

# Интерстициальное поражение легких при ревматоидном артрите

Д.В. Бестаев<sup>1</sup>, Д.Е. Каратеев<sup>2</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»,  
<sup>2</sup>Федеральное бюджетное государственное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; <sup>2</sup>Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Контакты:** Давид Владимирович Бестаев  
davidbestaev@rambler.ru

**Contact:** David Vladimirovich Bestaev  
davidbestaev@rambler.ru

Поступила 18.05.12

Ревматоидный артрит (РА) — одно из наиболее распространенных воспалительных заболеваний суставов; в популяции частота данной патологии составляет 1–2%. Для РА характерно прогрессирующее течение с формированием деформаций суставов, развитием тяжелых функциональных нарушений и поражением внутренних органов, ранней инвалидизацией больных, сокращением продолжительности жизни. «Стоимость» болезни для общества весьма высока. Патогенез РА сложен, у многих пациентов встречается упорное течение заболевания, резистентное к патогенетической противовоспалительной терапии, поэтому общемедицинское и научное значение РА не уступает социальному [1].

Одним из внесуставных проявлений РА является поражение легких. По мере появления новых методов исследования, в первую очередь компьютерной томографии (КТ), было установлено, что истинная частота поражения легких при РА достигает 50%, причем некоторые авторы указывают, что именно оно является непосредственной причиной смерти 10–20% пациентов [2, 3]. Согласно современной классификации [4] существуют следующие варианты поражения легких.

## Первичное поражение дыхательной системы при РА

- Заболевания плевры:
  - плеврит;
  - фиброз плевры.
- Заболевания дыхательных путей:
  - артрит перстнечерпаловидного сустава;
  - бронхоэктазы;
  - фолликулярный бронхолит;
  - облитерирующий бронхолит;
  - диффузный панбронхолит.
- Интерстициальные заболевания легких:
  - интерстициальная пневмония (обычная, неспецифическая, организованная, лимфоцитарная);
  - острая эозинофильная пневмония;
  - диффузное повреждение альвеол;
  - апикальное фибробуллезное заболевание;
  - амилоидоз;
  - ревматоидные узлы.
- Сосудистые заболевания легких:
  - легочная гипертензия;
  - васкулит;
  - диффузные альвеолярные геморрагии с капилляритами.

## Вторичное поражение дыхательной системы при РА

- Оппортунистические инфекции:
  - легочный туберкулез;
  - атипичная микобактериальная инфекция;
  - ноккардиоз;
  - аспергиллез;
  - цитомегаловирусный пневмонит.
- Токсическое поражение легких в результате лечения:
  - метотрексатом;
  - солями золота;
  - пеницилламином;
  - сульфасалазином.
- Поражения легких в результате воздействия ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ; увеличение риска развития туберкулеза и других оппортунистических инфекций).

Особое внимание специалистов привлекают идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП), отличающиеся тяжестью течения и неблагоприятным прогнозом вследствие неуклонно прогрессирующих процессов фиброзной перестройки легкого. Значительные успехи отечественной и зарубежной медицины не привели к снижению частоты ИИП, при большинстве из которых пациент на поздней стадии болезни нуждается в постоянной респираторной поддержке вследствие необратимых нарушений функции легких. Более того, согласно данным исследований, проводившихся в Европе, Англии и США, за период с 1995 по 2003 г. показатели заболеваемости ИИП многократно выросли: в среднем в разных странах от 7 до 50 случаев на 100 тыс. человек. Так как у большинства больных ИИП приводят к снижению качества жизни и к инвалидизации, а стационарно-диспансерное ведение пациентов обязательно предусматривает использование дорогостоящих лечебно-диагностических мероприятий, то прямые и не прямые медицинские расходы, обусловленные ИИП, уже сегодня могут причинять значительный экономический и социальный ущерб.

ИИП относятся к группе интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), во многом сходных между собой (неизвестная природа болезней, близкие клинические и рентгенологические признаки), однако имеющих достаточное количество различий (в первую очередь морфологических: разные подходы к терапии, различный прогноз), что позволяет

**Таблица 1** Морфологические классификации идиопатических интерстициальных пневмоний

Liebow (1969)	Katzenstein (1997)	Muller и Colby (1997)
Обычная интерстициальная пневмония	Обычная интерстициальная пневмония	Обычная интерстициальная пневмония
Десквамативная интерстициальная пневмония	Десквамативная интерстициальная пневмония/респираторный бронхолит, интерстициальное заболевание легких	Десквамативная интерстициальная пневмония
Интерстициальная пневмония, ассоциированная с бронхолитом	Острая интерстициальная пневмония	Облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией
	Неспецифическая интерстициальная пневмония	Острая интерстициальная пневмония
		Неспецифическая интерстициальная пневмония
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония		
Гигантоклеточная интерстициальная пневмония		

