

На правах рукописи

**Сосновская
Антонина Владимировна**

**Клинические особенности поражения легких и пищевода
у пациентов с системной склеродермией**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Научный руководитель:

Д.м.н., профессор, профессор
кафедры внутренних,
профессиональных болезней и пульмонологии
медико-профилактического
факультета

Фомин Виктор Викторович

Официальные оппоненты:

Д.м.н., профессор, заведующий
кафедрой внутренних
болезней ИУВ ФГБУ «НМХЦ
им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России

Тюрин Владимир Петрович

Д.м.н., профессор
кафедры внутренних
болезней ФГБОУ ДПО
«Институт повышения квалификации
Федерального медико-биологического
агентства России»

Федосеев Анатолий Николаевич

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Защита состоится « 16 » июня 2016 года в 13 часов на заседании диссертационного совета при ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61; Городская клиническая больница № 64).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Автореферат разослан « ___ » _____ 2016 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Г.К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Системная склеродермия (ССД) - системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани с разнообразными клиническими проявлениями, с высоким риском развития осложнений и высокой смертностью.

Поражение легких у больных системной склеродермией, по данным разных авторов, встречается у 50 до 90 % и является ведущей причиной ухудшения качества жизни и смертности. Применение современных подходов к диагностике и лечению системной склеродермии позволяет выявить больных с высоким риском развития поражения легких и развития осложнений, тем самым, раньше начать патогенетическую терапию, направленную на поддержание достаточной работоспособности и удовлетворительного качества жизни пациентов.

Поражение пищевода выявляется у 90 % больных с системной склеродермией.

В ряде зарубежных работ исследуется влияние длительной аспирации содержимого желудка на развитие легочного фиброза и прогрессирование интерстициальной болезни легких при системной склеродермии (ИБЛ – ССД). По данным ряда авторов, у больных с системной склеродермией с наличием гастроэзофагеальнорефлюксной болезни наблюдается более тяжелое поражение легких, возможно вследствие микроаспирации. Учитывая это, представляется актуальным изучение клинико-лабораторных взаимосвязей ГЭРБ и интерстициального поражения легких, прежде всего, с точки зрения разработки подходов к улучшению долгосрочного прогноза данной категории пациентов.

В настоящее время не вызывает сомнения, что всем пациентам с системной склеродермией независимо от клинической формы необходимо проводить углубленное обследование с использованием компьютерной томографии в режиме высокого разрешения в максимально ранние сроки с целью раннего выявления и лечения ИПЛ – ССД. Также обращает на себя внимание значимость своевременной диагностики и лечения поражения пищевода у пациентов с ИПЛ-ССД с точки зрения предотвращения развития таких серьезных осложнений, как хронический рефлюкс, аспирационная пневмония, септических осложнений, в том числе, пневмонии, пищевода Барретта, стриктур и опухолей пищевода.

В то же время вопрос о возможности предотвращения развития поражения легких или снижения прогрессирования легочного фиброза у пациентов с системным склерозом при своевременном начале адекватной терапии ГЭРБ остается открытым и требует дальнейшего изучения. Также с практической точки зрения представляет интерес вопрос о влиянии агрессивного лечения гастроэзофагеального рефлюкса на улучшения прогноза ИБЛ при ССД.

Цель

Выявить клинико-лабораторные особенности и взаимосвязь поражения легких и пищевода у больных с системной склеродермией.

Задачи

1. Описать клинические особенности поражения легких и пищевода при системной склеродермии
2. Определить частоту встречаемости сочетания поражения пищевода и легких, выявить взаимосвязь поражения легких и пищевода;
3. Определить сывороточный уровень *SP-D* у пациентов с системной склеродермией с поражением легких и без поражения легких;
4. Оценить уровень сывороточного сурфактантного белка D у пациентов с легочным фиброзом при наличии и отсутствии гастроэзофагеально рефлюксной болезни.
5. Выявить корреляцию сывороточного уровня *SP-D* с поражением легких по данным компьютерной томографии в режиме высокого разрешения;
6. Определить чувствительность и специфичность сывороточного биомаркера SPD в диагностике поражения у больных системной склеродермией.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике в данной работе была предпринята попытка выявить взаимосвязь поражения легких и пищевода при системной склеродермии.

У больных с системной склеродермией и поражением легких впервые выявлена прогностическая значимость сурфактантного белка D для оценки поражения легких при ССД.

Оценена взаимосвязь уровня сывороточного сурфактантного белка D с изменениями по данным КТВР, корреляция с активностью заболевания, наличием признаков

альвеолита и легочного фиброза по данным компьютерной томографии в режиме высокого разрешения.

Практическое значение

Результаты настоящей диссертационной работы свидетельствуют о необходимости ранней диагностики поражения легких у больных с системной склеродермией, особенно при наличии гастроэзофагеальнорефлюксной болезни. Это необходимо, прежде всего, с целью сохранения удовлетворительного качества жизни пациентов, профилактики развития осложнений, и снижения смертности.

Использование сывороточных биомаркеров, которые позволяют выделить больных с ССД с высоким риском прогрессирования легочного фиброза, является важным условием индивидуализации иммуносупрессивной терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Поражение легких у обследованных пациентов является наиболее частым висцеральным проявлением склеродермии с наличием ведущего симптома одышки (80%).
2. У больных с поражением пищевода ГЭРБ часто может протекать бессимптомно, но выявляются изменения при ЭГДС.
3. Наличие ГЭРБ вносит вклад в поражение легких у больных с системной склеродермией: чаще диагностируется больший объем поражения легких при наличии ГЭРБ по сравнению с группой пациентов с отсутствием ГЭРБ и отмечается достоверно более высокая частота рентгенологических признаков альвеолита при наличии ГЭРБ.
4. Уровень сывороточного сурфактантного белка D достоверно выше при наличии легочного фиброза и альвеолита по данным КТВР.
5. Сывороточный сурфактантный белок D является достаточно специфичным и чувствительным признаком выявления альвеолита и объема поражения легких и может использоваться в клинической практике наряду с другими лабораторными и инструментальными методами диагностики.

