

Поражение легких при ревматоидном артрите

Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Давид Владимирович Бестаев; davidbestaev@rambler.ru

Contact: David Bestaev; davidbestaev@rambler.ru

Поступила 21.11.12

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание с эрозивно-деструктивным полиартритом и системными проявлениями. При РА нередко встречается поражение легких (ПЛ). С помощью компьютерной томографии высокого разрешения выявляемость ПЛ при РА достигает 50%. ПЛ является непосредственной причиной смерти у 10–20% пациентов с РА.

В развитии ПЛ при РА основную роль играют аутоиммунные механизмы. Согласно гипотезе, выдвинутой М. Selman и соавт., основной патогенеза развития фиброза легких является не воспаление, а нарушение процессов регенерации альвеолоцитов после повреждения. Патологический процесс запускается поврежденными альвеолоцитами и характеризуется миграцией и пролиферацией фибробластов и миофибробластов, угнетением апоптоза миофибробластов и повышением активности цитокинов, стимулирующих пневмофиброз. В результате происходит ремоделирование внеклеточного матрикса, включая деструкцию базальной мембраны, ангиогенез и фиброз. В статье рассматриваются типы поражения легких при РА, основные методы диагностики и терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; поражение легких.

Для ссылки: Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Поражение легких при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология, 2014;52(4):451–457.

PULMONARY INVOLVEMENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Bestaev D.V., Karateev D.E., Nasonov E.L.

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease with erosive and destructive polyarthritis and systemic manifestations. Pulmonary involvement (PI) is common in RA. With high-resolution computed tomography, the detection rate of PI in RA is as high as 50%. PI is a direct cause of death in 10–20% of patients with RA.

Autoimmune mechanisms play a leading part in the development of PI in RA. Under the hypothesis advanced by M. Selman et al., that impaired alveolocyte regeneration processes after injury rather inflammation underlie the pathogenesis of pulmonary fibrosis. The pathological process is triggered by damaged alveolocytes and characterized by the migration and proliferation of fibroblasts and myofibroblasts, the suppressed apoptosis of the latter, and the enhanced activity of pneumofibrosis-stimulating cytokines. This gives rise to remodeling of the extracellular matrix, including destruction of the basement membrane, angiogenesis, and fibrosis. The paper considers the types of lung injury in RA and main methods for diagnosis and therapy.

Key words: rheumatoid arthritis; lung injury.

Reference: Bestaev DV, Karateev DE, Nasonov EL. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):451–457.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-451-457>

Ревматоидный артрит (РА) – распространенное системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1, 2].

Одним из них является поражение легких (ПЛ). С помощью новых инструментальных методов исследования, в первую очередь компьютерной томографии (КТ), было установлено, что истинная частота ПЛ при РА достигает 50%, причем некоторые авторы указывают, что именно ПЛ является непосредственной причиной смерти у 10–20% пациентов [3–7].

К факторам риска (ФР), определяющим предрасположенность к развитию легочного фиброза при РА, относят наличие у пациентов антигенов главного комплекса гистосовместимости В8 и Dw3 и высокие титры ревматоидного фактора (РФ) [8, 9] в сыворотке крови. Однако имеются наблюдения, в которых отмечается развитие интерстициального поражения легких у серонегативных больных [10].

Некоторые авторы относят к ФР, способствующим развитию интерстициального поражения легких (ИПЛ) при РА, курение табака [11], использование метотрексата (МТ) для лечения РА, а также высокие альвеолярные концентрации интерферона γ (ИФН γ) и трансформирующего фактора роста β 1 (ТФР β 1) [12].

В патогенезе ПЛ при РА основную роль играют аутоиммунные механизмы. В ответ на неспецифическое антигенное воздействие происходит активация иммунокомпетентных клеток легочного интерстиция (макрофагов, Т-лимфоцитов). Активированные клетки вырабатывают провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 1 (ИЛ1), фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ6, ИЛ8, активируя Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа, и способствуют гиперэкспрессии клеточных молекул адгезии. Последние стимулируют пролиферацию лимфоцитов, активируют лейкоциты, регулируя их миграцию из кровяного русла в зону тканевого воспаления. Стимулированные Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа вырабатывают ИЛ2,

ФНО α , ИФН γ , ИЛ17, ИЛ18, что ведет к активации В-лимфоцитов. Последние трансформируются в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины, преимущественно класса G. Их соединение с антигеном запускает иммунную реакцию. Возникновению заболевания может способствовать сниженная толерантность к собственным тканям, обусловленная генетическими маркерами (носительство HLA-DR4), а также недостаточная продукция противовоспалительных цитокинов (ИЛ10, растворимого антагониста ИЛ1, растворимых рецепторов ФНО α , ИЛ4) [13].