считать каждую из форм ИИП обособленной нозологической единицей. Для русскоязычных врачей понятие «интерстициальная пневмония» традиционно связано с воспалительным заболеванием паренхимы легких вирусной или бактериальной природы (атипичные микроорганизмы), что может вносить определенную путаницу при обсуждении проблемы ИИП, поэтому в некоторых согласительных документах подчеркивается, что эквивалентом термина «пневмония» является «пневмонит» — термин, более привычный для употребления в контексте ИЗЛ.

Существуют различные классификации ИИП. В большинстве из них рассматриваются только морфологические нарушения (табл. 1).

Американским торакальным обществом и Европейским респираторным обществом в 2000 г. разработана новая клинико-патологическая классификация, принципом построения которой является соответствие каждой клинической форме ИИП определенного гистологического варианта. В данной классификации рассматривается 7 форм ИИП (табл. 2).

**Таблица 2** Клинико-морфологическая классификация идиопатических интерстициальных пневмоний (ATS/ERS, 2000)

Гистологический тип	Клинический диагноз
Обычная интерстициальная пневмония	Идиопатический фиброзирующий альвеолит (син.: идиопатический легочный фиброз, криптогенный фиброзирующий альвеолит)
Альвеолярная макрофагальная пневмония	Десквамативная интерстициальная пневмония
Респираторный бронхолит	Респираторный бронхолит (интерстициальное заболевание)
Организующаяся пневмония	Криптогенная организующаяся пневмония*
Диффузное альвеолярное повреждение	Острая интерстициальная пневмония
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Неспецифическая интерстициальная пневмония
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония	Лимфоцитарная интерстициальная пневмония

**Примечание.** \* «Криптогенная организующаяся пневмония» является предпочтительным термином, однако широко используется синоним «идиопатический облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией».

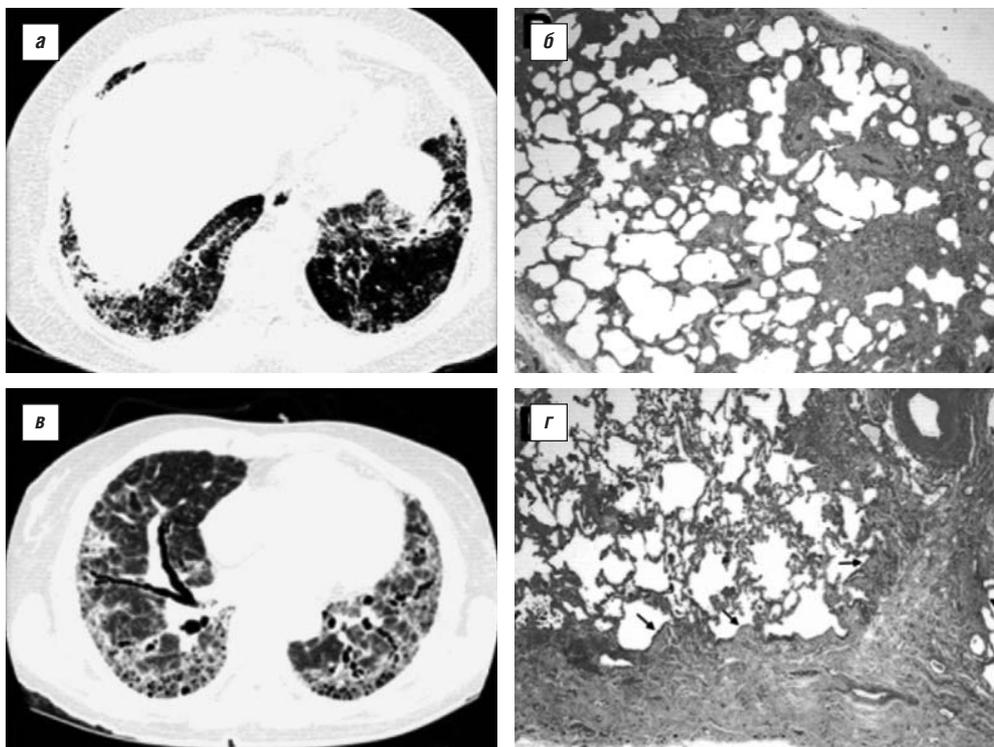
Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) — основное легочное проявление у больных РА, так же как и при диффузных заболеваниях соединительной ткани (таких как системная склеродермия, идиопатические воспалительные миопатии, болезнь Шегрена и смешанное заболевание соединительной ткани) [5–7]. Именно ИПЛ является причиной стойкой инвалидизации и смертности больных РА. Гистопатологические и рентгенологические проявления ИПЛ при РА в большинстве случаев имитируют два варианта ИИП: обычную интерстициальную пневмонию (ОИП) и неспецифическую интерстициальную пневмонию (НИП) (рис. 1).

