

ЛЕКЦИЯ

УДК: (616.24-02:616.72-002.77) -07-08

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

В.И. Мазуров, А.Н. Богданов

*Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,
Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург.*

Ревматоидный артрит (РА) широко распространенное заболевание, частота которого, в зависимости от региона, составляет 0,6 - 1,3% популяции [5, 7]. Первое сообщение о поражении легких (ПЛ) у больного РА было сделано почти 150 лет тому назад, однако окончательно связь различных видов легочной патологии с РА была установлена только в конце 40-х годов XX века [17]. Это обусловлено как скудностью клинических проявлений большинства ПЛ при РА, так и трудностями в их дифференциальной диагностике с сопутствующими заболеваниями органов дыхания [36, 38]. Многие годы клиницисты считали, что ПЛ возникают у 1 - 4% больных РА [4]. В настоящее время установлена значительно более высокая частота легочной патологии, превышающая 50%, причем у 10-20% пациентов именно ПЛ являются непосредственной причиной летального исхода [46, 51, 52].

У больных РА возможно развитие более 10 видов ПЛ, при каждом из которых необходимы своевременная диагностика и целенаправленное лечение [17, 27, 35, 45, 48, 52, 57]. В этой связи термин "ревматоидное легкое" в настоящее время неправомерен и представляет лишь исторический интерес [17, 52].

Выделяют следующие основные варианты ПЛ при РА: 1) плеврит; 2) хронический интерстициальный пневмонит (ХИП); 3) ревматоидные узелки; 4) легочный васкулит; 5) острые пневмонии [17, 52, 57].

Сведения о частоте и характере ПЛ при РА в зависимости от пола немногочисленны. По мнению большинства авторов, плеврит чаще возникает у женщин [7, 52, 57]. Мужской пол является фактором риска ревматоидных узелков в легких и ХИП [56], несмотря на более тяжелое течение РА у женщин [5, 7].

Плеврит наиболее распространенный вид ПЛ, который развивается более чем у 50% больных РА [4, 6, 57]. Частота и характер плеврита коррелируют с активностью заболевания: сухой плеврит обычно возникает при умеренной, экссудативный - при высокой активности РА [6, 52]. У 20 - 25% больных плеврит предшествует развитию или возникает одновременно с суставным синдромом РА [57]. Плеврит обычно не сопровождается клинической симптоматикой, поэтому сухой плеврит чаще всего обнаруживается посмертно, а экссудативный - при рентгенографии органов грудной клетки [7].

При лабораторном исследовании в плевральном экссудате обнаруживается повышенное количество лимфоцитов, нейтрофилов, иммунных комплексов, ревматоидный фактор, снижение титра комплемента [7, 57]. Все эти признаки, однако, непатогномоничны, поэтому при развитии экссудативного плеврита у больных РА необходимо исключить его туберкулезную или опухолевую природу, а также трансудат, обусловленный сердечной или почечной недостаточностью [7, 17].

Развитие плеврита при РА обычно не требует самостоятельного лечения. При необходимости назначаются глюкокортикостероиды, дающие быстрый положительный эффект [7, 57]. В редких случаях при неэффективном лечении персистирующего или рецидивирующего экссудативного плеврита бывает необходима плеврэктомия [52].

Хронический интерстициальный пневмонит (синонимы - фиброзирующий альвеолит, интерстициальная болезнь легких) наиболее актуальная проблема патологии легких у больных РА. Своевременная диагностика и адекватное лечение ХИП крайне важны, поскольку медиана выживаемости при возникновении развернутой клинической картины альвеолита составляет 3,5 года [24].

Развитие ХИП при РА - частный вариант диссеминированного поражения легких большой группы заболеваний, включающей идиопатический, токсический и экзогенный, аллергический, фиброзирующий альвеолиты, саркоидоз, узелковый полиартериит и др. Общим признаком диссеминированных поражений легких является утолщение и фиброз альвеолярных перегородок с нарушением альвеоларно-капиллярной диффузии, что сопровождается прогрессирующей одышкой, двусторонними изменениями, выявляемыми на рентгенограммах легких, а также снижением диффузионной способности легких [3, 52].