Одновременно активируются тучные клетки, секретирующие медиаторы воспаления (гепарин, серотонин, ренин, триптазу и др.) [14, 15].

В работах последних лет показано, что ренин, вырабатываемый тучными клетками локально в легких, способствует формированию фиброза и бронхоконстрикции, а триптаза активирует выработку сосудистого эндотелиального фактора роста [16]. Активированные Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа индуцируют образование цитотоксических Т-лимфоцитов, обладающих способностью напрямую взаимодействовать с антигеном и аутоантигеном, участвуя в поддержании воспаления. Итогом этого иммунного воспаления является диссеминированный интерстициальный процесс в легких.

Согласно гипотезе, выдвинутой М. Selman и соавт. [17], основой патогенеза развития фиброза легких является не воспаление, а нарушение процессов регенерации альвеолоцитов после повреждения. Патологический процесс запускается поврежденными альвеолоцитами и характеризуется миграцией и пролиферацией фибробластов и миофибробластов, угнетением апоптоза миофибробластов и повышением активности цитокинов, стимулирующих пневмофиброз (ТФР β , ФНО α , фактор роста тромбоцитов и инсулиноподобный фактор роста). В результате происходит ремоделирование внеклеточного матрикса, включая деструкцию базальной мембраны, ангиогенез и фиброз.

Изменение легочных структур сопровождается увеличением содержания провоспалительных цитокинов, таких как ФНО α и ИЛ1. Вырабатываемый альвеолярными макрофагами ФНО α , с одной стороны, способствует деструкции легочной паренхимы, а с другой – стимули-

рует активность фибробластов за счет повышенного выделения макрофагами фибронектина, что в определенной степени является началом фиброзных изменений в легких.

Сведения о частоте и характере ПЛ при РА зависимости от пола немногочисленны. По мнению большинства авторов, плеврит чаще возникает у женщин [6, 18, 19].

Мужской пол является ФР развития ревматоидных узлов (РУ) и ИПЛ [20].

При РА выделяют несколько типов поражения легких и плевры (см. таблицу) [13].

Плеврит – наиболее распространенный вид ПЛ, который развивается более чем у 50% больных РА [4, 21]. Частота и характер плеврита коррелируют с активностью заболевания: сухой плеврит обычно возникает при умеренной, экссудативный – при высокой активности РА [6, 21]. У 20–25% больных плеврит предшествует развитию или возникает одновременно с ним [22]. Плеврит, выявляемый клинически, обычно экссудативный, но значительное количество жидкости накапливается редко, поэтому симптоматика чаще стерта и плеврит обнаруживается в этом случае лишь при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки. Как правило, плеврит развивается в течение первых 5 лет после возникновения артрита [15, 23]. При РА в плевральной жидкости резко снижен уровень глюкозы (до полного отсутствия), содержание же лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, В-глокоронидазы, циркулирующих иммунных комплексов повышается.

ИПЛ – наиболее актуальный вариант легочной патологии у больных РА. В одной из классификаций выделяют семь морфологических типов ИПЛ [24]: обычная интерстициальная пневмония (usual interstitial pneumonia – UIP); десквамативная интерстициальная пневмония (desquamative interstitial pneumonia – DIP); лимфоидная интерстициальная пневмония (lymphoid interstitial pneumonia – LIP); неспецифическая интерстициальная пневмония/фиброз (nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis – NSIP); острая интерстициальная пневмония (acute interstitial pneumonia – AIP); респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких (respiratory bronchiolitis-

Классификация поражений легких при РА

Первичное поражение дыхательной системы при РА			
заболевания плевры	заболевания дыхательных путей	интерстициальные заболевания легких	сосудистые заболевания легких
Плеврит Фиброз плевры	Артрит перстнечерпаловидного сустава Бронхоэктазы Фолликулярный бронхиолит Облитерирующий бронхиолит Диффузный панбронхиолит	Интерстициальная пневмония Острая эозинофильная пневмония Диффузное повреждение альвеол Апикальное фибробуллезное заболевание Амилоидоз РУ	Легочная гипертензия Васкулит Диффузные альвеолярные геморрагии с капилляритами
Вторичное поражение дыхательной системы при РА			
оппортунистические инфекции	токсические поражения легких в результате лечения	поражения легких в результате воздействия ингибиторов ФНО α	
Легочный туберкулез Атипичная микобактериальная инфекция Ноккардиоз Аспергиллез Цитомегаловирусный пневмонит	Метотрексатом Солями золота Пеницилламином Сульфасалазином	Увеличение риска развития туберкулеза и других оппортунистических инфекций	

associated interstitial lung disease – RB-ILD); криптогенная организирующая пневмония (cryptogenic organizing pneumonia – COP).

