимости рентгенологической стадии РА не выявлено ( $p > 0,05$ ) (см. таблицу 2).

**Обсуждение.** Как следует из наших данных, КТ легких у больных РА позволяет диагностировать бронхит часто, почти в 30 % случаев. Относительная высокая частота выявления бронхита при РА была отмечена в наших предыдущих работах [19, 20], а также в работах других авторов [10, 11].

Выявленное нами наличие КТ-признаков поражения дистальных бронхов у больных РА и их сочетание со структурными изменениями крупных бронхов, отмеченное другими авторами [8–11] подтверждает то, что ревматоидный бронхит является частью диффузного воспалительно-склеротического поражения бронхиального дерева с развитием обструктивного панбронхита при РА [21].

Полученные нами результаты свидетельствуют о достоверной связи развития бронхита при РА с курением, половой принадлежностью больных (у мужчин ревматоидный бронхит встречается достоверно чаще, чем у женщин), возрастом больных (чем старше возраст больных РА, тем больше выявляется бронхит), возрастом дебюта РА (чем младше возраст дебюта, тем чаще у больных РА встречаемость бронхита), ревматоидными узелками (при их наличии у больных РА бронхит наблюдался достоверно чаще, чем при их отсутствии), уровнями DAS28, РФ, АЦЦП и SBL (КТ-признаки ревматоидного бронхита определялись при их высоких уровнях). Аналогичные результаты были обнаружены и другими авторами [12–18].

Встречаемость бронхита при РА не зависела от длительности и рентгенологической стадии

болезни (частота выявления ревматоидного бронхита был практически одинаковой у больных РА с разной длительностью и различными рентгенологическими стадиями болезни), что не совпало с данными некоторых авторов [13].

Результаты нашей работы подтверждают данные литературы о том, что факторами риска развития бронхита при РА являются курение, мужской пол и пожилой возраст больных, возраст дебюта РА, длительность болезни, наличие ревматоидных узелков и высокие уровни DAS28, РФ, АЦЦП и SBL.

#### Выводы

1. По результатам КТ легких бронхит обнаруживается при РА в 29,5 % случаев и является относительно частым внесуставным (системным) признаком болезни.

2. Частота развития бронхита при РА ассоциируется с курением, мужским полом, пожилым возрастом, молодым возрастом дебюта РА, наличием ревматоидных узелков и высокими уровнями DAS28, РФ, АЦЦП и SBL.

3. Встречаемость ревматоидного бронхита при РА не зависит от длительности и рентгенологической стадии РА.

#### Литература

1. Насонов Е.Л. Ревматология: национальное руководство / Е.Л. Насонов, В.А. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Мамасаидов А.Т. Показатели спонтанной пролиферации В-лимфоцитов в диагностике неврологических проявлений ревматоидного артрита / А.Т. Мамасаидов, А.М. Мурзалиев, Ч.Т. Токтомушев и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109. № 9. С. 63–66.
3. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis // Curr Opin Rheumatol. 2013; 25 (3):360–6. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32835f693f.
4. Richman N.C., Yazdany J., Graf J. et al. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis in a multiethnic cohort of predominantly Hispanic and Asian patients. Medicine (Baltimore). 2013; 92 (2):92–7. DOI: 10.1097/MD.0b013e318289ce01.
5. Ascherman D.P. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis // Curr Rheumatol Rep. 2010;12 (5):363–9. DOI: 10.1007/s11926-010-0116-z.
6. Аверкиева Ю.В. Интерстициальное поражение легких у больной ревматоидным артритом // Современная ревматология. 2014; 8 (1):27–30 [Averkieva Y.V., Raskina T.A., Malysenko O.S. et al. Interstitial lung disease in a female patient with rheumatoid arthritis. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2014; 8 (1):27–30. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-27-30.

7. *Нестерович И.И., Ночевная К.В., Рабик Ю.Д. и др.* Комплексная клинико-инструментальная оценка поражения легких у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (5):535–542. [Nesterovich I.I., Nочevnaya K.V., Rabik Yu.D. et al. Complex clinical and nstrumental evaluation of lung injury in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016; 54 (5):535–542 (In Russ.)].
8. *Lahdensuo A., Mattila J., Villula A.* Bronchiolitis in rheumatoid arthritis // *Chest*. 1984. № 85. P. 705–98.
9. *Schwarz M.I., Lynch D.A., Tudor R.* Bronchiolitis obliterans: the lone manifestation of rheumatoid arthritis // *Eur. Respir. J.* 1994. № 7. P. 817–20.
10. *Ryu J.H., Myers J.L., Swensen S.J.* Bronchiolar disorders // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003. № 168. P. 1277–92.
11. *Шеянов М.В.* Поражения дистальных бронхов у больных ревматоидным артритом / М.В. Шеянов, С.К. Терновой, Е.В. Фоминых и др. // Научно-практическая ревматология. 2009. № 6. С. 14–19.
12. *Mikuls T.R., Sayles H., Yu F. et al.* Associations of cigarette smoking with rheumatoid arthritis in African Americans // *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (2):3560–8. DOI: 10.1002/art.27716.
13. *Mori S., Koga Y., Sugimoto M.* Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis // *Respir Med*. 2012; 106 (11):1591–9. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.07.006.
14. *Bongartz T., Nannini C., Medina-Velasquez Y.F. et al.* Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis – a population-based study // *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (6):1583–91. DOI: 10.1002/art.27405.
15. *Gauhar U.A., Gaffo A.L., Alarcon G.S.* Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis // *Semin Respir Crit Care Med*. 2007; 28 (4):430–40. DOI: 10.1055/s-2007-985664.
16. *Habib H.M., Eisa A.A., Arafat W.R., Marie M.* Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients // *Clin Rheumatol*. 2011; 30 (2):217–21. DOI: 10.1007/s10067-010-1492-5.
17. *Aubart F., Crestani B., Nicaise-Roland P. et al.* High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis // *J Rheumatol*. 2011; 38 (6):979–82. DOI: 10.3899/jrheum.101261.
18. *Fischer A., Solomon J.J., du Bois R.M. et al.* Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease // *Respir Med*. 2012; 106 (7):1040–7. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.03.006.
19. *Мамасаидов А.Т.* Встречаемость и характер патологии дыхательной системы при ревматоидном артрите / А.Т. Мамасаидов, Б.И. Боромбаева // Центрально-Азиатский медицинский журнал. 2013. № 19 (1). С. 59.
20. *Мамасаидов А.Т.* Поражение органов дыхания при раннем ревматоидном артрите / А.Т. Мамасаидов, Ч.А. Эшбаева // Центрально-Азиатский медицинский журнал. 2013. 19 (1). С. 59–60.
21. *Homma S., Kawabata M., Kishi K. et al.* Diffuse panbronchiolitis in rheumatoid arthritis // *Eur. Respir. J.*, 1998, 12, 444–52.