Апробация работы

Апробация работы состоялась 24 июня 2015 г. на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии МПФ, кафедры нефрологии и гемодиализа ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и врачей УКБ №3 (Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е. М. Тареева).

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от постановки задач, их теоретической и практической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику.

Внедрение в практику

Результаты используются в работе ревматологического и терапевтического отделений УКБ №3 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, в учебном процессе на кафедре внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 102 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, содержит 7 таблиц, 19 рисунков. Список литературы содержит 115 источников, из них 11 отечественных.

База проведения

Клиническое исследование проводилось на базе кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева

УКБ №3 ПМГМУ им. И.М. Сеченова (заведующий кафедрой и директор клиники – академик РАН, д.м.н., профессор Н.А. Мухин).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

Клинико-лабораторные и специальные методы обследования

Клиническое обследование пациентов проходило по стандартному для терапевтического и ревматологического отделений плану, включавшему в себя общий и биохимический анализ крови. Определение сывороточного сурфактантного белка в сыворотке крови было выполнено у 56 пациентов. Для определения содержания сывороточного сурфактантного белка использовались коммерческие наборы для ИФА. Концентрации определялись по протоколу производителя в ЭДТА-стабилизированной плазме, полученной стандартным способом согласно требованиям протокола производителя. Образцы наносились на планшеты в 3-х повторениях, расчеты проводились с использованием средних значений.

Статистический анализ проводили с использованием статистической программы SPSS for Windows 21.0, Statistica for Windows 8.0 и в программе Microsoft Excel 2010. Нормальность распределения тестировали при помощи критерия Шапиро-Уилка. Данные для показателей с интервальным типом с нормальным характером распределения представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Данные для показателей с номинальным (качественным) типом шкалы представлены в виде абсолютных частот и доли в группе в процентах. Оценку значимости различий в группах для переменных с интервальным (количественным) типом шкалы проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Оценку значимости различий в группах для переменных с номинальным типом шкалы проводили при помощи точного критерия Фишера. Для выявления связи между показателями использовали корреляционный анализ (непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена) с определением коэффициента корреляции (r) и уровня его значимости (p). Различия средних величин и корреляционные связи считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-демографическая характеристика обследованных больных

Согласно целям и задачам нашего исследования нами было обследовано 56 пациентов: 7 мужчин и 49 женщин в возрасте от 18 до 74 лет, средний возраст составил 46 ± 14 лет. У 43 пациентов – лимитированная форма, у 13 пациентов – диффузная форма системной склеродермии. Средняя длительность заболевания составила $10,7 \pm 7,5$. Подробная клинико-демографическая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1. Данные группы сравнимы по возрасту, гендерному составу, конституциональным особенностям, длительности заболевания.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных больных (n=56)

	В целом по группе (n=56)	Группа 1 ИБЛ-ССД + / рефлюкс + (n=27)	Группа 2 ИБЛ-ССД + / рефлюкс – (n=16)	Группа 3 ИБЛ-ССД - / рефлюкс – (n=13)
Возраст, М±SD	46,5 +/- 14,4	51,3 +/- 9,7	47,1 +/- 15,2	35,8 +/- 16,6
Пол (жен), n (%)	49 (87,5%)	22 (81,5%)	14 (87,5%)	13 (100%)
Индекс массы тела М±SD	24,0 +/- 3,6	23,9 +/- 3,4	26,0 +/- 4,1	21,5 +/- 1,5
Форма (lcSSc:dcSSc)	43 : 13	21 : 6	12:4	10:3
ANA*	37/50 (74%)	19/25 (76%)	14 (87,5%)	4/11 (36,4%)
SCL 70*	16/42 (38%)	10/20 (50%)	5/11 (45,5%)	1/11 (9%)
Длительность заболевания (в годах), М±SD	10,7 +/- 7,5	10,8 +/- 6,1	9 +/- 6,4	12,6 +/- 10,7
Синдром Рейно, n (%)	56 (100%)	27 (100%)	16 (100%)	13 (100%)
Дигитальные язвы, n (%)	6 (10,7%)	5 (18,5%)	0 (0%)	1 (7,7%)
Гастроэзофагеальный рефлюкс ¹ , n (%)	27 (48,2%)	27 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Легочный фиброз ² , n (%)	43 (76,8%)	27 (100%)	16 (100%)	0 (0%)
Почечный криз, n (%)	1 (1,8%)	0 (0%)	1 (6,3%)	0 (0%)

¹ по данным эзофагогастродуоденоскопии и рентгенографии пищевода с барием

² по данным компьютерной томографии высокого разрешения

Клинические особенности поражения легких и пищевода у пациентов с системной склеродермией.

Среди обследованных пациентов наиболее частыми симптомами поражения легких при системной склеродермии являлась одышка, в основном при движении, затруднение вдоха и снижение экскурсии грудной клетки. У нескольких пациентов отмечался сухой кашель, вероятно связанный с развитием бронхита и бронхоэктазов. Тяжесть одышки, оцененной по классификации Нью-йоркской классификации кардиологов (класс NYHA), прямо коррелировала с показателями тестов функции внешнего дыхания, которые выполнялись всем пациентам. Для определения характера и степени поражения лёгких больным выполняли компьютерную томографию высокого разрешения.

Статистически значимой зависимости между возрастом, полом и тяжестью клинических проявлений заболевания обнаружено не было. Так же не выявлено влияние индекса массы тела на клиническую картину заболевания. Процентное соотношение распределения классов одышки вне зависимости от длительности течения заболевания остается постоянным. Точно так же частота встречаемости изжоги не зависела от длительности течения заболевания.