Разработка и практическое применение нового поколения компьютерных томографов существенно увеличило возможности неинвазивных методов диагностики ПЛ при РА [25]. При использовании компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) частота выявления ИПЛ при РА достигает 50–70%. С помощью КТВР у таких пациентов обнаруживают симметричное усиление и мелкоочаговую перестройку легочного рисунка, снижение прозрачности легочного фона за счет периваскулярного отека и отека интерстициальной ткани, при прогрессировании этого процесса формируется картина «сотового легкого». Для оценки ИПЛ используют также исследование функции внешнего дыхания (ФВД), диффузионной способности легких (ДСЛ), жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ). Нарушение ФВД и снижение ДСЛ обнаруживают у 30–65% больных [22, 26]. Обструктивные изменения связаны с курением, поскольку достоверных различий в частоте бронхиальной обструкции между некурящими больными РА и здоровыми людьми не выявлено [26, 27]. Снижение ДСЛ обнаруживается у больных РА, в том числе до развития клинико-рентгенологических признаков интерстициальной болезни легких, и хорошо коррелирует с результатами других исследований [28, 29].

Изменения состава ЖБАЛ встречаются у 40–70% обследованных больных РА, причем частота выявления признаков нейтрофильного альвеолита достигает 50%, а лимфоцитарного – 25% от всех нарушений [7, 22]. Прослеживается определенное сходство изменений, выявляемых в синовиальной жидкости и ЖБАЛ, а также в биоптатах синовиальной оболочки и легких. Результаты анализа ЖБАЛ коррелируют с ДСЛ, а также с данными КТ и гистологического исследования биоптата легкого [22].

Данные КТВР хорошо коррелируют с клинической симптоматикой, результатами исследования ФВД и ЖБАЛ [28, 29]. Высокая чувствительность метода позволяет выявлять ПЛ у 1/3 пациентов при отсутствии клинико-рентгенологических нарушений и сохранной ФВД [30]. Использование КТВР дает возможность диагностировать субклинический альвеолит, а также оценивать его активность, что необходимо для адекватной коррекции лечения [29–31].

Своевременная диагностика и лечение ИПЛ крайне важны, поскольку медиана выживаемости при возникновении развернутой клинической картины составляет 3,5 года [28, 29, 31, 32].

Прогрессирование ИПЛ сопровождается постепенным нарастанием одышки с затруднением вдоха. Иногда появляется сухое покашливание, но этот симптом описывается редко и может быть связан с синдромом Шегрена. У больных с тяжелым ИПЛ часто формируется деформация пальцев по типу барабанных палочек, развивается цианоз кожных покровов и видимых слизистых оболочек. При аускультации легких отмечается ослабленное везикулярное дыхание, на фоне которого в конце фазы вдоха преимущественно в нижних отделах выслушивается крепитация. ИПЛ на фоне РА протекает чаще всего бессимптомно, благоприятно, однако в 5–10% случаев имеет яркие проявления, выходя на

первый план в клинической картине заболевания. Иногда интерстициальный фиброз предшествует развитию суставного синдрома, а в ряде случаев носит характер быстро прогрессирующего процесса по типу синдрома Хаммена – Рича.

В некоторых случаях ИПЛ сочетается с бронхиолитом, который развивается у курильщиков. Заболевание начинается постепенно: появляется или усиливается кашель, начинается одышка. При физикальном обследовании патологические изменения в легких часто не определяются, у части больных могут выслушиваться «трескучие» хрипы. Диагностируется бронхиолит с помощью КТ легких, которая позволяет обнаружить неравномерность вентиляции с участками повышенной воздушности легочной ткани (симптом «воздушной ловушки»), обеднение легочного рисунка, эмфизему. При исследовании ФВД выявляется обструктивный синдром в виде увеличения остаточного объема легких, снижения показателей бронхиальной проходимости без их улучшения после ингаляции бронхорасширяющих средств, снижения ДСЛ.

Гистологически выделяют облитерирующий (констриктивный) и фолликулярный бронхиолит. Последний отличается тем, что имитирует фиброзирующий альвеолит, редко бывает клинически значимым и лучше, чем облитерирующий бронхиолит, отвечает на глюкокортикоидную терапию [33]. Развитию бронхиолита может предшествовать инфекционное воспаление, подтвержденное выделением патогенной бактериальной флоры из мокроты. Предрасполагающим фактором к возникновению бронхиолита считают наличие синдрома Шегрена.