Различия между ОИП и НИП имеют важное прогностическое значение. Идиопатическая ОИП ассоциируется с крайне плохим прогнозом и резистентностью к терапии. Идиопатическая НИП протекает более благоприятно, отмечен высокий процент эффективности противовоспалительных препаратов. Таким образом, тактика ведения больных с ИИП в первую очередь должна основываться на оценке гистологической картины и рентгенологическом подтверждении формы ИПЛ. В большинстве случаев достаточно информативными оказываются радиологические методы исследования [8], а биопсия легких требуется только при невозможности точной трактовки рентгенографических изменений [9].

В противоположность идиопатическому интерстициальному фиброзу, при оценке больных РА с ИПЛ на гистологические и рентгенологические изменения редко обращают внимание. Существует два возможных объяснения данного факта. Во-первых, несмотря на то что у больных РА чаще, чем при диффузных заболеваниях соединительной ткани, встречается ОИП, ее прогностическая значимость неизвестна [10, 11]. Во-вторых, у больных с ИПЛ при РА терапия противовоспалительными препаратами, такими как преднизолон и цитотоксики (например, азатиоприн и циклофосфамид), обычно назначается независимо от гистологической картины.

#### **Интерстициальное поражение легких при ревматоидном артрите: эпидемиология и клинические проявления**

Данные о частоте ИПЛ у больных РА варьируют в зависимости от методов диагностики (КТ высокого разрешения, рентгенография легких или функциональные легочные тесты) и дизайна исследования (отбор больных с кли-



**Рис. 1.** Рентгенологические и гистопатологические проявления НИП и ОИП. а – КТ: типичные рентгенологические признаки НИП (двусторонние изменения по типу матового стекла); б – морфологическая картина НИП. В образцах биоптатов легких видны гомогенные клеточные инфильтраты, типичные для НИП; в – КТ. Картина ОИП: двусторонняя, сетчатая деформация, бронхоэктазы и «сотовые изменения»; г – морфологическая картина ОИП. Видны области фиброза вокруг нормальной ткани легких и локальная фибробластическая активность (фокусы фибробластов показаны стрелками). Несмотря на отсутствие сотовых изменений в данном образце, картина специфична для ОИП и отражает свойственную данной форме «временную гетерогенность»

ническими симптомами или без них, результаты аутопсийных исследований и пр.). Сообщается как о низкой (4%), так и о высокой (65%) частоте ИПЛ [12–19]. Большинство случаев ИПЛ при РА встречается у больных в возрасте от 50 до 60 лет. В одних исследованиях факторами риска развития ИПЛ оказались курение, мужской пол, длительность заболевания [13, 15–17, 20], тогда как в других каких-либо значимых ассоциаций не обнаружено. Описывается генетическая предрасположенность (HLA-B40) [21, 22].

Несмотря на то что диагноз РА обычно предшествует выявлению ИПЛ ввиду преобладания суставных проявлений, заболевание может дебютировать с поражения легких. В данном случае требуется дифференциальная диагностика с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ). Как и при этом заболевании, у больных РА с ИПЛ часто встречается хроническая легочная симптоматика в виде одышки и кашля. При физикальном обследовании выявляются инспираторные хрипы, при проведении функциональных легочных тестов отмечаются рестриктивные изменения в сочетании со снижением диффузионной способности легких. Данных КТ обычно бывает достаточно для подтверждения диагноза ИПЛ, однако в некоторых случаях может потребоваться биопсия легких.

**Гистопатология интерстициального поражения легких при ревматоидном артрите.** При системных заболеваниях соединительной ткани гистологическая картина ИПЛ значительно варьирует, однако наибольшим разнообразием она характеризуется именно при РА (рис. 2).