Данные о частоте ХИП при РА варьируют. По патологоанатомическим данным альвеолит выявляется у 4-34,6% больных РА [4, 51]. Клинически ХИП обычно диагностируется у 1,5-4,5% пациентов [7, 52], однако при инструментальных исследованиях частота фиброзирующего альвеолита достигает 50% [13, 40, 44, 52, 57]. В последние годы большинство авторов считает, что альвеолит развивается у 30-50% пациентов, однако в связи со скрытым течением клиницистами учитываются лишь 4 - 5% больных, у которых имеются симптомы тяжелого прогрессирующего ХИП [13, 18, 52, 57].

Выделяют 5 гистологических вариантов ХИП [52]: 1) "обычный" ИП (usual interstitial pneumonia - UIP); 2) десквамативный ИП (desquamative interstitial pneumonia - DIP); 3) лимфоцитарный ИП (lymphocytic interstitial pneumonia LIP); 4) гигантоклеточный ИП (giant-cell interstitial pneumonia - GIP); 5) бронхиолит с ИП (bronchiolitis with interstitial pneumonia - BIP). Последний вариант в настоящее время в англоязычной литературе обозначается как BOOP - bronchiolitis obliterans and organising pneumonia, отечественными авторами используется традиционный термин "облитерирующий бронхиолит".

При развернутой картине облитерирующего бронхиолита обнаруживаются клинко-инструментальные признаки диссеминированного поражения легких: кашель, нарастающая одышка и гипоксемия, двусторонняя инфильтрация на рентгенограммах легких, преимущественно рестриктивные нарушения вентиляции и снижение диффузионной способности легких (ДСЛ). В ряде случаев облитерирующий бронхиолит развивается на фоне лечения РА "базисными" препаратами, чаще Д-пеницилламином [29].

Для ранней диагностики облитерирующего бронхолиита используется исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Обструктивные нарушения и снижение ДСЛ нередко обнаруживаются до развития клинической картины ПЛ [28], поэтому начальный этап ВООР получил название болезни малых воздухоносных путей - small airways disease [23].

При РА могут встречаться 4 из 5 морфологических вариантов ХИП: UIP, DIP, LIP и ВООР, причем частота их существенно различается: соотношение между UIP, DIP и LIP составляет 100:10:1, а облитерирующий бронхолиит встречается еще реже, чем LIP [52]. Фиброзирующий альвеолит может сопровождаться реактивным увеличением лимфатических узлов средостения [32], однако в каждом случае необходимо проведение дифференциального диагноза, так как ХИП может трансформироваться в неходжкинскую лимфому, либо быть ее "маской" [12].

Фиброзирующий альвеолит - не самостоятельная нозологическая форма, а ответ легкого на различные патологические воздействия. Идентичные гистологические варианты ХИП могут выявляться при различных заболеваниях (например, UIP при РА, системной склеродермии, дерматомиозите, идиопатическом фиброзирующем альвеолите и др.), а при одной нозологической форме встречаться различные его типы [30, 52].

Для понимания проблемы ХИП при РА используется концепция субклинического или "тихого" альвеолита - воспалительного процесса в легких до развития клинически манифестирующего фиброза легких [54].

Фиброзирующий альвеолит при РА в большинстве случаев характеризуется латентным течением, однако у 3-5% больных приводит к тяжелой дыхательной недостаточности и является непосредственной причиной летального исхода [18, 24]. Единая точка зрения на факторы риска развития ХИП у больных РА отсутствует. Ряд авторов считает, что к интерстициальной болезни легких predisполагают курение, высокая активность РА и серопозитивность с высоким титром ревматоидного фактора [44]. По другим данным фиброзирующий альвеолит характеризуется лишь местным воспалительным процессом, который не связан с активностью, длительностью РА и титром ревматоидного фактора [2, 17, 39].

Одним из методов диагностики ХИП является исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), получаемой при фибробронхоскопии. По результатам цитогаммы ЖБАЛ выделяют нейтрофильный (более 4% нейтрофилов), эозинофильный (более 4% эозинофилов), лимфоцитарный (более 18% лимфоцитов) и смешанный альвеолит [54].