РУ – наиболее частый внесуставной признак РА – могут обнаруживаться и в легких. Размеры РУ колеблются от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, а количество – от одного до двух-трех десятков [18]. При использовании КТ частота выявления РУ существенно увеличивается [31]. В ряде случаев РУ в легких обнаруживают до появления развернутой клинической картины РА. Наличие РУ в легких требует проведения дифференциальной диагностики с инфекционными осложнениями, первичными или метастатическими опухолями легких [22].

РУ могут быть одиночными или множественными. Обычно они ассоциируются с высоким титром РФ и располагаются не только в легких, но и в других участках тела. Размеры РУ могут изменяться в зависимости от активности РА, они могут трансформироваться в полости, подвергаться распаду, вскрываясь в дренирующий бронх или в полость плевры, вызывая развитие пневмоторакса или гидроторакса, иногда являясь причиной легочных кровотечений [15].

Синдром Каплана, впервые описанный в 1953 г. у шахтеров, по существу представляет собой разновидность узелкового поражения легких. К его особенностям относят сочетание множественных и обычно крупных (>1 см в диаметре) РУ в легких с пневмокозиозом. Эти узелки часто распадаются с образованием полостей или кальцифицируются. Полагают, что обильно поступающие в легкие частицы пыли (угольной, асбестовой, кремниевой и др.) могут повреждать легочную ткань, что у больных РА способствует образованию в этих очагах РУ. Нередко синдром Каплана предшествует клиниче-

ским проявлениям РА, а у ряда больных легочная патология остается изолированной и суставные симптомы вообще не развиваются [18].

Легочный васкулит при РА может быть единственным признаком системного васкулита или сочетаться с другими его проявлениями [28]. В основе васкулита лежит иммунокомплексное воспаление стенки мелких сосудов. Такие нарушения сопровождаются симптоматикой легочной артериальной гипертензии и резко ухудшают прогноз. Для установления диагноза необходимо проведение КТ легких, эхокардиографии (ЭхоКГ) с измерением артериального давления в легочной артерии, а в некоторых случаях – и биопсии легкого [15, 22].

Активное лечение РА может приводить к увеличению риска возникновения туберкулеза легких, который существенно возрастает при использовании ингибиторов ФНО α . Это требует тщательного обследования больных перед назначением таких препаратов с целью исключения латентного течения туберкулеза [34–39].

У больных РА возможно развитие и других пневмопатий. Установлена взаимосвязь РА и бронхоэктазов, которые чаще формируются при тяжелом течении болезни. При этом почти у 80% больных воспаление суставов выявляется до развития поражения бронхов [7]. При сравнительном анализе результатов исследования ФВД и КТ выявлена корреляция между нарушением проходимости мелких бронхов и частотой бронхоэктазов.

Известна также взаимосвязь РА и злокачественных опухолей. Обычно речь идет о паранеопластической «маске», значительно реже РА предшествует развитию опухолей [7]. При РА повышается риск развития рака легких, лимфогранулематоза и неходжкинских лимфом. У больных РА встречаются острый интерстициальный пневмонит, альвеолярные кровоизлияния, гиперчувствительный пневмонит, изолированный легочный гемосидероз, острый респираторный дистресс-синдром, амилоидоз легких, хроническая эозинофильная пневмония, дыхательная недостаточность на фоне снижения экскурсий грудной клетки при распространенном поражении грудинореберных и реберно-позвоночных сочленений [6, 7, 22].

Внедрение в практику биопсии легкого (чрезбронхиальная – ЧББ, трансторакальная, видеоторакоскопическая, открытая) сыграло важную роль в уточнении патогенеза и верификации патологии легких у больных РА [6]. Недостатки ЧББ – возможность развития осложнений, таких как пневмоторакс и кровотечение, а также малый объем биоптата, деформация его биопсийными шипцами, что затрудняет интерпретацию полученных данных, особенно на стадии пневмофиброза. Трансторакальная пункционная биопсия легкого в последние годы применяется все реже. Большинство авторов отмечают ее низкую информативность в связи с небольшим количеством получаемого материала и частыми осложнениями – кровотечением, пневмотораксом. Информативность открытой биопсии легкого достигает 95–98%. Наибольшую диагностическую ценность имеют биоптаты размером ≥ 1 см³, полученные из зон с изменениями средней степени выраженности, так как в участках с наибольшими изменениями высока вероятность развития неспецифического пневмофиброза [40].

