

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования «Красноярский государственный  
медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»  
Министерства здравоохранения и социального развития Российской  
Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой:

д.м.н, профессор Демко Ирина Владимировна

Руководитель ординатуры:

к.м.н., доц. каф. Мосина Валентина Анатольевна

РЕФЕРАТ на тему:

“Поражение легких при системных заболеваниях соединительной ткани”

Выполнил:

ординатор 1-го года обучения,

Емельянчик В.С.

Красноярск, 2023

## Содержание

1. Введение.....	3
2. Саркоидоз.....	3-5
3. Ревматоидный артрит.....	5-6
4. Склеродермия.....	6-7
5. Системная красная волча.....	7
6. Синдром Шегрена.....	8
7. Гранулематоз с полиангиитом.....	8-9
8. IgG4-опосредованное склерозирующее заболевание.....	9
9. Заключение.....	9-10
10. Список литературы.....	11

## **Введение**

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) является общим термином для многих различных заболеваний, вызывающих воспаление и фиброз паренхимы легких. Их можно разделить на пять категорий в зависимости от этиологии:

- (1) ИЗЛ, связанное как проявление первичного заболевания (например, саркоидоза);
- (2) ИЗЛ, связанное с воздействием факторов окружающей среды (например, гиперчувствительный пневмонит);
- (3) ИЗЛ, вызванные применением лекарственных препаратов или облучением;
- (4) идиопатические интерстициальные пневмонии (например, идиопатический легочный фиброз);
- (5) ИЗЛ, связанные с заболеваниями соединительной ткани (ЗСТ).

Все эти состояния требуют тщательной оценки для установления диагноза, определения показаний к диагностическим процедурам и рекомендации по индивидуальному плану лечения, однако ИЗЛ, связанные с системными заболеваниями, представляют особую сложность. При системных заболеваниях важно подобрать правильную терапию, которая была бы оптимальна для лечения всех пораженных органов систем и в том числе ИЗЛ. [1]

В этом реферате будут рассмотрены общие аспекты наиболее распространенных системных заболеваний, при которых развиваются патологические изменения легочной ткани, такие как саркоидоз, заболевания соединительной ткани и васкулиты. Хотя всесторонний обзор легочных проявлений всех системных заболеваний невозможен, также будут обсуждаться несколько редких заболеваний, включая амилоидоз, склерозирующее заболевание, связанное с IgG4.

## **Саркоидоз**

Саркоидоз является системным заболеванием неизвестного происхождения. На генетическую предрасположенность к саркоидозу указывает отягощенный семейный анамнез. Саркоидоз характеризуется неказеозными эпителиоидно-клеточными гранулемами во многих органах, но заболеваемость и смертность тесно связаны с легочными проявлениями, встречающимися более чем у 90% пациентов. КТ-признаки легочного саркоидоза сильно различаются и, как известно, маскируют многие другие диффузные инфильтративные легочные заболевания; и наоборот, некоторые заболевания могут напоминать классический саркоидоз. [2]

Гистология легочного саркоидоза состоит из неказеозных гранул, окруженных клеточным валом из лимфоцитов и фибробластов в перилимфатическом пространстве, которые могут вызывать фиброз. Заболевание может возникнуть в любом возрасте, но в основном поражает людей в возрасте от 20 до 40 лет и лишь изредка встречается в

возрасте старше 65 лет. Прогноз в основном благоприятный, стойкая ремиссия часто развивается в течение <2 лет, а смертность составляет от 1% до 5%.

Три критерия диагноза:

- (1) типичные клинические и рентгенологические проявления;
- (2) наличие неказеозных гранулем;
- (3) исключение альтернативных заболеваний.

Находки на МСКТ органов грудной клетки включают небольшие четко очерченные узелки с характерным перилимфатическим распределением по отношению к субплевральной поверхности, прилегающие вдоль утолщенных междольковых перегородок и к дольковым сосудам легкого. Узелки равномерно распределены по обоим легким с преобладанием верхних и средних отделов легких; однако они также могут быть сгруппированы в прикорневой и перибронховаскулярной областях с относительным сохранением периферии легкого или могут быть сгруппированы в небольших областях. Слияние гранулем приводит к более крупным узлам (узловой саркоид до 1-4 см, симптом галактики) или нечетким затемнениям (матовое стекло или консолидация до 10 см, альвеолярный саркоидоз). [3]

Лимфаденопатия обычно наблюдается в виде симметричных изменений внутригрудных лимфоузлов. На поздних стадиях КТ кальцинаты в лимфатических узлах визуализируются в виде яичной скорлупы или аморфного облачка («сахарная пудра»).