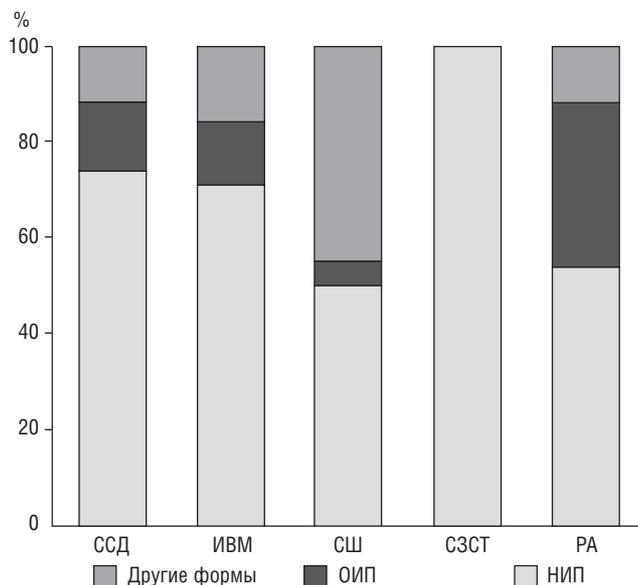
В то время как у больных с диффузными заболеваниями соединительной ткани (системной склеродермией, полимиозитом, болезнью Шегрена и СЗСТ) преобладающей гистологической формой является НИП [5, 10, 23–25], у больных РА с ИПЛ чаще встречается ОИП (56%), реже выявляются НИП (33%) и организующаяся пневмония (11%) [26].

#### **Интерстициальные поражения легких при ревматоидном артрите: рентгено-гистопатологические корреляции**

У больных РА выявляются 4 основных рентгенологических типа ИПЛ: 1) ОИП-подобная картина с двусторонним субплевральным сетчатым рисунком с сотовыми изменениями или без них; 2) НИП-подобная картина с изменениями по типу матового стекла; 3) картина воспалительного поражения дыхательных путей с центродолевыми древовидными линиями с дилатацией бронхов или без нее; 4) картина организующейся пневмонии с пятнистыми участками консолидации [27].

Имеются данные о четкой корреляции между гистопатологическими изменениями по данным биопсии легких и результатами КТ у больных с идиопатическим фиброзом [8, 28]. Данные рентгенографии также коррелируют с гистологическими признаками, однако это соотношение изучено хуже (табл. 3).

М. Akira и соавт. [29] опубликовали результаты КТ, проведенных у 29 больных РА с ИПЛ. И хотя исследовате-



**Рис. 2.** Гистологическая картина ИПЛ у больных различными РЗ. ССД – системная склеродермия, ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии, СШ – синдром Шегрена, СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани [5, 10, 23, 24, 26, 27, 31, 46–52]

ли не использовали термины «ОИП» или «НИП» для характеристики рентгенологической картины, 19 больных имели сетчатый рисунок с сотовыми изменениями или без них, что, вероятно, соответствовало диагнозу ОИП. Биопсия легких проводилась у 14 из 19 больных, и во всех случаях подтверждена картина ОИП. N. Tanaka и соавт. [27] показали, что у 41% больных РА с ИПЛ на КТ наблюдалась картина ОИП, у 30% – НИП. Четверым из 26 больных с признаками ОИП (по данным КТ) была проведена биопсия легких (в двух случаях выявлена ОИП, в двух других – фибротическая НИП). 7 из 8 больных с НИП, по данным КТ, имели гистологическую картину НИП.

В 2005 г. Н.К. Lee и соавт. [26] представили результаты анализа биопсийного материала 18 больных РА с ИПЛ. У 10 из них имелась картина ОИП, у 6 – фибротической НИП. У 9 больных с ОИП при КТ обнаружены признаки сетчатости и сотового легкого, у одного пациента сетчатый рисунок сочетался с изменениями по типу матового стекла,

которые отмечались у всех 6 больных с гистологической картиной НИП и у 3 из них сочетались с сетчатым рисунком.

Таким образом, результаты КТ и гистологического исследования, как правило, совпадают. Эти данные позволяют предположить, что КТ главным образом демонстрирует изменения, связанные с ОИП. Для более четкого понимания соотношения данных соответствия КТ и гистологического исследования необходимы дальнейшие наблюдения с включением достаточного количества больных.

#### Гистологическая картина интерстициального поражения легких при ревматоидном артрите

V.R. Gochuico и соавт. [17] сравнивали больных РА с НИП и ОИП, подтвержденной при КТ. Было показано, что больные с НИП имели более высокую концентрацию тромбоцитарных факторов роста (ТФР) АВ и ВВ, интерферона  $\gamma$  (ИФ $\gamma$ ) и трансформирующего фактора роста  $\beta 2$  (ТФР $\beta 2$ ) в материале, полученном при бронхоальвеолярном лаваже, чем больные с ОИП. Больные с НИП также имели большую давность суставного поражения. На основании этих данных авторы высказали предположение, что причины развития НИП и ОИП у больных РА с ИПЛ могут различаться. J. Biederer и соавт. [30] показали, что больные РА с ИПЛ, у которых на КТ преобладали изменения по типу матового стекла, имели более короткую продолжительность болезни, чем пациенты с сетчатой деформацией легочного рисунка. При НИП картина матового стекла встречалась чаще, чем при ОИП.