Наиболее информативными неинвазивными методами диагностики субклинического альвеолита являются компьютерная томография легких (КТ) и исследование ДСЛ [15, 52, 54]. В большинстве случаев больные ХИП нуждаются в динамическом наблюдении и периодическом контроле ДСЛ. Лечение необходимо в среднем у 4-5% пациентов с активным или прогрессирующим течением интерстициальной болезни легких, доказанным при использовании "эталонных" тестов, к которым относятся КТ, исследование ДСЛ и/или ЖБАЛ [2, 52, 54, 55].

Для лечения ХИП при РА методом выбора являются глюкокортикостероиды (ГКС). Начальная доза преднизолона составляет в среднем 45-60 мг/сут. После достижения эффекта, наблюдающегося в среднем через 3-4 недели и подтвержденного "эталонными" тестами, доза преднизолона постепенно уменьшается вплоть до полной отмены. Общая продолжительность курса лечения составляет 6-8 недель [57].

ГКС купируют проявления альвеолита у половины пациентов. При отсутствии эффекта применяются другие иммуносупрессивные препараты: азатиоприн, циклофосфан, циклоспорин А [6, 33, 42]. При рефрактерной к лечению или быстро прогрессирующей интерстициальной болезни легких показано проведение пульс-терапии ГКС, в том

числе в сочетании с циклофосфаном и курсом плазмафереза [27, 30, 57].

Ревматоидные узелки, наиболее частый внесуставной признак РА, могут обнаруживаться и в легких. Размеры узелков колеблются от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, а количество от одного до 20-30 [7, 57]. Чаще всего ревматоидные узелки локализируются субплеврально и сопровождаются плевритом [57]. Ревматоидные узелки могут приводить к развитию осложнений (бронхоплевральная фистула, пневмоторакс, абсцесс легкого), однако у большинства пациентов они подвергаются обратному развитию независимо от лечения [7, 57].

Ревматоидные узелки в легких обычно протекают бессимптомно и поэтому обнаруживаются случайно при плановой рентгенографии органов грудной клетки, чаще у мужчин с активным РА и наличием подкожных узелков [7, 57]. При использовании КТ частота выявления узелков существенно увеличивается [15, 55]. Это важно, поскольку в ряде случаев узелки в легких выявляются до появления развернутой клиники РА [57].

В связи с асимптоматическим течением специфическая терапия практически не разработана; в частности, имеющийся опыт применения ГКС не позволяет говорить об их эффективности [57].

Обнаружение ревматоидных узелков в легких требует проведения дифференциального диагноза с инфекционными осложнениями, первичными или метастатическими опухолями легких, в том числе и при РА с наличием подкожных узелков [57].

Сочетание ревматоидных узелков в легких с пневмокониозом (синдром Каплана) в настоящее время встречается редко [6, 7, 57]. Аналогичные синдрому Каплана ПЛ при РА могут развиваться также у больных силикозом, асбестозом и при других экзогенных производственных воздействиях [7, 57].

Легочный васкулит при РА может быть как компонентом системного васкулита, так и его единственной локализацией [14, 45]. При морфологических исследованиях легочный васкулит обнаруживается у 30-40% больных РА, однако клинически легочная артериальная гипертензия развивается редко и резко ухудшает прогноз [57]. Клиническая картина при этом практически идентична первичной легочной артериальной гипертензии и характеризуется прогрессирующей одышкой и постепенным развитием резистентной к лечению правожелудочковой недостаточности [58].

В связи с иммунокомплексным генезом васкулита при легочной артериальной гипертензии показано назначение ГКС и цитотоксиков, однако результаты терапии обычно неудовлетворительны [57]. Определенный эффект могут оказать вазодилататоры, прежде всего антагонисты кальция, которые необходимо назначать на длительный срок [58]. При раннем выявлении повышения давления в легочной артерии результаты лечения несколько улучшаются, однако в большинстве случаев прогноз остается неблагоприятным [58].

Острые пневмонии на фоне активизации методов лечения РА стали встречаться значительно чаще и в настоящее время составляют до 20% "легочных" причин летальных исходов [52, 57].