Наиболее частым вариантом поражения пищевода была гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь, диагностированная на основании данных эзофагагастродуоденоскопии и жалоб пациентов на изжогу, дисфагию. В связи с этим все больные были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 27 пациентов с наличием гастроэзофагеально рефлюксной болезни (ГЭРБ) (из них у 23 диагноз поставлен по данным ЭГДС, у 4 – клинически), 2-ю — 29 пациентов с отсутствием ГЭРБ (ЭГДС была выполнена 21 больному). Частота встречаемости легочного фиброза составила 76,8%, гастроэзофагеального рефлюкса 48,2%.

Все пациенты с ГЭРБ в течение последних 5 лет предъявляли жалобы на изжогу, в связи с чем им была назначена терапия блокаторами протонной помпы (омепразол, омез, ультоп, нольпаза). Из них 24 принимали препарат на постоянной основе (средняя продолжительность лечения составила 2 года), 3 – курсами, длительностью от 2 месяцев. На момент обследования жалобы на наличие изжоги, несмотря на терапию блокаторами протонной помпы, предъявляли 17 из 27 пациентов (63%). У 37 из 56

пациентов отмечалось наличие дисфагии, у всех пациентов с наличием ГЭРБ и у 11 пациентов без ГЭРБ.

Данные эзофагогастроскопии обследованных больных представлены в таблице 2, результаты рентгеноконтрастного исследования пищевода в таблице 3.

Таблица 2. Поражение пищевода по данным эзофагогастродуоденоскопии

Результаты эзофагогастроскопии	Группы больных	
	ГЭРБ+ (n=23/27)	ГЭРБ - (n=21/29)
Без изменений	2 (8,7%)	12 (41,4%)
Эрозии	1 (4,4%)	0
Гипотония	3 (13,0%)	0
Эзофагит	6 (26,1%)	3 (10,4%)
Рефлюкс	8 (34,8%)	0
Гастрит	8 (34,8%)	6 (20,7%)

По данным рентгеноконтрастного исследования пищевода из 27 пациентов с наличием ГЭРБ у 20 пациентов (74%) выявлено нарушение моторики пищевода, у 9 пациентов (33%) выявлена недостаточность нижнего сфинктера пищевода и 2 пациентов (7,4%) выявлены стриктуры пищевода.

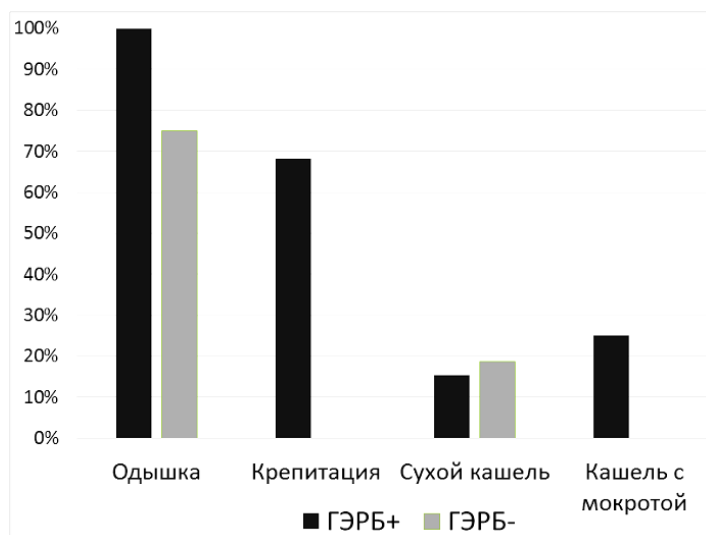
У 90% пациентов выраженная дисфагия сочеталась с характерной рентгенологической картиной замедления прохождения по пищеводу сульфата бария и сужением в нижнем отделе пищевода с расширением верхних двух третей пищевода по данным рентгенографии пищевода с барием. У 85 % пациентов с наличием гастроэзофагеального рефлюкса выявлено характерное расширение пищевода («зияние пищевода») по данным компьютерной томографии в режиме высокого разрешения.

Кроме того по данным рентгеноконтрастного исследования пищевода было выявлено, нарушение моторики пищевода присутствуют у 80% больных с ГЭРБ. В группе больных без признаков ГЭРБ у 5 (20%) было выявлено нарушение моторики пищевода. Нарушение моторики нижнего сфинктера пищевода выявлено у 9 (36%) больных с ГЭРБ.

Таблица 3. Оценка моторики пищевода и состояния нижнего пищеводного сфинктера на основании данных рентгеноконтрастного исследования пищевода.

Рентгеноконтрастное исследование пищевода	Группы больных	
	ГЭРБ+ (n=25/27)	ГЭРБ - (n=24/29)
Без патологии	1 (4%)	19 (79,2%)
Нарушение моторики пищевода	20 (80%)	5 (20,8%)
Недостаточность нижнего пищеводного сфинктера	9 (36%)	0
Стриктуры	2 (8%)	0

Рисунок 1. Частота различных клинических признаков поражения лёгких у больных с наличием или отсутствием ГЭРБ.

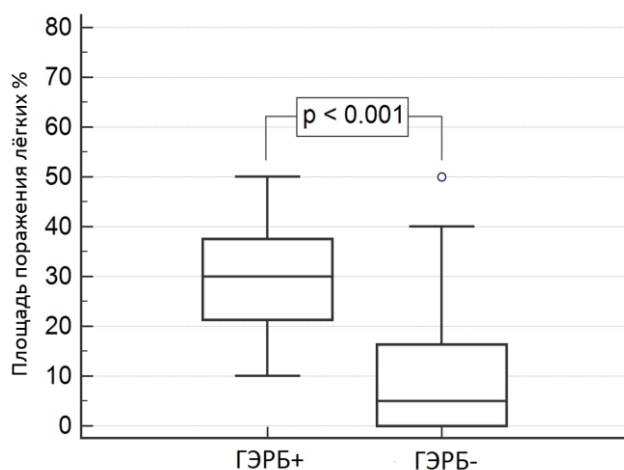


Клинически значимая одышка ($NYHA \geq II$) выявлялась в 2 раза чаще у пациентов с наличием ГЭРБ по сравнению с пациентами с отсутствием ГЭРБ у 92,6%, (у 25 из 27 пациентов) по сравнению с 44,8% (у 13 из 29 пациентов) соответственно, $p=0,0002$, RR (относительный риск) 2,1 (1,4 - 2,5), доверительный интервал 95%). Выраженная одышка ($NYHA III$) выявлялась в 4 раза чаще у пациентов с наличием ГЭРБ по сравнению с пациентами с отсутствием ГЭРБ 44,4 % (у 12 из 27 пациентов) по