В настоящее время критериями диагностики ИПЛ при РА являются: 1) наличие изменений при КТВР (по-

нижение прозрачности легочной паренхимы по типу матового стекла, симптомом интерфейса, утолщение внутри- и междолькового интерстиция, тракционные бронхоэктазы, изменения по типу сотового легкого); 2) уменьшение ДСЛ более чем на 15–20% от нормы; 3) изменения по данным исследования ЖБАЛ (увеличение числа нейтрофилов и лимфоцитов, иногда появление эозинофилов, уменьшение соотношения CD4/CD8). Проведение этих исследований делает ненужным выполнение значительно более сложной и опасной процедуры биопсии легкого [6, 22, 28, 29].

Многие лекарственные противоревматические средства, применяемые для лечения РА, оказывают на легкие повреждающее действие. В частности, нежелательные реакции со стороны легких описаны для МТ, препаратов золота, салазопроизводных (сульфасалазин, салазопиридазин), D-пенициллина, лефлуномида, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП): ингибиторов ФНО, анти-V-клеточных препаратов.

Наиболее часто встречается индуцированный МТ интерстициальный пневмонит, потому что именно МТ широко используется в рутинной клинической практике. Частота этой патологии на фоне применения МТ колеблется от 3 до 18% (в среднем 5%) [37]. «Метотрексатный пневмонит» потенциально опасен для жизни. Клинически он проявляется кашлем, одышкой, лихорадкой, распространенной крепитацией, определяемой аускультативно, функциональными рестриктивными нарушениями и легочными инфильтратами на рентгенограммах грудной клетки и КТ, которые могут быть локальными или диффузными. Эозинофилия периферической крови наблюдается в половине случаев. В ЖБАЛ выявляется лимфоцитоз. Поскольку клинические и рентгенологические признаки индуцированного МТ поражения легких неспецифичны, о нем всегда следует помнить при появлении соответствующих нарушений у пациентов, получающих этот препарат. При подозрении на такое осложнение следует немедленно прекратить прием препарата и назначить ГК, что часто способствует быстрому обратному развитию изменений в легких [41]. Увеличение риска развития злокачественных новообразований, в том числе рака легкого, на фоне применения МТ у больных РА строго не доказано [42, 43].

Поражение легких, обусловленное применением препаратов золота, встречается редко. Клинически «золотое легкое» чаще всего протекает в виде альвеолита. У больных появляются лихорадка, кашель (непродуктивный или с небольшим количеством слизистой мокроты), прогрессирующая инспираторная одышка, при аускультации в легких выслушивается крепитация. Одновременно с изменениями в легких развивается дерматит. В сыворотке крови выявляются эозинофилия, низкий уровень РФ. Рентгенологически определяются затенения в области альвеол, прилегающих к бронховаскулярным пучкам, которые лучше всего выявляются на КТВР. В ЖБАЛ – лимфоцитоз. Легочные осложнения терапии препаратами золота могут развиваться через 7–30 дней от начала лечения, но чаще всего они появляются на 2–4-м месяце использования препарата [15].

D-пенициллин, используемый для лечения РА, является причиной развития облитерирующего бронхио-

лита, альвеолита или, крайне редко, легочно-почечного синдрома (синдром Гудпасчера). Обычно токсические эффекты препарата проявляются в течение 6 мес от начала терапии [15].

Лефлуномид — ингибитор дегидрооротатдегидрогеназы, ключевого фермента синтеза пиримидина в активированных лимфоцитах, — относительно новый базисный препарат, используемый для лечения РА последние 15 лет. Его негативное воздействие на легкие проявляется редко. Описано развитие диффузного альвеолярного кровотоечения [44], альвеолита [45–47], вторичного легочного протеиноза [48], РУ в легких, гипертрофической легочной остеопатии [49].

ГИБП, позволяющие достичь значительного улучшения состояния больных РА, а в ряде случаев и добиться клинической ремиссии, также способны оказывать токсическое действие на легкие. Известны легочные осложнения при применении ингибиторов ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт). Эти препараты могут способствовать возникновению быстро прогрессирующего фиброзирующего альвеолита, отека легких, а также развитию вторичных инфекционных осложнений: туберкулеза, бактериальной пневмонии, пневмоцистной пневмонии, бронхита, бронхоэктазов, кокцидиомикоза [37, 50, 51]. Синдром фиброзирующего альвеолита, развивающийся на фоне лечения ингибиторами ФНО α , имеет плохой прогноз, даже при отмене препарата [52].

Применение моноклональных антител к CD20-рецепторам В-лимфоцитов (ритуксимаб) значительно реже оказывает негативное действие на легкие, но и на его фоне возможно развитие альвеолярного кровоизлияния, инфильтратов в легочной ткани, что гистологически проявляется формированием организующейся пневмонии [53].