В большинстве случаев у больных РА имеется иммунодефицит, обусловленный основным заболеванием и проводимым лечением, поэтому среди этиологических факторов преобладают возбудители, характерные для нозокомиальных пневмоний: грамотрицательные энтеробактерии, золотистый стафилококк, реже синегнойная палочка [52, 57].

При развитии острой бактериальной пневмонии проводится эмпирическая антибактериальная терапия. После уточнения этиологического фактора при необходимости проводится коррекция лечения [1].

При острой пневмонии средней тяжести у больных РА назначаются "защищенные" аминопенициллины (аминопе-

нициллин в сочетании с ингибиторами β -лактамаз) с последующим переходом на пероральный прием ципрофлоксацина или офлоксацина. При отсутствии эффекта, а также при тяжелом течении острой пневмонии используются: 1) комбинация цефалоспоринов II-IV поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефпиром, цефепим) с аминогликозидами II-III поколения (гентамицин, тобрамицин, амикацин, нетилметин); 2) сочетание пенициллинов с аминогликозидами; 3) монотерапия карбапенемами [1].

В последние годы при РА нередко встречаются пневмоцистные пневмонии, которые развиваются обычно в течение первого полугодия заболевания на фоне ГКС и цитотоксической терапии и сопровождаются высокой летальностью [19]. Важным фактором риска острой пневмоцистной пневмонии является лечение малыми дозами метотрексата, причем зависимости между кумулятивной дозой препарата и частотой пневмоний не отмечается [43].

Активное лечение РА может приводить к увеличению частоты не только острых пневмоний, но и туберкулеза легких. Так, риск развития туберкулеза существенно возрастает при использовании антител к фактору некроза опухоли α . Это требует тщательного обследования больных перед назначением иммуносупрессивных препаратов с целью исключения латентного течения туберкулеза [25].

Наряду с описанными видами легочной патологии, у больных РА возможно развитие и других пневмопатий. Установлена взаимосвязь РА и бронхоэктазов. При сочетании РА и бронхоэктазов почти у 80% больных, прежде всего при тяжелом течении РА, суставное поражение выявляется до развития бронхоэктазов. Это дало основание считать закономерной ассоциацию РА с бронхоэктазами [47, 49]. Другими исследователями получены противоположные результаты: у 94% больных бронхоэктазы предшествовали развитию РА и не влияли на его течение [34]. При сравнительном анализе результатов исследования ФВД и КТ выявлена корреляция между нарушением проходимости мелких бронхов и частотой бронхоэктазов [11]. Таким образом, закономерности взаимосвязи между РА и бронхоэктазами нуждаются в дальнейшем изучении.

Выявление бронхоэктазов в большой мере связано с совершенствованием методов диагностики: чувствительность и специфичность рутинной КТ по выявлению бронхоэктазов составляет соответственно 70% и 90%, КТ с высоким разрешением – 97% и 93% [55, 57].

В течение длительного времени известна взаимосвязь РА и злокачественных опухолей. Обычно речь идет о паранеопластической "маске", значительно реже РА предшествует развитию опухоли [58]. В последнем случае после адекватного лечения солидных опухолей нередко наблюдается полное обратное развитие суставных поражений [58].

При проспективном наблюдении более чем за 20000 больных установлено, что при РА повышается риск развития рака легких, лимфогранулематоза и неходжкинских лимфом [35]. Частота неходжкинских лимфом с первичным поражением легких увеличивается на фоне LIP подтипа альвеолита [9].

Имеются описания и других видов ПЛ у больных РА: острого интерстициального пневмонита, в том числе альвеолярных кровоизлияний, гиперчувствительного пневмонита, изолированного легочного гемосидероза, острого репаративного дистресс-синдрома, амилоидоза легких, хронической эозинофильной пневмонии, дыхательной недостаточности на фоне снижения экскурсий грудной клетки при распространенном поражении костостернальных и костостеральных сочленений [27, 45, 48, 52, 57].