В одном исследовании при ОИП отмечался более низкий уровень АЦЦП, чем при НИП, однако ассоциация данного показателя с формами ИПЛ изучена недостаточно [31, 32].

Количество CD20+В-лимфоцитов, CD4+Т-лимфоцитов и тучных клеток в биоптатах легких у больных РА с НИП и ОИП существенно не различалось [33–38].

На рентгенологическую и морфологическую картину может оказывать влияние курение. J. Biederer и соавт. [30] сообщили, что у больных с четкими сетчатыми изменениями длительность курения была дольше, чем у пациентов с преимущественными изменениями по типу матового стекла на КТ. Вероятно, курение в большей степени ассоциируется с ОИП. Н.К. Lee и соавт. [26] сообщали, что все больные с картиной ОИП были курильщиками, тогда как больные с НИП – нет.

**Таблица 3** Гистопатологические и рентгенологические корреляции при различных вариантах ассоциированного с РА ИПЛ (n=56)

Данные КТ	Исследования, авторы	Гистологические изменения		
		ОИП	НИП	другие формы
Сетчатый рисунок с сотовыми изменениями или без них	M. Akira и соавт. [29]	14	0	–
	Н.К. Lee и соавт. [26]	9	0	–
	N. Tanaka и соавт. [27]	2	2	–
	T. Yoshinouchi и соавт. [52]	7	2	–
	Итого	32 (89%)	4 (11%)	–
Сетчатый рисунок в сочетании с изменениями по типу матового стекла	M. Akira и соавт. [29]	0	0	–
	Н.К. Lee и соавт. [26]	1	3	–
	N. Tanaka и соавт. [27]	0	0	–
	T. Yoshinouchi и соавт. [52]	1	0	–
	Итого	2 (40%)	3 (60%)	–
Преобладание изменений по типу матового стекла	M. Akira и соавт. [29]	–	0	0
	Н.К. Lee и соавт. [26]	–	3	0
	N. Tanaka и соавт. [27]	–	7	1
	T. Yoshinouchi и соавт. [52]	–	4	0
	Итого	–	14 (93%)	1 (7%)

### Прогностическое значение

Больные РА с ОИП относятся к группе повышенного риска прогрессирования заболевания и смерти. Проспективное 24-месячное наблюдение больных РА с ИПЛ показало, что у 2/3 пациентов с преимущественными изменениями по типу матового стекла на КТ отмечалась самопроизвольная положительная динамика картины заболевания, в отличие от больных с сетчатыми изменениями [39]. В данном исследовании не выделялись группы больных с ОИП и НИП, изменения по типу матового стекла, по-видимому, ассоциировались с НИП. Исследование 28 больных с ИПЛ при ОИП обнаружило четкую тенденцию к более низким показателям выживаемости, чем при НИП [40].

Развитие ИПЛ сопровождалось резким ухудшением состояния [41], причем главным образом у больных с картиной ОИП [29, 39]. При исследовании 93 больных с воспалительными ревматическими заболеваниями, сопровождавшимися ИПЛ, I.N. Park и соавт. [42] в 4 случаях зарегистрировали выраженную отрицательную динамику в течение 1-го года, 3 из 4 больных страдали РА с подтвержденной по данным биопсии легких ОИП.

Данные в отношении ответа на терапию в зависимости от гистологической картины ИПЛ малочисленны. С. Nanini и соавт. [43] на основании собственного опыта и данных литературы сделали вывод, что больные РА с ОИП хуже отвечают на терапию глюкокортикоидами, чем больные с НИП или организуемой пневмонией.

### Сравнение обычной интерстициальной пневмонии у больных ревматоидным артритом и идиопатическим легочным фиброзом

Данные литературы ограничены. Гистологическое исследование легочной ткани при ОИП у больных системными заболеваниями соединительной ткани продемонстрировало меньшее количество фокусов фибробластов, чем у больных с ИЛФ [44].

У больных РА с ОИП отмечалось более высокое число CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, по сравнению с ИЛФ [35].

В целом считается, что больные РА с ИПЛ имеют более благоприятный прогноз, чем пациенты с ИЛФ. В проспективном исследовании 18 больных РА с ИПЛ и 18 больных с идиопатическим интерстициальным фиброзом А. Rajasekaran и соавт. [45] отметили более высокие показатели выживаемости при РА. Однако они не выделяли группы с ОИП и НИП.