У 25% больных развивается необратимый фиброз легких с нарушением архитектоники, смещением междольковых перегородок, тракционными бронхоэктазами, сотовой структурой и буллами (IV стадия). Конгломераты, преимущественно в прикорневой локализации, представляют собой участки фиброза с характерными тракционными бронхоэктазами. Потеря объема верхних долей связана с ретракцией корней легких.

Патологические изменения дыхательных путей включают их компрессию, вызванную лимфаденопатией, и тракционные бронхоэктазы, вызванные окружающим фиброзом. Гранулемы в стенках бронхов вызывают неравномерное утолщение бронхиальной стенки с сужением бронхов малого и среднего калибров. Вовлечение мелких дыхательных путей может привести к феномену «воздушной ловушки».

Саркоидоз проявляется характерными МСКТ-признаками, что позволяет его заподозрить, однако необходимо помнить, что он также может проявляться менее типичной картиной.

К возможным осложнениям относятся развитие аспергилломы легкого и легочная гипертензия.

Аспергилломы характерны для IV стадии саркоидоза: они формируются в ранее существовавшей полости у пациентов с фиброзным саркоидозом. При угрожающем жизни

кровохарканье может потребоваться немедленная интервенционная терапия (эмболизация бронхиальных артерий).

Легочная гипертензия также возникает у пациентов с терминальной стадией фиброза и может быть вызвана медиастинальным фиброзом, внешней компрессией легочных артерий увеличенными лимфоузлами гранулемами.

Из вышеописанного можно сделать заключение: Типичные КТ-признаки саркоидоза включают

- (1) перилимфатические узелки, расположенные преимущественно в перибронховаскулярном и субплевральном интерстиции;
- (2) симметричную двустороннюю внутригрудную лимфаденопатию;
- (3) перибронховаскулярный фиброз верхней и средней долей.

### **Заболевания соединительной ткани**

Заболевания соединительной ткани (ЗСТ) характеризуются в первую очередь клиническими признаками, а именно типичными клиническими жалобами и данными физикального обследования. Наличие специфических аутоантител также помогает в постановке конкретного диагноза. Визуализация играет важную роль в определении наличия и характера поражения легких. Важно отметить, что изменения в легких могут предшествовать остальным клиническим проявлениям, иногда более чем на 5 лет. В этих случаях визуализация играет важную роль в диагностике ЗСТ, даже если пациент не соответствует критериям конкретного заболевания.

ЗСТ может поражать различные отделы грудной клетки, включая легкие, плевру, перикард, лимфатические сосуды, сосудистую ткань и сердце. Обычно задействовано более одной системы. Вовлечение дыхательной системы часто встречается при ЗСТ и приводит к значительной заболеваемости и смертности. Многие легочные проявления ЗСТ сходны с ИФЛ и могут быть классифицированы по той же системе. [4]

Биопсия легкого малоинформативна у пациентов с установленным ЗСТ. По этой причине КТ высокого разрешения часто является золотым стандартом диагностики имеющихся поражений. Эта закономерность важна для определения терапии и прогноза. Хотя с каждым конкретным ЗСТ связано множество возможных паттернов повреждений, некоторые из них встречаются чаще, чем другие.

### **Ревматоидный артрит**

Большинство пациентов с длительным анамнезом ревматоидного артрита (РА) имеют изменения на КТ грудной клетки с высоким разрешением; однако на ранних стадиях заболевания они обычно бессимптомны. Наиболее частые находки при КТ легких включают утолщение стенки бронхов (12–92%), расширение бронхов (30–40%), ретикуляцию (10–20%), затемнение по типу матового стекла (15–25%), ячеистость (10%), и консолидацию (5%). [5]

Бронхоэктазы и воздушная ловушка являются частыми проявлениями. Существует общепризнанная связь между РА и облитерирующим бронхиолитом (констриктивным бронхиолитом), при котором бронхиолы разрушаются и замещаются рубцовой тканью. Характерным признаком КТ является мозаичная воздушность с задержкой воздуха на выдохе, часто связанная с расширением бронхов. Фолликулярный бронхиолит является вторым типом поражения мелких дыхательных путей при ревматоидном поражении легких. Основным признаком КТ являются централобулярные узелки и участки непрозрачности по типу матового стекла.