сравнению с 10,3% (у 3 из 29 пациентов), $p=0,006$, (RR 4,2 (1,3- 18,5), доверительный интервал 95%).

Кроме того, о выраженности поражения легких при наличии ГЭРБ также свидетельствуют данные о том, что у обследованных пациентов с системной склеродермией с наличием гастроэзофагеального рефлюкса объем поражения легких более 20% (что является выраженным поражением легких по классификации Goh и соавторов) встречается достоверно чаще, чем при отсутствии ГЭРБ (74,1% по сравнению с 37,5 %, $p=0,018$) (рисунок 2). Эти данные коррелируют с выраженностью одышки у больных с наличием или отсутствием ГЭРБ.

Рисунок 2. Площадь поражения легких по данным КТВР.



У пациентов в группе с наличием ГЭРБ отмечена тенденция к более частой встречаемости признаков альвеолита по данным КТВР, выраженного феноменом матового стекла (70,4 % и 43,75%, соответственно, $p=0,084$). p значение составляет 0,084, что не является достоверным, что, однако, может быть объяснено небольшим количеством пациентов. В частоте наличия терминальной стадии легочного фиброза, выраженного феноменом «сотового легкого» значимых различий не наблюдалось (44,4 % и 43,75%, соответственно, $p=0,965$).

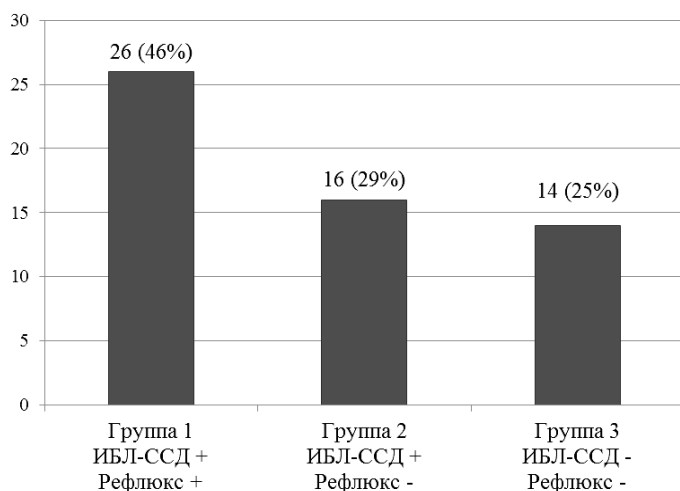
В группе обследованных пациентов у 46% выявлено сочетание поражения легких и пищевода, у 29% выявлено поражение легких без поражения пищевода и у 25 % пациентов, которые составили контрольную группу, отмечалось только кожное поражение без вовлечения легких и пищевода.

Для проведения основного анализа все больные были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 26 пациентов с наличием легочного фиброза и гастроэзофагеального рефлюкса, 2-ю — 16 пациентов с наличием легочного фиброза, без гастроэзофагеального рефлюкса, 3-ю — 14 пациентов без легочного фиброза и гастроэзофагеального рефлюкса.

Во всех группах были пациенты и с лимитированной формой, и с диффузной формой склеродермии. Наблюдается тенденция к снижению количества больных с лимитированной формой в 3 группе и соответственно увеличение частоты встречаемости в этой группе больных диффузной формы, однако статистически значимой разницы обнаружено не было.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, документированной длительности склеродермии (рисунок 3).

Рисунок 3. Частота поражения легких и пищевода у пациентов с системной склеродермией.



Получены данные свидетельствуют о том, что поражение легких в виде легочного базального фиброза у пациентов с наличием гастроэзофагеального рефлюкса встречается достоверно чаще, чем у пациентов без гастроэзофагеального рефлюкса (74,1% и 37,6%, соответственно $p=0,018$).

Рентгенологические признаки альвеолита, выраженные по КТВР феноменом «матового стекла», выявлялись чаще у пациентов с системной склеродермией с наличием гастроэзофагеального рефлюкса, чем при его отсутствии (70,4% и 43,75%, соответственно $p=0,084$).

Так же в группе больных с наличием признаков поражения пищевода достоверно чаще встречался вариант поражения лёгких, соответствующий по данным КТВР «сотовому лёгкому» .