Наиболее интересные результаты получены J.N. Park и соавт. [40], сопоставившими показатели выживаемости у 28 больных РА с ИПЛ и 203 больных с ИЛФ (рис. 3).

При однофакторном анализе выживаемость в группе больных РА с ОИП (n=10) оказалась хуже, чем у пациентов со СЗСТ с НИП. При многофакторном анализе статистические различия не подтвердились, что могло быть связано с небольшим количеством больных. Не было выявлено достоверных различий в выживаемости больных между РА с ОИП и ИЛФ.

### Диагностические и терапевтические достижения

По данным КТ, у больных РА с ИПЛ чаще встречается картина ОИП. Поскольку она является предиктором неблагоприятного исхода, был разработан специальный алгоритм обследования пациентов (рис. 4) [41].

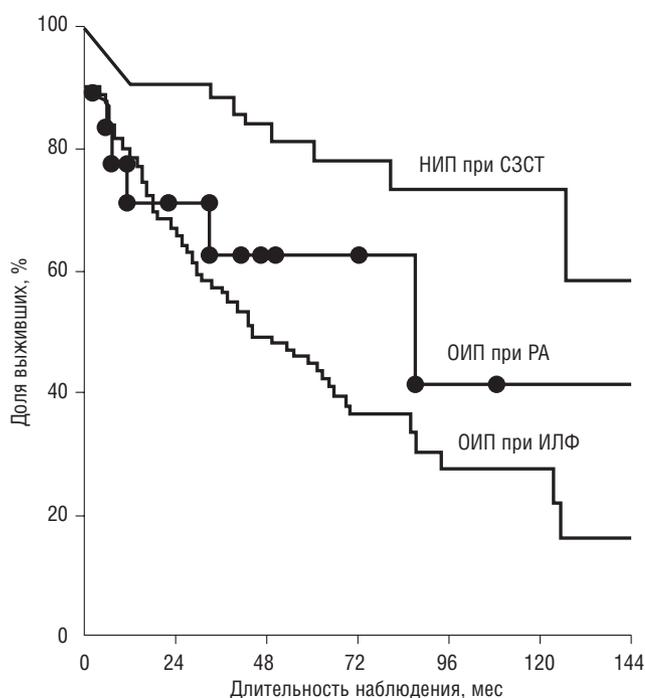
При подозрении на ИПЛ больные РА должны ежегодно проходить скрининг для выявления данной патоло-

гии (сбор анамнеза, физикальное обследование). Наличие признаков ИПЛ является показанием для проведения дополнительного исследования (включая функциональные легочные тесты и КТ высокого разрешения). В случае отсутствия четких рентгенологических изменений следует рассмотреть вопрос о биопсии легких.

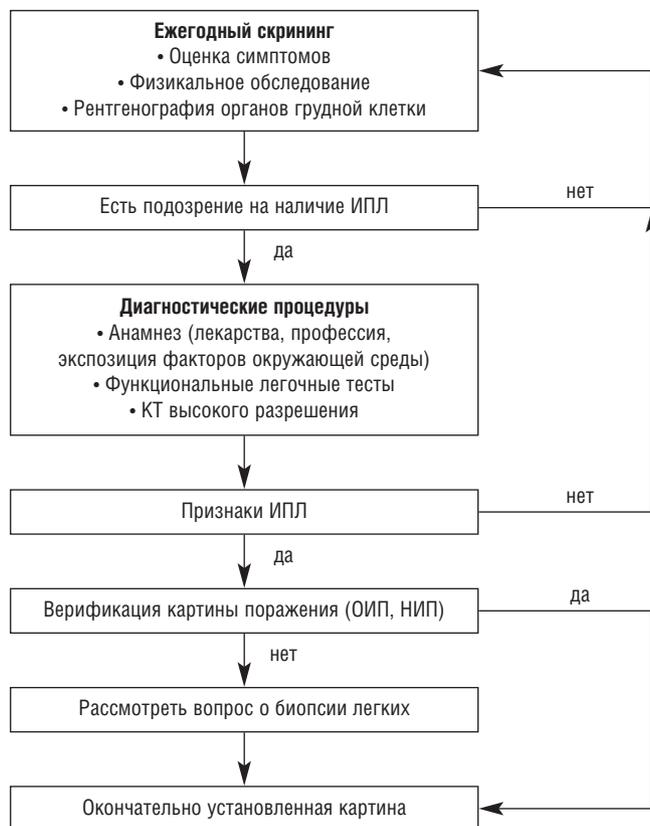
Необходимо также учитывать вероятность субклинического поражения. И хотя в настоящее время не рекомендуется скрининговое исследование больных при помощи КТ или функциональных легочных тестов, представляется целесообразным изучение экономической эффективности включения этих методов в план рутинного обследования больных с учетом высокой частоты и прогностической значимости ИПЛ при РА.