Фиброз легких при ревматоидном артрите значительно чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Результаты КТ при интерстициальной пневмонии, связанной с РА, зачастую неотличимы от идиопатических разновидностей; однако другие признаки, такие как ревматоидные узелки, расширение легочных артерий могут навести клинициста на диагноз.

Новое поколение биологических агентов, используемых для лечения ревматоидного артрита, привело к возникновению нового набора потенциальных побочных эффектов со стороны легких. Важнейшим из них является иммунодефицит, связанный с применением антител к TNF- $\alpha$  (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб), что приводит к существенному увеличению заболеваемости туберкулезом (иногда диссеминированным или внесуставным) и нетуберкулезной микобактериальной инфекцией.

Низкие дозы метотрексата могут вызывать подострый гиперчувствительный пневмонит в 2–5% случаев. Имеющиеся ранее рентгенологические признаки интерстициального заболевания легких, вероятно, предрасполагают к развитию метотрексатного пневмонита у пациентов с РА. Инфекции, такие как пневмоцистная пневмония, также являются потенциальными осложнениями терапии. [6]

### **Склеродермия (прогрессирующий системный склероз)**

Поражение паренхимы легких очень часто встречается у пациентов со склеродермией. Фактически, склеродермия является единственным ЗСТ, при котором болезнь легких является одним из главных критериев диагноза (поражение легких в 80% случаев). Легочная гипертензия также распространена либо как изолированная находка, либо в сочетании с фиброзом легких. Она особенно часто встречается у пациентов с ограниченной склеродермией (CREST-синдром). Расширение пищевода обнаруживается в 80% случаев на КТ.

Результаты КТ при склеродермии отражают доминирующий паттерн по типу неспецифической интерстициальной пневмонии. Он может проявляться затемнением по типу матового стекла, часто в задней и субплевральной локализации. По МСКТ можно увидеть неравномерную ретикуляцию и тракционные бронхоэктазы как преобладающие признаки. Сотовидность часто отсутствует, но если она есть, обычно представлена в виде ограниченного участка. Фиброз легких, связанный со склеродермией, имеет гораздо лучший прогноз, чем при ИФЛ. [7]

Легочная артериальная гипертензия обычно вызывает расширение основных и проксимальных легочных артерий на рентгенограмме грудной клетки или КТ; однако легочные артерии нормального размера не исключают диагноз, а наличие утолщения перикарда или жидкости у пациентов со склеродермией также является предиктором легочной гипертензии.

При склеродермии отмечается повышенная распространенность рака легких с относительным риском малигнизации от 1,8 до 6,5. Рак легкого в этом состоянии часто возникает у лиц с фиброзом легких.

### **Системная красная волчанка**

Плеврит является наиболее частым плевропульмональным проявлением системной красной волчанки (СКВ), обнаруживаемым у 40–60% пациентов и может быть с или без плеврального выпота.

Интерстициально-фиброзное поражение легких при СКВ встречается реже, чем при других ЗСТ. В то время как пульмональные инфекции и острое легочное кровотечение считаются наиболее частыми осложнениями [8].

Острый волчаночный пневмонит — сложно диагностируемое состояние, сопровождающееся очаговой или диффузной легочной консолидацией на фоне СКВ. В настоящее время считается, что большинство случаев, ранее идентифицированных как волчаночный пневмонит, вероятно, представляли собой диффузное повреждение альвеол с развитием легочного кровотечения.