Лечение ПЛ при РА до настоящего времени остается трудной проблемой. Больные РА с ИПЛ должны быть разделены на три категории, в зависимости от принадлежности к которым определяется тактика лечения. К первой группе следует отнести пациентов с субклиническим ИПЛ. Если эти больные остаются без признаков прогрессирования, что подтверждается стабильными параметрами ФВД, проведения специальной терапии не требуется. Однако наличие ИПЛ у таких больных может оказывать влияние на выбор антиревматической терапии. У европеоидов с осторожностью следует назначать МТ, тогда как у азиатов — лефлуномид. Использования их комбинации с ингибиторами ФНО в случае наличия ИПЛ лучше избегать. Пациенты с прогрессирующей клинической симптоматикой ИПЛ требуют другого подхода. У большинства таких больных наблюдается ухудшение показателей ФВД или рентгенологических признаков. Эта группа пациентов нуждается в лечении ПЛ, наряду с моно- или комбинированной базисной терапией РА. Назначают преднизолон в дозе 20 мг в день с последующим снижением в зависимости от эффекта. Также рекомендуется назначение микофенолата мофетила в дозе 1–2 г/сут с присоединением N-ацетилцистеина в дозе 600 мг 3 раза в день. Возможна терапия ритуксимабом, без микофенолата и N-ацетилцистеина.

В третью группу входят больные с быстрым прогрессированием ИПЛ. У таких больных имеется высокий

риск развития дыхательной недостаточности. На КТВР большинство этих пациентов имеют выраженные изменения, а также снижение показателей газообмена. Этой группе больных рекомендуется внутривенное введение циклофосамида в дозе 15 мг/кг массы тела и метилпреднизолона 10 мг/кг массы тела 1 раз в месяц в течение полугода. Для профилактики цистита рекомендовано введение месны. Кроме того, с целью предотвратить развитие атипичной пневмонии назначают котримоксазол 960 мг внутрь 3 раза в неделю. Использование варфарина необходимо только у больных с доказанной тромбоемболией легочной артерии (ТЭЛА).

Состояние большинства больных при такой схеме лечения стабилизируется, впоследствии на полгода назначается микофенолата мофетил. При сочетании прогрессирующего ИПЛ и высокой активности РА (DAS28 >5,1) больным назначают ритуксимаб две инфузии по 1000 мг с промежутком в 2 нед. При прогрессирующей дыхательной недостаточности следует рассмотреть вопрос о трансплантации легких [54–56].

Наличие бронхоолита требует назначения бронхолитических средств в сочетании с ингаляционными глюкокортикоидами (ГК) в больших дозах, доставляемых через небулайзер. Оппортунистические инфекции поддаются лечению соответствующими (в зависимости от этиологического агента) противомикробными, противомикотическими, противовирусными средствами.

При легочном васкулите показано назначение ГК, цитостатиков и вазодилаторов, прежде всего антагонистов кальция.

При выявлении изменений в легких, обусловленных действием антиревматических средств, следует отменить терапию токсичным препаратом и назначить ГК. Целесообразно включение в комплекс лечения плазмафереза.