Учитывая вышеизложенное, предлагается ряд рекомендаций, каждая из которых должна рассматриваться индивидуально по мере получения дополнительных данных [27, 40, 43, 45].

- Все больные РА должны ежегодно обследоваться на предмет ИПЛ. Клиницист обязан оценить жалобы и результаты физикального обследования (кашель, одышка, хрипы при аускультации). Деформация пальцев по типу барабанных палочек с большой вероятностью указывает на поражение легких.
- На момент установления диагноза РА рентгенологическое исследование органов грудной клетки является обязательным. Впоследствии данное исследование следует проводить ежегодно. Снижение диффузионной способности легких, легочных объемов при проведении функциональных легочных тестов или рентгенологические признаки ИПЛ требуют дополнительных методов обследования.



**Рис. 3.** Показатели выживаемости при РА с ИПЛ, диффузных заболеваниях соединительной ткани и ИЛФ [40]. Больные РА с ИПЛ и картиной ОИП имеют худшие показатели выживаемости, чем больные с диффузными заболеваниями соединительной ткани с картиной НИП (p=0,04). Различий с ИЛФ не выявлено [40]



**Рис. 4.** Алгоритм обследования больных РА с подозрением на ИПЛ (по [41])

- При подозрении на ИПЛ необходимо тщательно изучить анамнез (и в первую очередь возможность влияния внешних факторов и лекарственной терапии).
- Всем больным РА с подозрением на ИПЛ показано проведение функциональных легочных тестов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. Тер арх 2004;5:5–7
2. Сайковский Р.С., Верхотин А.А., Чигирин Ю.А. и др. Анемия и интерстициальное поражение легких как системные проявления ревматоидного артрита: случай из практики. Клини практик 2010;4:26–30.
3. Копьева Т.Н. Патология ревматоидного артрита. М.: Медицина, 1980;208 с.
4. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
5. Fathi M., Vikgren J., Bojisen M. et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: longitudinal evaluation by pulmonary function and radiology. Arthr Rheum 2008;59:677–85.
6. Kinder B.W., Collard H.R., Koth L. et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? Am J Respir Crit Care Med 2007;176:691–7.
7. Steen V.D., Conte C., Owens G.R. et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. Arthr Rheum 1994;37:1283–9.
8. Hunninghake G.W., Zimmerman M.B., Schwartz D.A. et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:193–6.
9. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: this joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277–304.
10. Bouros D., Wells A.U., Nicholson A.G. et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1581–6.
11. Ryu J.H., Bongartz T., Matteson E.L. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: what are the important questions? Arthr Rheum 2005;53:488–90.
12. Carmona L., Gonzalez-Alvaro I., Balsa A. et al. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. Ann Rheum Dis 2003;62:897–900.
13. Bilgici A., Ulusoy H., Kuru O. et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2005;25:429–35.
14. Dawson J.K., Fewins H.E., Desmond J. et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. Thorax 2001;56:622–7.
15. Demir R., Bodur H., Tokoglu F. et al. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 1999;19:19–22.

- При подозрении на ИПЛ всем больным необходимо выполнять проведение КТ высокого разрешения. Диагностическая ценность данного метода даже при наличии незначительных изменений очень высока.
- При подтверждении ОИП по данным КТ-исследования предлагается формулировать диагноз РА с обязательным упоминанием данной патологии.
- Появление на КТ изменений по типу матового стекла без сотовых или сетчатых изменений следует расценивать как НИП.
- В особых случаях следует рассмотреть вопрос о проведении биопсии легких. Риск хирургического вмешательства оценивается индивидуально.
- Больные РА с ИПЛ и картиной НИП должны получать активную терапию.
- Больные с картиной ОИП должны быть отнесены в группу неблагоприятного прогноза и рассматриваться как потенциальные кандидаты на трансплантацию. Роль лекарственных препаратов у больных с ОИП требует дальнейшего изучения.

Наряду с вышеперечисленными рекомендациями, в большей степени относящимися к клинической практике, в литературе обсуждается ряд вопросов научного характера:

- Является ли ОИП основной морфологической картиной у больных РА с ИПЛ?
- Какие факторы способствуют развитию ОИП?
- Позволяет ли результат морфологического и рентгенологического исследования прогнозировать исход заболевания и ответ на терапию?
- Различается ли патофизиология ОИП и НИП, различен ли при этих формах ответ на терапию?
- Имеется ли сходство патофизиологии, клинической картины и прогноза у больных идиопатическим легочным фиброзом и РА с ОИП?