Диагностика поражений легких при ревматоидном артрите. Клиническая манифестация ПЛ при РА обычно скудна и не отличается патогномоничностью, однако два симптома свидетельствуют о повышенном риске развития ХИП: 1) синдром Рейно, коррелирующий со снижением ДСЛ; 2) одышка, при которой отмечаются патология при исследовании ФВД, снижение ДСЛ, цитологические признаки аль-

веолита и существенно ухудшается прогноз РА [21, 22].

Общепринятые лабораторные маркеры альвеолита при РА отсутствуют, однако необходимо отметить, что при развитии ХИП часто выявляются антигены гистосовместимости В8, Dw3, реже В27, в то время как в отсутствии легочной патологии для РА типична ассоциация с антигенами DR4 и Dw4 [57].

В последние годы появились сообщения о новых лабораторных маркерах интерстициальной болезни легких у больных РА. Особое значение имеет определение уровня KL-6 в сыворотке крови. Содержание этого гликопротеина, который синтезируется пневмоцитами II типа, достоверно увеличивается при развитии альвеолита у больных РА [37]. Чувствительность метода составляет 60%, специфичность 99%. Кроме того, при альвеолите выявляется достоверное увеличение уровня аутоантител к интерлейкину-1 [31].

Важную роль в выявлении фиброзирующего альвеолита при РА имеет исследование ФВД, при котором нарушения вентиляции (чаще рестриктивного характера) и снижение ДСЛ обнаруживаются у 30-65% больных [16, 57]. Обструктивные изменения обнаруживаются реже и связаны с курением, поскольку достоверных различий в частоте бронхиальной обструкции между некурящими больными РА и здоровыми людьми не найдено [8, 16].

При анализе результатов исследований ФВД необходимо отметить возможность гипердиагностики, так как имеются существенные различия между частотой выявления патологии ФВД и ХИП, установленным по данным инвазивных методов исследования [8]. Исключение составляет исследование ДСЛ, снижение которой обнаруживается более чем у 50% больных РА, в том числе до развития клинико-рентгенологических признаков интерстициальной болезни легких, и хорошо коррелирует с результатами других исследований [13, 22, 41].

В этой связи исследование ДСЛ входит в диагностические критерии ХИП, в то время как изменения других функциональных тестов, включая определение соотношения "поток/объем", неспецифичны. Исключением являются обструктивные изменения, которые могут выявляться на ранней стадии облитерирующего бронхолита [57].

Рентгенологические изменения в легких выявляются более чем у половины больных РА [52, 55]. Чаще всего отмечается усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента, а в исходе ХИП – фиброз легких. Рентгенография органов грудной клетки – информативный метод диагностики острой пневмонии, экссудативного плеврита, ревматоидных узелков в легких, однако при ХИП изменения на рентгенограммах легких неспецифичны, что существенно снижает ценность данного метода исследования для выявления фиброзирующего альвеолита. У ряда пациентов с гистологически подтвержденным альвеолитом рентгенограмма легких остается нормальной [52, 57].

Ценную информацию о характере ПЛ при РА дает исследование ЖБАЛ. Схожесть изменений, выявляемых в синовиальной жидкости и ЖБАЛ, биоптатах синовиальной оболочки и легких свидетельствует об адекватности и репрезентативности метода для оценки активности местного воспалительного процесса в легких [26, 53, 54]. Это подтверждается совпадением данных анализа ЖБАЛ с результатами анализа ДСЛ и КТ, а также данными гистологического исследования биоптата легкого [57].

Патология ЖБАЛ встречается у 40-70% обследованных больных РА, причем частота нейтрофильного альвеолита достигает 50%, а лимфоцитарного – 25% от всей выявленной патологии [2, 54, 57]. Изменения ЖБАЛ чаще отмечаются при наличии клинических признаков ХИП [26], однако у части больных с отсутствием клинико-рентгенологической картины ПЛ и при нормальных показателях ФВД также имеются признаки альвеолита [53]. Исследование ЖБАЛ позволяет не только диагностировать альвеолит, но и определить его тяжесть, а, следовательно, выявить пациентов, которые нуждаются в лечении [18]. Это тем более важно, поскольку связи частоты и выраженности альвео-

лита с возрастом, полом и длительностью РА обычно не выявляется [2, 39]. Важной сферой исследования ЖБАЛ при РА является также диагностика оппортунистических инфекций [52].