К другим осложнениям волчанки можно отнести дисфункцию диафрагмы, легочную гипертензию и тромбоэмболию легочной артерии, которые могут быть связаны с антифосфолипидными антителами. Диафрагмальная дисфункция, предположительно обусловленная диафрагмальной миопатией и проявляется уменьшением объема легких («сморщивание легких» с пластинчатым ателектазом). [9]

### **Полимиозиты/дерматомиозиты**

Как и при других ЗСТ, развитию клинического миозита может предшествовать возникновение интерстициальной пневмонии. Около 50–70% пациентов с анти-Jo-1-антителами имеют ИЗЛ на фоне полимиозита/дерматомиозита (ПМ/ДМ).

По МСКТ характерно наличие сливного затемнения по типу «матового стекла» и уплотнения в нижних долях на фоне тракционных бронхоэктазов. Эта картина отражает характерную гистологическую картину организующейся пневмонии. По серии снимков в динамике после лечения консолидация зачастую уменьшается и даже со временем может полностью разрешиться; однако фиброз, проявляющийся ретикуляцией и тракционными бронхоэктазами, обычно сохраняется.

Диффузное альвеолярное повреждение является еще одним паттерном, который можно наблюдать у пациентов с ПМ/СД. Типичные КТ-признаки диффузного альвеолярного повреждения включают симметричное двустороннее затемнение по типу матового стекла и/или консолидацию.

Существует повышенный риск злокачественных новообразований (особенно злокачественных новообразований молочной железы, легких, яичников и желудка), которые одновременно диагностируются в течение 1 года наблюдения у 20% пациентов. [10]

### **Синдром Шегрена**

КТ дает существенную информацию о характере поражения легких при синдроме Шегрена. Паттерны поражения дыхательных путей можно разделить на интерстициальный фиброз, легочную гипертензию и лимфоидную интерстициальную пневмонию.

Аномалии, связанные с дыхательными путями, распространены и состоят из утолщения бронхиальной стенки, бронхоэктазов и затемнений по типу «древесного почкования».

Неспецифическая и лимфоидная (ЛИП) интерстициальные пневмонии являются наиболее распространенными формами паренхиматозного заболевания легких. Первая напоминает картину при склеродермии. ЛИП характеризуется непрозрачностью по типу матового стекла из-за гомогенной лимфоцитарной инфильтрации. Также могут быть видны перилимфатические или центрилобулярные узелки. Кисты размером 5–30 мм могут наблюдаться изолированно или в сочетании с другими находками. Эти изменения приписывают бронхиальной обструкции на основании лимфоцитарной инфильтрации стенки. Наличие кист помогает отличить ЛИП от лимфомы.

Лимфоме же следует заподозрить при наличии уплотнения, крупных лимфоузлов (> 1 см) или плеврального выпота. Однако подобные крупные «псевдоальвеолярные» узелки можно обнаружить при сочетанном амилоидозе и ЛИП. В отличие от других кистозных заболеваний легких, таких как лимфангиолейомиоматоз, кисты ЛИП меньше по количеству и демонстрируют преобладание в нижних отделах легких. [11]

### **ANCA-ассоциированный гранулематозный васкулит с полиангиитом (ГПА, бывший синдром Вегенера)**

ГПА является наиболее распространенным из ANCA-AB. Он поражает пазухи, почки и легкие, что приводит к классической триаде симптомов, включающей заболевания верхних дыхательных путей (синусит, отит, язвы и бронхиальный стеноз), поражение нижних дыхательных путей (клинически проявляющееся кровохарканьем, болью в груди, одышкой и кашлем) и гломерулонефрит (проявляющийся гематурией и азотемией). Однако на начальном этапе пациенты могут не иметь полного спектра симптомов (ограниченные проявления ГПА). Женщины и мужчины страдают одинаково и в любом возрасте. Поражение дыхательных путей чаще встречается у мужчин. Наиболее частой причиной смерти является почечная недостаточность. При лечении 24-месячная выживаемость составляет 80%. Факторы, вызывающие заболевание, неизвестны, текущие данные подтверждают причастность рецидивирующей инфекции к возникновению ГПА. До 80% больных (в течение болезни) являются ANCA-позитивными (преимущественно PR3-ANCA).