Адекватное изучение данной проблемы требует проспективных, многоцентровых, длительных исследований.

16. Gabbay E., Tarala R., Will R. et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:528–35.
17. Gochuico B.R., Avila N.A., Chow C.K. et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2008;168:159–66.
18. Hassan W.U., Keaney N.P., Holland C.D. et al. High resolution computed tomography of the lung in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:308–10.
19. Mori S., Cho I., Koga Y. et al. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:1513–21.
20. Saag K.G., Kolluri S., Koehnke R.K. et al. Rheumatoid arthritis lung disease: determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthr Rheum* 1996;39:1711–9.
21. Charles P.J., Sweatman M.C., Markwick J.R. et al. HLA-B40: a marker for susceptibility to lung disease in rheumatoid arthritis. *Dis Markers* 1991;9:97–101.
22. Michalski J.P., McCombs C.C., Scopelitis E. et al. Alpha1-antitrypsin phenotypes, including M subtypes, in pulmonary disease associated with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 1986;29:586–91.
23. Douglas W.W., Tazelaar H.D., Hartman T.E. et al. Polymyositis dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1182–5.
24. Ito I., Nagai S., Kitaichi M. et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:632–638.
25. Nakamura Y., Chida K., Suda T. et al. Nonspecific interstitial pneumonia in collagen vascular diseases: comparison of the clinical characteristics and prognostic significance with usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:235–41.
26. Lee H.K., Kim D.S., Yoo B. et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005;127:2019–27.
27. Tanaka N., Kim J.S., Newell J.D. et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology* 2004;232:81–91.
28. Raghu G., Mageto Y.N., Lockhart D. et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 1999;116:1168–74.
29. Akira M., Sakatani M., Hara H. Thin-section CT findings in rheumatoid arthritis-associated lung disease: CT patterns and their courses. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:941–8.
30. Biederer J., Schnabel A., Muhle C. et al. Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Eur Radiol* 2004;14:272–80.
31. Inui N., Enomoto N., Suda T. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in lung diseases associated with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 2008;41:1074–7.
32. Bongartz T., Cantaert T., Atkins S.R. et al. Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:70–5.
33. Atkins S.R., Matteson E.L., Myers J.L. et al. Morphological and quantitative assessment of mast cells in rheumatoid arthritis associated non-specific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Ann Rheum Dis* 2006;65:677–80.
34. Atkins S.R., Turesson C., Myers J.L. et al. Morphologic and quantitative assessment of CD20 B cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Arthr Rheum* 2006;54:635–41.
35. Turesson C., Matteson E.L., Colby T.V. et al. Increased CD4 T cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonitis compared with idiopathic interstitial pneumonitis. *Arthr Rheum* 2005;52:73–9.
36. Begovich A.B., Carlton V.E., Honigberg L.A. et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2004;75:330–7.
37. Remmers E.F., Plenge R.M., Lee A.T. et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2007;357:977–86.
38. Wordsworth B.P., Lanchbury J.S., Sakkas L.I. et al. HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:10049–53.
39. Dawson J.K., Fewins H.E., Desmond J. et al. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:517–21.
40. Park J.H., Kim D.S., Park I.N. et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:705–11.
41. Kim E.J., Collard H.R., King T.E. Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009;136(5):1397–405.
42. Park I.N., Kim D.S., Shim T.S. et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;132:214–20.
43. Nannini C., Ryu J.H., Matteson E.L. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:340–6.
44. Flaherty K.R., Colby T.V., Travis W.D. et al. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1410–5.
45. Rajasekaran A., Shovlin D., Saravanan V. et al. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis over 5 years. *J Rheumatol* 2006;33:1250–3.
46. Fujita J., Yoshinouchi T., Ohtsuki Y. et al. Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:281–3.
47. Kim D.S., Yoo B., Lee J.S. et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19:121–7.
48. Cottin V., Thivolet-Bejui F., Reynaud-Gaubert M. et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J* 2003;22:245–50.
49. Tansey D., Wells A.U., Colby T.V. et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004;44:585–96.
50. Won Huh J., Soon Kim D., Keun Lee C. et al. Two distinct clinical types of interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis. *Respir Med* 2007;101:1761–9.
51. Parambil J.G., Myers J.L., Lindell R.M. et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest* 2006;130:1489–95.
52. Yoshinouchi T., Ohtsuki Y., Fujita J. et al. Nonspecific interstitial pneumonia pattern as pulmonary involvement of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005;26:121–5.