Разработка и практическое применение нового поколения компьютерных томографов, позволяющих выявлять образования размером до 0,1-0,2 мм существенно увеличило возможности неинвазивных методов диагностики ПЛ при РА [15, 55]. При использовании этой методики, получившей специальное название ("high resolution computer tomography", то есть КТ с высоким разрешением - КТВР) частота выявления ХИП у больных существенно возросла и достигает 50-70%, причем выраженный фиброз чаще выявляется у мужчин, а также при наличии других висцеральных проявлений РА [10]. Результаты КТВР хорошо коррелируют с данными клиники, результатами исследования ФВД и ЖБАЛ [2, 10, 13, 41]. Высокая чувствительность метода позволяет выявлять ПЛ у 1/3 пациентов при отсутствии клинко-рентгенологических данных и изменения ФВД [10, 55]. Использование КТВР дает возможность не только диагностировать ПЛ, прежде всего субклинический альвеолит, но и оценивать его активность, что необходимо для своевременной коррекции лечения [15, 41, 55].

Современные радионуклидные методики также могут использоваться для диагностики ХИП, однако их чувстви-

тельность существенно ниже, чем исследования ДСЛ, ЖБАЛ и КТВР [57].

Внедрение в практику биопсии легкого, которая обладает значительно большей точностью по сравнению с рутинными методами исследования, сыграло большую роль в уточнении патогенеза и верификации видов патологии легких у больных РА. Адекватная диагностика ХИП и разработка гистологической классификации альвеолита позволили отказаться от аморфного термина "ревматоидное легкое", поэтому многие годы биопсия легкого была "золотым стандартом" диагностики интерстициальной болезни легких при РА [30, 52]. Усовершенствование неинвазивных методов и внедрение исследования ЖБАЛ привели к пересмотру этого положения. В настоящее время критериями диагностики ХИП ("эталонные" методы) при РА являются: 1) наличие изменений при КТВР; 2) и/или уменьшение ДСЛ более чем на 20% от нормы; 3) и/или признаки альвеолита по данным исследования ЖБАЛ [20]. Проведение этих исследований делает ненужным выполнение значительно более сложной и опасной процедуры биопсии легкого [13, 41, 52, 57].