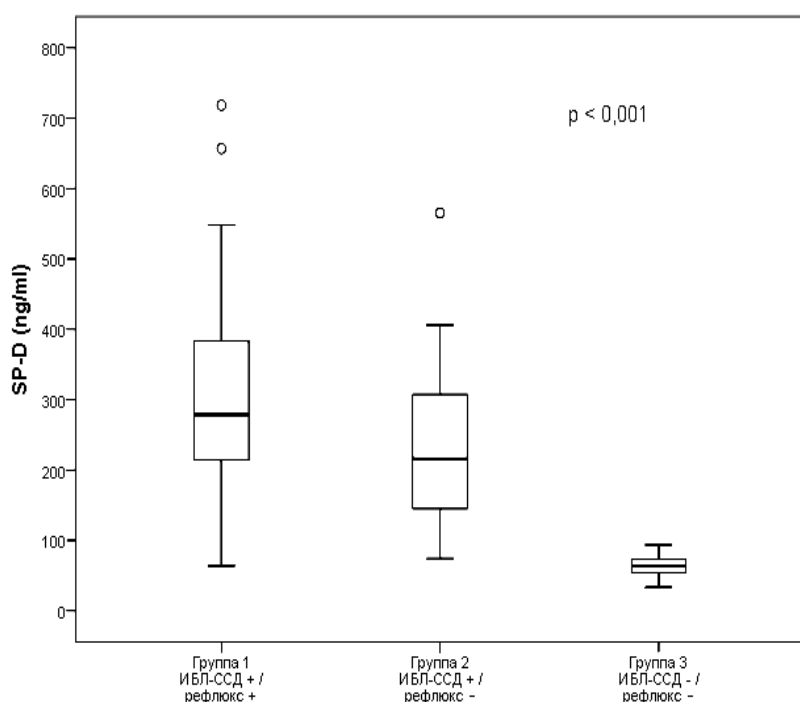
Значение сывороточного сурфактантного белка D для диагностики поражения легких у пациентов с системной склеродермией с наличием и отсутствием гастроэзофагеального рефлюкса.

Всем пациентам было проведено исследование уровня сывороточного сурфактантного белка D. У пациентов со склеродермией с лимитированной и диффузной формой (291 ± 198 и 218 ± 150 , соответственно $p=0,218$), у мужчин и у женщин (286 ± 97 и 227 ± 170 , соответственно $p=0,169$) статистически значимых отличий по уровню *SPD* выявлено не было.

Статистический анализ так же не выявил корреляции между уровнем *SPD* и возрастом пациентов ($r=0,221$, $p=0,102$), а также длительностью заболевания ($r=0,164$, $p=0,226$).

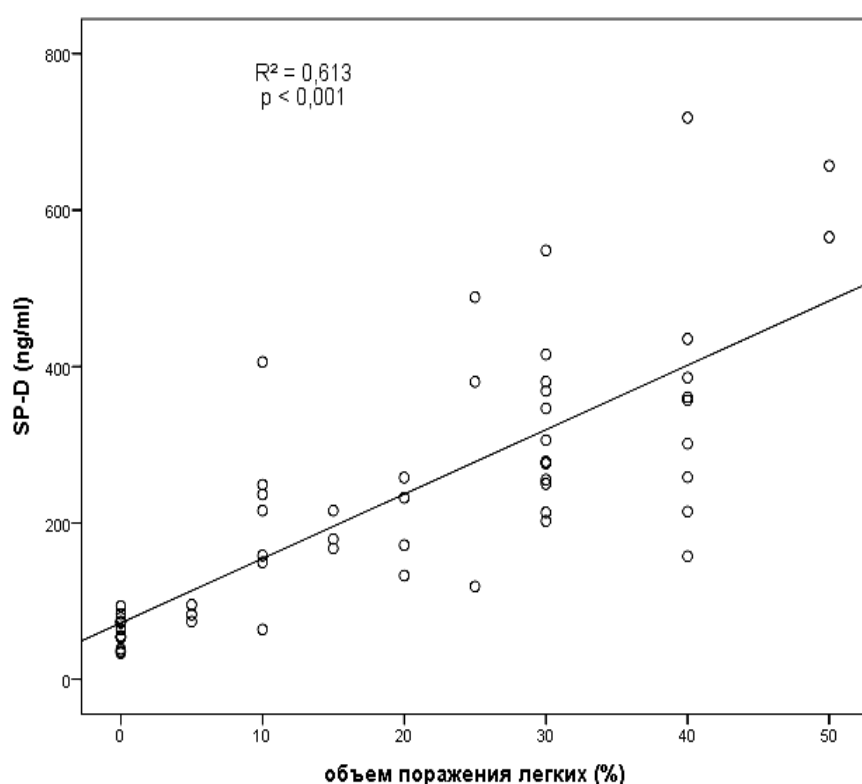
Установлено, что уровень сывороточного сурфактантного белка D (*SPD*) у пациентов с системной склеродермией в группе пациентов 1 и 2 с наличием легочного фиброза, выше чем уровень сывороточного сурфактантного белка D у пациентов в группе 3 без легочного фиброза (рисунок 7).

Рисунок 7. Уровень сывороточного сурфактантного белка D (SP-D) у пациентов с системной склеродермией с легочным фиброзом (1,2) и без легочного фиброза (3).



Как видно из приведённых выше графиков, у больных с поражением лёгких по типу легочного фиброза и с более яркой клинической картиной больше разброс значений сывороточного сурфактантного белка D. В связи с этим в дальнейшем был проведен анализ корреляции уровня сывороточного сурфактантного белка D с объемом поражения легких. Было доказано, что чем выше уровень SPD, тем больше объем поражения легких ($r=0,613$, $p<0,001$) (рисунок 8).

Рисунок 8. Корреляция сывороточного сурфактантного белка D (SP-D) с объемом поражения легких у пациентов с системной склеродермией.



Получены данные, что уровень *SPD* был выше у пациентов с системной склеродермией с наличием альвеолита по сравнению с группой пациентов с отсутствием рентгенологических признаков альвеолита (334 ± 146 и 214 ± 133 , соответственно $p=0,005$) и также выше у пациентов с наличием терминальной стадии поражения «сотового легкого» (367 ± 160 и 223 ± 111 , соответственно $p=0,002$) (рисунки 9, 10).

Рисунок 9. Уровень сывороточного сурфактантного белка D (SP-D) у пациентов с системной склеродермией с легочным фиброзом (1,2 группа) с наличием или отсутствием альвеолита, выраженного феноменом «матового стекла».