Наиболее часто наблюдаемыми легочными изменениями являются множественные узелки или образования разного размера с симптомом “ореола” (периодулярное кровоизлияние). Они имеют тенденцию вовлекать субплевральные области; нет определенной склонности к вовлечению верхних или нижних отделов легких. Поражения при ГПА могут достигать до 10 см в диаметре, однако большинство из них меньше. Они часто имеют полостную форму и толстые стенки. Периферические клиновидные участки консолидации напоминают инфаркты легкого и могут также образовывать полости. Диффузное уплотнение или затемнение по типу матового стекла присутствуют у пациентов с легочным кровотечением. Очаговые фиброзные изменения отражают предшествующие эпизоды активного заболевания, хотя иногда может наблюдаться диффузный фиброз легких. Ключевой особенностью ГПА является быстрая временная эволюция узелков.

Кроме того, может наблюдаться концентрическое утолщение стенок трахеи или бронхов (около 70%) с уменьшением диаметра просвета ателектазом (примерно в 15% случаев). Бронхиальные изменения в основном проявляются поражением сегментарных и субсегментарных бронхов.

Дифференциальный диагноз зависит от преобладающих проявлений. Когда главным признаком являются узелки, дифференциальный диагноз включает новообразования (аденокарциному, метастазы и лимфому) и некоторые инфекции (грибковые и микобактериальные инфекции). При наличии утолщения стенок бронхов и трахеи диф диагностика проводится в первую очередь с амилоидозом и рецидивирующим полихондритом. [12]

### **IgG4-опосредованное склерозирующее заболевание**

Склерозирующее заболевание, связанное с IgG4, первоначально называлось лимфоплазмочитарным склерозирующим панкреатитом (считалось, что это изолированное поражение поджелудочной железы). В настоящее время он признан системным заболеванием, связанным с плазматическими клетками IgG4 и фибросклерозом во многих системах органов. Первично вовлеченные органы включают поджелудочную железу, гепатобилиарную систему, слюнные железы и лимфатические узлы. Изменения в органах грудной клетке переменны и могут включать узелки, лимфаденопатию, утолщение стенок бронхов и поражение плевры. Также возможно, что склерозирующее заболевание, связанное с IgG4, может составлять часть случаев идиопатической интерстициальной пневмонии. [13]

### **Заключение**

Системные нарушения демонстрируют большое разнообразие проявлений в легких и других органах грудной клетки. Методы визуализации и, в частности, компьютерная томография с высоким разрешением, играют решающую роль в диагностике этих заболеваний, однако результаты КТ-снимков обязательно должны быть сопоставлены с типичными клиническими проявлениями того или иного системного заболевания. Глубокое знание как типичных, так и атипичных особенностей проявления легочных

поражений при ЗСТ имеет решающее значение для дифференциальной диагностики и последующего ведения пациентов с этими заболеваниями.

## Список литературы:

1. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med.* (2020) 383:958–68. 10.1056/NEJMra2005230
2. Spagnolo P, Sverzellati N, Wells AU, Hansell DM. Imaging aspects of the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Radiol.* 2014;24:807–16. Springer Berlin Heidelberg.
3. Criado E, Sánchez M, Ramírez J, et al. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics.* 2010;30:1567–86.
4. Fischer A, Bois du R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet.* 2012;380:689–98.
5. Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:1513–21.
6. Hilliquin P, Renoux M, Perrot S, Puéchal X, Menkès CJ. Occurrence of pulmonary complications during methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1996;35:441–5.
7. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Bataille D, Hatron PY. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology.* 1993;188:499–506.
8. Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166:301–7. American Public Health Association.
9. Swigris JJ, Fischer A, Gillis J, Gilles J, Meehan RT, Brown KK. Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Chest.* 2008;133:271–80.
10. Fischer A, Swigris JJ, Bois du RM, et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med.* 2009;103:1719–24.
11. Taouli B, Brauner MW, Mourey I, Lemouchi D, Grenier PA. Thin-section chest CT findings of primary Sjögren's syndrome: correlation with pulmonary function. *Eur Radiol.* 2002;12:1504–11. Springer-Verlag.
12. Khan I, Watts RA. Classification of ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15:383. Springer US.
13. Ryu JH, Sekiguchi H, Yi ES. Pulmonary manifestations of immunoglobulin G4-related sclerosing disease. *Eur Respir J.* 2012;39:180–6. European Respiratory Society.