Знание особенностей течения ПЛ у больных РА позволяет рано выявлять и правильно интерпретировать их характер, что является необходимым условием для выбора оптимального лечения и способствует улучшению прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная терапия. М., Ремедиум, 2001, 473.
- Богданов А.Н. Особенности поражений легких при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и системной склеродермии. Автореф. дис... д-ра мед. наук, СПб, 1998, 41.
- Илькович М.М. Клиника и лечение болезней органов дыхания. СПб., 1992, 96-102.
- Копьева Т.Н. Патология ревматоидного артрита. М., Медицина, 1980, 208.
- Мазуров В.И., Лиля А.М. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение), СПб., МедМассМедиа, 2000, 96.
- Палеев Н.Р., Царькова Л.Н. Легочные синдромы при ревматических болезнях. Болезни органов дыхания. М., Медицина, 1990, Т.4, 396-424.
- Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. М., Медицина, 1994, 544.
- Banks J., Banks C., Cheong B. et al. An epidemiological and clinical investigation of pulmonary function and respiratory symptoms in patients with rheumatoid arthritis. Q.J.Med., 1992, 85, 795-806.
- Benedek T.G. Neoplastic associations of rheumatoid diseases and rheumatic manifestations of cancer. Clin. Geriatr. Med., 1988, 4, 2, 333-355.
- Cortet B., Flipo R.M., Remy-Jardin Met et al. Use of high resolution computer tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 1995, 54, 10, 815-819.
- Cortet B., Perez T., Roux N. et al. Pulmonary function tests and high resolution computer tomography of the lung in patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 1997, 56, 10, 596-600.
- Davis W.B., Gadek J.E. Detection of pulmonary lymphoma by bronchoalveolar lavage. Chest, 1987, 91, 5, 787-790.
- Dawson J. K., Fewins H.E., Desmond J. et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computer tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. Thorax, 2001, 56, 8, 622-627.
- Dawson J.K., Goodson N. G., Graham D.R., Lynch M. P. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. Rheumatol., 2000, 39, 12, 1320-1325.
- Diederich S., Roos N., Schmitz-Linneweber B. et al. HRCT der Lunge bei Kollagenosen. Radiologe, 1996, 36, 7, 567-578.
- Doyle J. J., Eliasson A.H., Argyros G.J. et al. Prevalence of pulmonary disorders in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. Clin. Rheumatol., 2000, 19, 3, 217-221.
- Flint A., Colby Th.V. Surgical pathology of diffuse infiltrative lung disease. Orlando, 1987, 234.
- Gilligan D.M., Connor C.M., Ward H.J. et al. Bronchoalveolar lavage in patients with mild and severe rheumatoid lung disease. Thorax, 1990, 45, 8, 591-596.
- Godeau B., Coutant-Perronne V., Le Thi Huong D. et al. Pneumocystis carinii pneumonia in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. J. Rheumatol., 1994, 21, 2, 246-251.
- Goupille P., Diot P., Valat J.P. et al. Imaging of pulmonary disease in rheumatoid arthritis using J001X scintigraphy: preliminary results. Eur. J. Nucl. Med., 1995, 22, 12, 1411-1415.
- Greene N.B., Solinger A.M., Baughman R.P. Patients with collagen vascular disease and dyspnea. The value of gallium scanning and bronchoalveolar lavage in predicting response to steroid therapy and clinical outcome. Chest, 1987, 91, 5, 698-703.
- Groen H., Wichers G., Ter Borg C.B. et al. Pulmonary diffusing capacity disturbances are related to nailfold capillary changes in patients with Raynaud's phenomenon with and without an underlying connective tissue disease. Amer. J. Med., 1990, 89, 1, 34-41.
- Hakala M., Paakko P., Sutinen S. et al. Association of bronchiolitis with connective tissue disorders. Ann. Rheum. Dis., 1986, 45, 8, 656-662.
- Hakala M. Poor prognosis in patients with rheumatoid arthritis hospitalized for interstitial lung fibrosis. Chest, 1988, 93, 1, 114-118.
- Keane J., Gershon S., Wise R.P. et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N-Engl.J.Med., 2001, 345, 10, 1098-1104.
- Kolarz G., Scherak O., Popp W. et al. Bronchoalveolar lavage in rheumatoid arthritis. Brit. J. Rheumatol., 1993, 32, 7, 556-561.