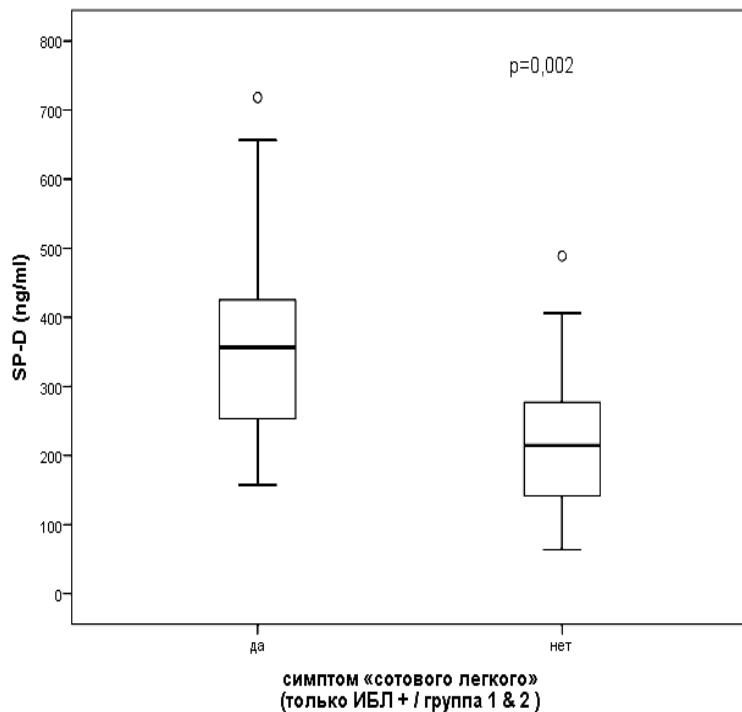
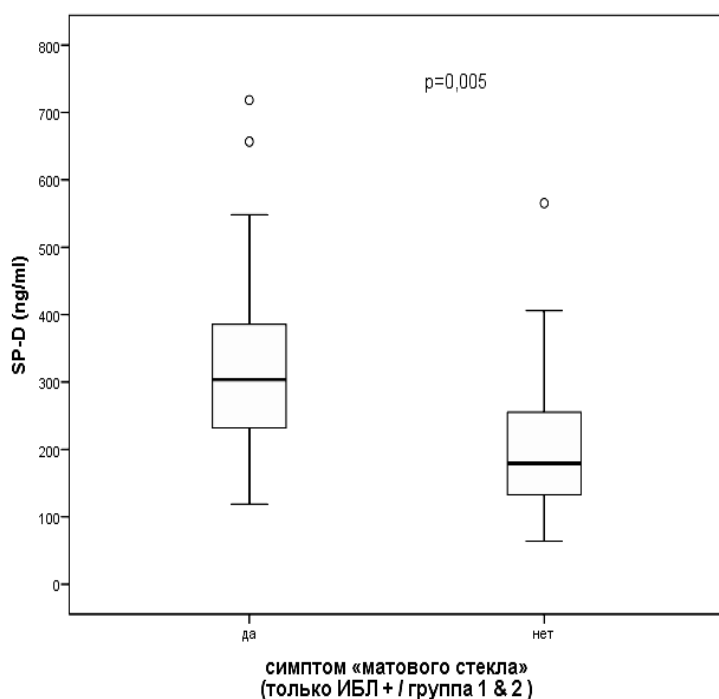
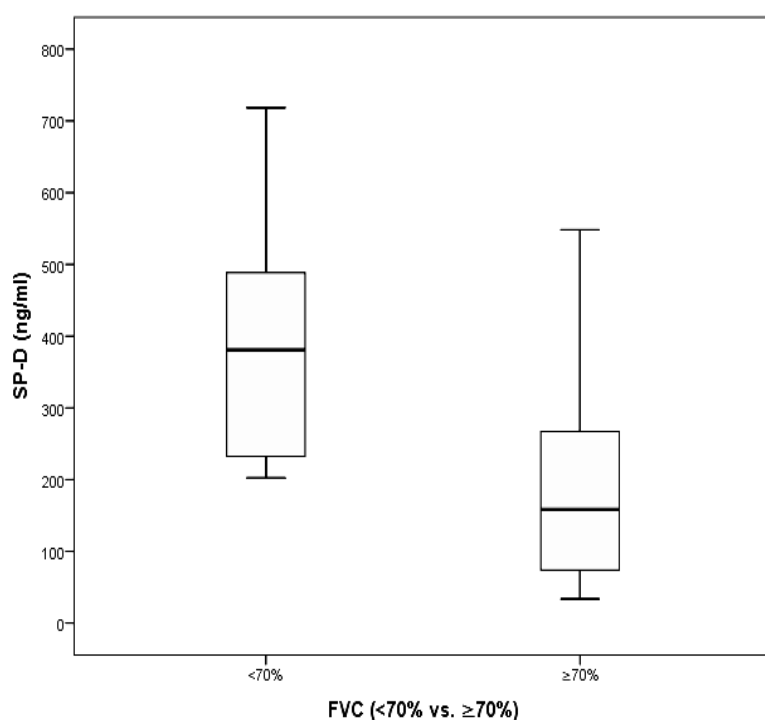


Рисунок 10. Уровень сывороточного сурфактантного белка D (SP-D) у пациентов с системной склеродермией с легочным фиброзом (1,2 группа) с или без легочного фиброза терминальной стадии, выраженного по данным КТВР феноменом «сотого легкого»



Также в настоящей работе выявлена корреляция повышения сывороточного уровня SPD со снижением форсированной жизненной емкости легких менее 70% и было показано, что у пациентов с ФЖЕЛ <70% по сравнению с пациентами с ФЖЕЛ \geq 70% уровень SPD был достоверно выше (387 ± 175 и 189 ± 130 , соответственно $p=0,001$) (рисунок 11).

Рисунок 11. Уровень сывороточного сурфактантного белка D (SP-D) у пациентов с ФЖЕЛ <70% и с ФЖЕЛ \geq 70%.