В литературе данные об успешном применении ГИБП в лечении поражения легких у больных РА представлены скудно; более того, в сообщении W.G. Dixon и соавт. [57] говорится о росте смертности в когорте больных РА с ИПЛ, которые получали ингибиторы ФНО α , по сравнению с группой больных РА с ИПЛ, получавших традиционную базисную терапию. Другие авторы [58] отмечают, что у пациентов с РА с ИПЛ, получавших терапию ритуксимабом в течение 7 лет, ухудшения функции легких в динамике не отмечено. Это может говорить о перспективах успешного применения ритуксимаба при ИПЛ у больных РА, что требует дальнейшего изучения.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Чичасова НВ, Владимиров СА, Имамединова ГР и др. Функциональные исходы ревматоидного артрита при различных способах противовоспалительной терапии. Научно-практическая ревматология. 2010;(2):30–6. [Chichasova NV, Vladimirov SA, Imametdinova GR, et al. Functional outcomes of rheumatoid arthritis during various procedures of anti-inflammatory therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(2):30–6. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1413>.
- Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med*. 1990;322(18):1277–89. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199005033221805>.
- Сайковский РС, Верхотин АА, Чигирина ЮА и др. Анемия и интерстициальное поражение легких как системные проявления ревматоидного артрита: случай из практики. Клиническая практика. 2010;(4):26–30. [Saikovskii RS, Verkhotin AA, Chigirina YuA, et al. Anemia and interstitial damage of lungs as system manifestations of rheumatoid arthritis: case from practice. *Klinicheskaya praktika*. 2010;(4):26–30. (In Russ.)]
- Копьева ТН. Патология ревматоидного артрита. Москва: Медицина; 1980. 208 с. [Kop'eva TN. Patologiya revmatoidnogo artrita [Pathology of rheumatoid arthritis]. Moscow: Meditsina; 1980. 208 p.]
- Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1994;21(1):33–36.
- Thurlbeck WM, Miller LL, Muller NL, Rosenow EC. Diffuse diseases of the lung. Philadelphia; 1991. 243.
- Мазуров ВИ, Богданов АН. Диагностика и лечение поражений легких у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2003;(1):52–6. [Mazurov VI, Bogdanov AN. Diagnosis and treatment of pulmonary lesion in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;(1):52–6. (In Russ.,)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1136>.
- Bartels CM, Bell CL, Shinki K, et al. Changing trends in serious extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis among United State veterans over 20 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1670–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq135>.
- Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. A simultaneous onset of organizing pneumonia and rheumatoid arthritis, along with a review of the literature. *Mod Rheumatol*. 2008;18(1) 60–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-007-0004-1>.
- Богданов АН, Мазуров ВИ, Новик АА. Поражение легких при ревматоидном артрите. Санкт-Петербургские медицинские ведомости. 1998;(3):6–12. [Bogdanov AN, Mazurov VI, Novik AA. Damage of lungs at rheumatoid arthritis. *Sankt-Peterburgskie meditsinskie ведомosti*. 1998;(3):6–12.]
- Patel RR, Ryu JH, Vassallo R. Cigarette smoking and diffuse lung disease. *Drugs*. 2008;68(11):1511–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200868110-00004>.
- Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):159–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2007.59>.
- Насонов ЕЛ, Насонова ВА. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 737 с. [Nasonov EL, Nasonova VA. Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 737 p.]
- Atkins SR, Matteson EL, Myers JL, 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(5):677–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.043877>.
- Илькович ММ. Диссеминированные заболевания легких. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 480 с. [Il'kovich MM. Disseminirovannye zabolevaniya legkikh [Disseminirovannye diseases of lungs]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 480 p.]
- Masuko K, Murata M, Xiang Y, et al. Tryptase enhances release of vascular endothelial growth factor from human osteoarthritic chondrocytes. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(6):860–5.
- Selman M, Talmadge E, King E, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med*. 2001;134(2):136–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-134-2-200101160-00015>.
- Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 1994. 544 с. [Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. Diffuznyye bolezni soedinitel'noi tkani [Diffusion diseases of connecting fabric]. Moscow: Meditsina; 1994. 544 p.]
- Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis – a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1583–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27405>.
- Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Gofomry J. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(5):817–22. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199805\)41:5%3C817::AID-ART7%3E3.0.CO;2-S](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199805)41:5%3C817::AID-ART7%3E3.0.CO;2-S).
- Палеев НР, Царькова ЛН. Легочные синдромы при ревматических болезнях. В кн.: Болезни органов дыхания. Москва: Медицина; 1990. С. 4394–424. [Paleev NR, Tsar'kova LN. Pulmonary syndromes at rheumatic diseases. In: *Bolezni organov dykhaniya* [Diseases of respiratory organs]. Moscow: Meditsina; 1990. P. 4394–424.]
- Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Clin Chest Med*. 1989;10(4):677–722.
- Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35(6):368–78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.03.002>.
- American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS) 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(2):277–304. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.ats01>.
- Diederich S, Roos N, Schmetz-Linneweber B, et al. HRCT der Lunge bei Kollagenosen. *Radiologe*. 1996;36(7):567–78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001170050112>.
- Doyle JJ, Ehasan AH, Argyros GJ, et al. Prevalence of pulmonary disorders in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2000;19(3):217–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s100670050160>.
- Banks J, Beats C, Cheong B, et al. An epidemiological and clinical investigation of pulmonary function and respiratory symptom in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med*. 1992;85(307–308):795–806.
- Dawson JK, Fewins HE, Desmond I, 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):622–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.56.8.622>.
- Perez T, Dansin E, Wallaert B, Tonnel AB. Manifestations pteuropnirnonaries de la poryarthrte rhumatoide. *Rev Mai Respir*. 1991;8(2):169–89.
- Webb WR, Muller NL, Naidich DP. High-resolution CT of the lung. New York: Raven Press; 1992. 166 p.