27. Lee C.K., Koh J.H., Cha H.S. et al. Pulmonary alveolar hemorrhage in patients with rheumatic diseases in Korea. *Scand.J.Rheumatol.*, 2000, 29, 5, 288-294.
28. Lee J.H., Suh G.Y., Lee K.Y. et al. Small airway disease in rheumatoid arthritis. *Korean J. Intern. Med.*, 1992, 7, 2, 87-93.
29. Lee Y.H., Kim Y.R., Ji J.D. et al. A case of BOOP developed during bucillamine treatment for rheumatoid arthritis. *Korean J. Intern.Med.*, 2001, 16, 1, 36-39.
30. Lim G.I., Lee K.Y., Jeong S.W. et al. Clinical features of interstitial lung diseases. *Korean J. Intern. Med.*, 1996, 11, 2, 113-121.
31. Maniwa K., Ogushi F., Tani K. et al. Increased incidence of autoantibodies to interleukin-1a in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *Respirology*, 2000, 5, 4, 315-320.
32. Martinez F.J., Karlinsky J.B., Gale M.E. et al. Intrathoracic lymphadenopathy. A rare manifestation of rheumatoid arthritis. *Chest*, 1990, 97, 4, 1010-1012.
33. Mc Cune W.J., Vallance D.K., Lynch J.P. Immunosuppressive drug therapy. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1994, 6, 3, 262-272.
34. Mc Mahon M.J., Swinson D.R., Shettar S. et al. Bronchiectasis and rheumatoid arthritis: a clinical study. *Ann.Rheum.Dis.*, 1993, 52, 776-779.
35. Mellemkjær L., Linet M.S., Gridley G. et al. Rheumatoid arthritis and risk of cancer. *Ugeskr. Laeger*, 1998, 160, 21, 3069-3073.
36. Morrison S.C., Mody G.M., Benatar S.R., Meyers O.L. The lungs in rheumatoid arthritis - a clinical, radiographic and pulmonary function study. *S.-Afr. Med. J.*, 1996, 86, 7, 829-833.
37. Nakajima H., Harigai M., Hara M. et al. KL-6 as a novel serum marker for interstitial pneumonia associated with collagen diseases. *J.Rheumatol.*, 2000, 27, 5, 1164-1170.
38. Pegg S.J., Lang B.A., Mikhail E.L., Hyghes D.H. Fatal bronchiolitis obliterans in a patients with rheumatoid arthritis receiving chrysotherapy. *J. Rheumatol.*, 1994, 21, 3, 549-551.
39. Perez T., Farre J.M., Gosset P et al. Subclinical alveolar inflammation in rheumatoid arthritis. *Eur. Respir. J.*, 1989, 2, 1, 7-13.
40. Perez T., Dansin E., Wallaert B., Tonnel A.B. Manifestations pleuro-pulmonaires de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev. Mal. Respir.*, 1991, 8, 2, 169-189.
41. Perez T., Remy-Jardin M., Cortet B. Airway involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional and HRCT findings. *Am.J.Respir. Crit.Care Med.*, 1998, 157, 5, 1685-1665.
42. Puttick M.P., Klinkhoff A.V., Chalmers A., Ostrow D.N. Treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine. *J.Rheumatol.*, 1995, 22, 11, 2163-2165.
43. Roux N., Flipo R.M., Cortet B. et al. Pneumocystis carinii pneumonia in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Rev. Rheum. Engl. Ed.*, 1996, 63, 6, 453-456.
44. Saag K.G., Kolluri S., Koehnke R.K. et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthr.Rheum.*, 1996, 39, 10, 1711-1719.
45. Schwartz M.I., Zamora M.R., Hodges T.N. Isolated pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. *Chest*, 1998, 113, 6, 1609-1615.
46. Scontal H. Beispiele pulmonaler Veränderungen von Patienten mit Kollagenosen. *Pneumologie Sonderh.*, 1990, 44, 1, 426-428.
47. Shadick N.A., Fanta C.H., Weinblatt M.R. et al. Bronchiectasis. A late feature of severe rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*, 1994, 73, 3, 161-170.
48. Simiya M., Ohya N., Shinoura H. et al. Diffuse interstitial pulmonary amyloidosis in rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.*, 1996, 23, 5, 933-936.
49. Solanki T., Neville E. Bronchiectasis and rheumatoid arthritis: is there an association? *Br.J.Rheumatol.*, 1992, 31, 10, 691-693.
50. Stummvoll G. H., Aringer M., Machold G. et al. Cancer polyarthritits resembling rheumatoid arthritis as a first sign of hidden neoplasms. Report of two cases and review of the literature. *Scand.J. Rheumatol.*, 2001, 30, 1, 40-44.
51. Suzuki A., Ohosone Y., Obana M. et al. Cause of death in 84 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1994, 21, 1, 33-36.
52. Thurlbeck W.M., Miller R.R., Muller N.L., Rosenow E.C. Diffuse diseases of the lung. Philadelphia, 1991, 243.
53. Tischler M., Grief J., Fireman E. et al. Bronchoalveolar lavage - a sensitive tool for early diagnosis of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1986, 13, 3, 547-550.
54. Wallaert B. Subclinical alveolitis in immunologic systemic disorders. *Lung*, 1990, 168, 974-983.
55. Webb W.R., Muller N.L., Naidich D.P. High-resolution CT of the lung. 1992, 166.
56. Weyand C.M., Schmidt D., Wagner U., Goronzy J.J. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 5, 817-822.
57. Wiedemann H.P., Matthay R.A. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Clin. Chest Med.*, 1989, 10, 4, 677-722.
58. Young I.D., Ford S.E., Ford P.M. The association of pulmonary hypertension with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1989, 16, 9, 1266-1269.

Поступила 26.06.02.