Для определения возможности использовать сывороточный сурфактантный белок D в качестве биомаркера поражения легких для выявления альвеолита и легочного фиброза, была определена его специфичность и чувствительность для различных концентраций. Была построена ROC кривая для определения чувствительности и специфичности показателя сурфактантного протеина D для выявления наличия легочного фиброза и альвеолита. Площадь под кривой AUC составила 0,862 и 0853 для определения альвеолита и легочного фиброза, что является значимым и свидетельствует о достаточной чувствительности и специчности данного биомаркера при концентрации более 100 нг/мл (рисунок 12,13).

Рисунок 12. Чувствительность и специфичность сывороточного сурфактантного белка D для выявления альвеолита.

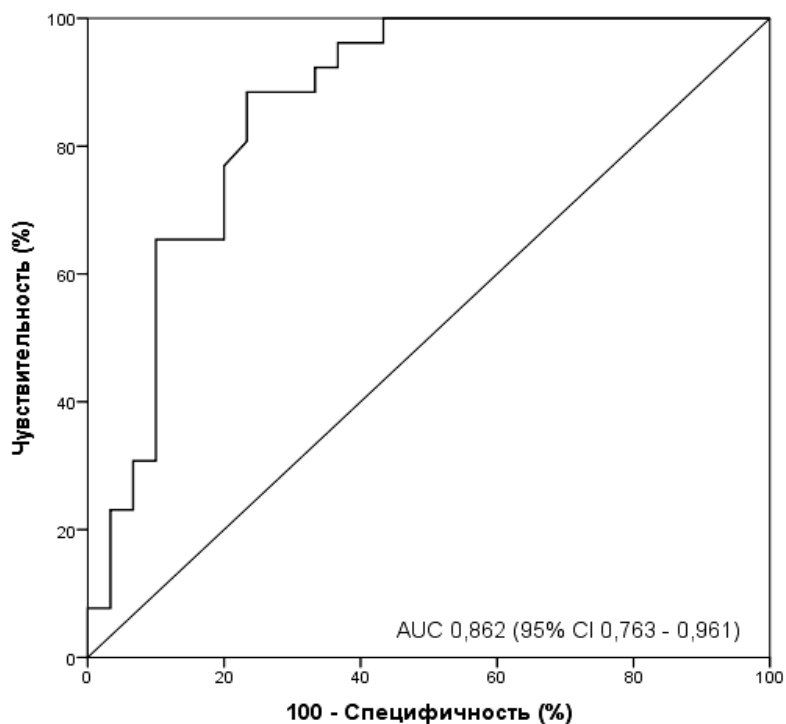
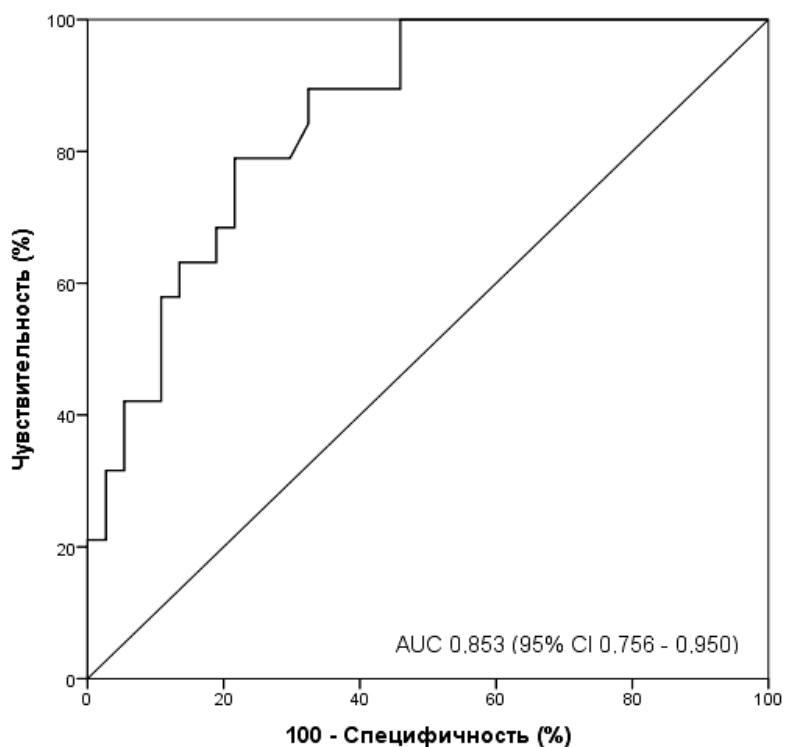


Рисунок 13. Чувствительность и специфичность сывороточного сурфактантного белка D для выявления легочного фиброза у пациентов с системной склеродермией.



Обращает внимание, что выявлены достаточно высокие показатели как специфичности, так и чувствительности метода для выявления и альвеолита, и

легочного фиброза, что подтверждает значимость данного исследования для определения прогноза больного и коррекции терапии.

Таким образом, определение SP-D в сыворотке крови может быть использовано для неинвазивной оценки тяжести склеродермического легочного поражения, в том числе ассоциированного с гастро-эзофагеальным рефлюксом. Определение данного биомаркера, очевидно, может быть использовано как для первичной диагностики поражения легких при системной склеродермии, так и для мониторингования его течения. Включение определения SP-D в сыворотке крови в протокол обследования пациентов с системной склеродермией требует сопоставления чувствительности и специфичности данного метода с другими, используемыми в настоящее время.