31. Hakala M. Poor prognosis in patients with rheumatoid arthritis hospitalized for interstitial lung fibrosis. *Chest*. 1988;93(1):114–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.93.1.114>.
32. Мазуров ВИ, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение). Санкт-Петербург: МедМассМедиа; 2000. 96 с. [Mazurov VI, Lila AM. Revmatoidnyi artrit (klinika, diagnostika, lechenie) [Rheumatoidmy arthritis (clinic, diagnostics, treatment)]. St-Petersburg: MedMassMedia; 2000. 96 p.]
33. Lee YH, Kim YR, Ji JD, et al. A case of BOOP developed during bucillamine treatment for rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. 2001;16(1):36–9.
34. 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):246–51.
35. Roux N, Ripo RM, Cortet B, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Rev Rheum Engl Ed*. 1996;63(6):453–56.
36. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345(10):1098–104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011110>.
37. Bernscherer G, Karabelyos C, Tarjan Z. The pulmonological manifestations of rheumatoid arthritis. *Orv Hetil*. 2008;149(29):1355–61. DOI: 10.1556/OH.2008.28385.
38. Iikuni N, Kitahama M, Ohta S, et al. Evaluation of Pneumocystis pneumonia infection risk factors in patients with connective tissue disease. *Mod Rheumatol*. 2006;16(5):282–88. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-006-0502-6>.
39. Minagawa S, Takayanagi K, Hara K, et al. A case of rheumatoid arthritis complicated with methotrexate-induced pneumonitis and Pneumocystis pneumonia. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2008;46(3):237–42.
40. Илькович ММ. Диссеминированные заболевания легких. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. С. 18–21 [Il'kovich MM. Disseminirovannyye zabolevaniya legkikh [Disseminirovanny diseases of lungs]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. P. 18–21]
41. Cho I, Mori S, Imamura F, et al. Methotrexate pneumonia lacking dyspnea and radiographic interstitial patterns during treatment for early rheumatoid arthritis: bronchoalveolar lavage and trans-bronchial lung biopsy in a differential diagnosis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(3):256–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-007-0578-7>.
42. Buchbinder R, Barber M, Heuzenroeder L, et al. Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):794–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23716>.
43. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):45–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2404>.
44. Carloni A, Picucchi S, Giannakakis K, et al. Diffuse alveolar hemorrhage after leflunomide therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Thorac Imaging*. 2008;23(1):57–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/RTI.0b013e3181598d40>.
45. Otsuka T, Koyama T, Ohtani R, et al. Leflunomide-induced lung injury that developed after its withdrawal, coinciding with peripheral blood lymphocyte count decrease. *Mod Rheumatol*. 2008;18(1):96–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-007-0014-z>.
46. Ochi S, Harigai M, Mizoguchi F, et al. Leflunomide-related acute interstitial pneumonia in two patients with rheumatoid arthritis: autopsy findings with a mosaic pattern of acute and organizing diffuse alveolar damage. *Mod Rheumatol*. 2006;16(5):316–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-006-0506-2>.
47. Ju JH, Kim SI, Lee JH, et al. Risk of interstitial lung disease associated with leflunomide treatment in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):2094–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22666>.
48. Wardwell NL Jr, Miller R, Ware LB. Pulmonary alveolar proteinosis associated with a disease-modifying antirheumatoid arthritis drug. *Respirology*. 2006;11(5):663–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00905.x>.
49. Rozin A, Yigla M, Guralnik L, et al. Rheumatoid lung nodulosis and osteopathy associated with leflunomide therapy. *Clin Rheumatol*. 2006;25(3):384–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-005-0024-1>.
50. Dweik M, Baethge BA, Duarte AG. Coccidioidomycosis pneumonia in a nonendemic area associated with infliximab. *South Med J*. 2007;100(5):517–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.smj.0000242797.49218.44>.
51. Imaizumi K, Sugishita M, Usui M, et al. Pulmonary infectious complications associated with anti-TNFalpha therapy (infliximab) for rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2006;45(10):685–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.45.1623>.
52. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Muhoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(4):242–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e3181441a68>.
53. Soubrier M, Jeannin G, Kemeny JL, et al. Organizing pneumonia after rituximab therapy: two cases. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):362–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.10.009>.
54. Malik S, Toberty E, Thalayasingam N, et al. Natural history of rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):79.
55. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 165 с. [Nasonov EL, editor. Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii [Rheumatology. Clinical recommendations]. 2nd ed., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 165 p.]
56. Saketkoo LA, Espinoza LR. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: mycophenolate mofetil as an antifibrotic and disease-modifying antirheumatic drug. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1718–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.15.1718>.
57. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1086–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.120626>.
58. Popa C, Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JCW. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(4):626–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ke1393>.