Выводы

1. Поражение легких у обследованных пациентов является наиболее частым висцеральным проявлением склеродермии с наличием ведущего симптома одышки (80%). Выявлена достоверная взаимосвязь класса одышки с длительностью заболевания, данными ФЖЕЛ и повышением уровня SPD ($p < 0,001$).
2. Поражение пищевода отмечалось у 48% пациентов, 65% из которых предъявляли жалобы на изжогу, а у 35% ГЭРБ протекала бессимптомно, но при этом были выявлены изменения при ЭГДС, что свидетельствует о необходимости проведения эзофагогастродуоденоскопии у пациентов с системной склеродермией с целью ранней диагностики ГЭРБ.
3. Установлена взаимосвязь поражения легких и пищевода при системной склеродермии. У пациентов с системной склеродермией статистически достоверно чаще диагностируется объем поражения легких $>20\%$ при наличии ГЭРБ по сравнению с группой пациентов с отсутствием ГЭРБ (74,1% и 37,5%, соответственно, $p = 0,018$) и отмечается достоверно более высокая частота рентгенологических признаков альвеолита при наличии ГЭРБ ($p < 0,018$).

При наличии легочного фиброза терминальной стадии отмечается тенденция к повышению уровня SPD.

4. Уровень сывороточного сурфактантного белка D достоверно выше при наличии легочного фиброза и альвеолита по данным КТВР. Установлена прямая корреляция уровня SPD с объемом поражения легких по данным КТВР ($r=0,783$, $p<0,001$)

5. По полученным данным SPD является достаточно специфичным и чувствительным признаком выявления альвеолита и объема поражения легких > 20 процентов.

Практические рекомендации

Выявление гастроэзофагеального рефлюкса должно проводиться уже на начальных стадиях системной склеродермии, особенно у пациентов с поражением легких с целью возможности профилактики прогрессирования поражения легких.

Определение сывороточного сурфактантного белка D может быть рекомендовано в рамках комплексной диагностики выявления объема поражения легких и наличия альвеолита наряду с компьютерной томографией в режиме высокого разрешения и легочными функциональными тестами у больных с системной склеродермией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНФ – антинуклеарный фактор

ГЭРБ – гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ИПЛ-ССД – интерстициальное поражение легких при системной склеродермии

КТВР – компьютерная томография в режиме высокого разрешения

ФВД- функция внешнего дыхания

SPD(surfactant protein D)-сывороточный сурфактантный протеин D

Scl 70 антитела к топоизомеразе 1

ns не достоверно

SD стандартное отклонение

RR относительный риск

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. А. В. Сосновская, В. В. Фомин, Е. Н. Попова «Клиническое значение сурфактантного белка D как биомаркера фиброза легких у пациентов с системной склеродермией в зависимости от наличия гастроэзофагеального рефлюкса» // Терапевтический архив.-2015.-Том 87, N 3.
2. А.В.Сосновская, В.В.Фомин, М.В.Лебедева, Е.Н.Попова, Н.А.Мухин «Взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и интерстициального поражения легких при системной склеродермии»// Consilium medicum.-2015.т.17,№ 12.
3. В.М.Бекетов, В.В.Фомин, Е.Н.Попова, А.В.Сосновская, Д.В.Коновалов, М.Ю.Бровко «Трудности диагностики интерстициальной болезни легких» // Врач.-2016,№ 2.
4. А.В.Сосновская, В.В.Фомин, М.В.Лебедева, Е.Н.Попова, Н.А.Мухин «Гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь и взаимосвязь с выраженностью поражения легких при системной склеродермии» // Клиническая нефрология. — 2016. — № 1.
5. A.Sosnovskaya, V.Fomin, P.Novikov, M.Frerix, N.Mukhin «Serum surfactant protein D in systemic sclerosis lung fibrosis by presence or absence of gastroesophageal reflux: a cross-sectional monocentric study» (тезисы) Annals of Rheumatic diseases-2015.-Vol.74(Suppl2): 592

Сосновская Антонина Владимировна (Российская Федерация)

Клинические особенности поражения легких и пищевода у пациентов с системной склеродермией.

56 пациентам (средний возраст 46 ± 14 лет) с диффузной и лимитированной формой системной склеродермии было выполнено исследование сывороточного сурфактантного протеина D (SP-D) методом иммуноферментного анализа (ELISA). У всех пациентов проведено стандартное клиничко-инструментальное обследование, включающее легочные функциональные тесты, рентгенографию легких, при наличии поражения легких компьютерная томография легких в режиме высокого разрешения, эхокардиография, гастродуоденоскопия, рентгенография пищевода с барием. Концентрация сывороточного сурфактантного протеина D достоверно коррелирует с наличием поражения легких при системной склеродермии и достоверно выше при наличии легочного фиброза, признаков «матового стекла» и «сотового легкого». Уровень SP-D у пациентов с поражением легких при склеродермии выше в группе пациентов с наличием легочного фиброза и гастроэзофагеального рефлюкса, чем в группе пациентов с легочным фиброзом без гастроэзофагеального рефлюкса.

Сывороточный сурфактантный протеин D может рассматриваться в ряду биомаркеров тяжести поражения легких при системной склеродермии, в том числе ассоциированного с гастроэзофагеальным рефлюксом.

Sosnovskaya Antonina Vladimirovna (Russian Federation)

For 56 patients with diffuse and limited cutaneous systemic sclerosis, the mean age 46 ± 14 years, were performed ELISA tests for SP-D. The clinical data were evaluated by a standart protocol including pulmonary function tests, chest x-ray, in cases of lung involvement high resolution computer tomography (HRCT), echocardiography, esophagoduodenogastroscopy and esophagography with barium.

Results: serum levels of surfactant protein D are highly correlated with extend of lung fibrosis in SSc patients, and are higher in patients with than without pulmonary fibrosis, ground glass opacity or honeycombing. ILD-SSc patients with gastroesophageal reflux disease have higher serum levels of surfactant protein D than ILD-SSc patients without GERD than SSc patients without ILD or GERD. ILD-SSc patients with gastroesophageal reflux disease have more often ground glass opacity in high resolution CT than ILD-SSc patients without GERD.

Conclusion: these results suggest that gastroesophageal reflux may incite interstitial lung disease and its progression in systemic sclerosis. Surfactant protein D (SP-D) is higher in patient with pulmonary fibrosis in patient with systemic sclerosis and can be a useful serum marker for evaluating severity and progression of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis.