

Ревматоидные узлы в паренхиме легких при ревматоидном артрите

Сатыбалдыев А.М., Ананьева Л.П.

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:

Азамат Махмудович Сатыбалдыев;
azamatsat@yandex.ru

Contact:

Azamat Satybaldyev;
azamatsat@yandex.ru

Поступила 14.01.19

Ревматоидные узелки (РУ) относятся к числу наиболее частых внесуставных проявлений ревматоидного артрита (РА), но редко локализуются в легочной ткани. Развитие внесуставных (системных) проявлений РА ассоциируется с присутствием высоких концентраций ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Особенностью течения РУ в легочной ткани является нередкое их возникновение при минимально выраженных воспалительных изменениях в суставах или ремиссии. В редких случаях РУ подвергаются распаду и нагноению, которые могут осложниться образованием небольших каверн, кровохарканьем, а при субплевральной локализации — пневмотораксом. Кроме того, имеются публикации о возможной связи образования и ускорения развития РУ с приемом иммуносупрессивных препаратов (метотрексата, тоцилизумаба, D-пеницилламина, солей золота, лефлуномида, инфликсимаба и других ингибиторов фактора некроза опухоли α) и о связи РУ легочной локализации с лечением метотрексатом. Представлено клиническое наблюдение больной с overlap-синдромом — сочетанием РА и системной склеродермии, с развитием РУ в легочной ткани в ранние сроки от начала заболевания, когда уже был достигнут целевой уровень активности РА (по DAS28). Атипичная конфигурация узла в легком потребовала дифференциально-диагностического поиска. Демонстрируются результаты визуализации РУ в легких и их динамика. Обсуждаются представленные данные.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; overlap-синдром; системная склеродермия; внесуставные проявления; ревматоидные узелки; метотрексат; лефлуномид; сульфасалазин; узлы в легких.

Для ссылки: Сатыбалдыев А.М., Ананьева Л.П. Ревматоидные узлы в паренхиме легких при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):349–355.

RHEUMATOID NODULES IN THE LUNG PARENCHYMA IN RHEUMATOID ARTHRITIS Satybaldyev A.M., Ananyeva L.P.

Rheumatoid nodules (RNs) are one of the most common extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis (RA), but are rarely located in lung tissue. The development of extra-articular (systemic) manifestations of RA is associated with the high levels of rheumatoid factor and anticyclic citrullinated peptide antibodies. The specific features of the course of RNs in lung tissue are their frequent occurrence with minimally pronounced joint inflammatory changes or remission. In rare cases, RNs are prone to disintegration and suppuration, which may be complicated by the formation of small cavities, hemoptysis, and, if located subpleurally, pneumothorax. In addition, there are publications on the possible relationship of the formation of RNs and their accelerated development to the administration of immunosuppressive drugs (methotrexate, tocilizumab, D-penicillamine, gold salts, leflunomide, infliximab, and other TNF- α inhibitors) and on the association of pulmonary RNs with methotrexate treatment. The paper describes a clinical case of a female patient with RA-systemic sclerosis overlap syndrome and RN formation in lung tissue early at disease onset when the DAS28 target level for RA has been achieved. The atypical outline of a pulmonary nodule has required a differential diagnostic search. The results of imaging RNs in the lung and their dynamics are shown. The given data are discussed.

Keywords: rheumatoid arthritis; overlap syndrome; systemic sclerosis; extra-articular manifestations; rheumatoid nodules; methotrexate; leflunomide; sulfasalazine; pulmonary nodules.

For reference: Satybaldyev AM, Ananyeva LP. Rheumatoid nodules in the lung parenchyma in rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):349–355 (In Russ.). doi: 10.1412/1995-4484-2019-349-355

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное системное заболевание, при котором в синовиальных суставах персистирует хроническое воспаление, способствуя развитию их деструктивных изменений. Примерно у 30–40% больных развиваются внесуставные (системные) проявления (ВП), наиболее частые из которых — ревматоидные узелки (РУ) и сухой кератоконъюнктивит [1–3]. РУ обычно формируются периартикулярно в подкожной клетчатке, но могут встречаться и в паренхиматозных органах. Частота серьезных ВП, к которым относят плеврит, перикардит, интерстициальное поражение легких, васкулит мелких и средних артерий, гломерулонефрит, эписклерит, в настоящее время точно не известна и зависит от особенностей обследованных когорт. Респираторная система при РА — одна из самых характерных локализаций

ВП, которые включают развитие РУ, поражение паренхимы легких и плевры [4].

Известно, что ВП могут возникать на любом этапе, свидетельствуя о более тяжелом течении болезни, и ассоциируются с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, серьезных вторичных инфекций и остеопороза. У таких больных ухудшается выживаемость [5–8].

Развитие ВП ассоциируется с высоким содержанием ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [9, 10].

Полагают, что в последние годы на фоне внедрения новых методов терапии ВП РА развиваются значительно реже. Показано, что при эффективном контроле активности болезни частота их развития уменьшается [11]. По-видимому, меняется и спектр частоты ВП.

Так, по данным М. Ziemer и соавт. [12], они наблюдались у 27,5% пациентов и в 98% случаев были представлены подкожными РУ. Еще реже — в 10% — РУ встречались в исследовании L. Gonzalez-Lopez и соавт. [10].

Локализация РУ в легких является одним из наиболее редких ВП РА. РУ в легких, как правило, не сочетаются с другими проявлениями легочной патологии. Единичные или множественные узелки могут образовываться в паренхиме легких или плевре. Размеры РУ варьируют от 0,5 мм до 7 см, форма их обычно круглая с ровными четкими контурами [13]. Наиболее типичное расположение — субплевральное, нередко в верхних отделах. Как правило, РУ в легких ассоциируются с подкожными РУ и высоким уровнем РФ и АЦЦП [14], но могут встречаться и у серонегативных по РФ больных [15].

В более ранних исследованиях было показано, что при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки РУ в легких выявлялись с частотой <0,4%, при этом у больных РА с легочными узлами гистологическое подтверждение последних было получено только в трети случаев [16], свидетельствуя, в частности, и о возможных различиях генеза узловатых образований в паренхиме легких при РА. В более поздних работах РУ в легких при рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) выявляются в 1–6% случаев, а при компьютерной томографии (КТ) — в 10–20% [13, 17, 18]. По данным разных авторов, частота выявления ревматоидного поражения легких колеблется в пределах 20–40% [13, 15], а по сообщению Z.X. Yunt и соавт. она может достигать 67% [19]. T.E.J. King и соавт. [20] сообщают о более высокой частоте РУ в легких у больных с развернутыми стадиями болезни, подчеркивая, что они не всегда отражают активность артрита. В то же время, по данным других авторов, расположение узлов в паренхиме легких достоверно чаще выявляется на ранней стадии РА (в 15% случаев), чем у больных с длительно текущим заболеванием (7,7%) [14]. В редких случаях узелки в легких развиваются еще до появления артрита.

Нередко РУ в легких могут существовать бессимптомно в течение длительного времени, без динамических изменений и в типичных случаях не требуют диагностической биопсии или специальной терапии. Если узлы в легких кальцинируются, это может указывать на ассоциацию с синдромом Каплана [21].

В редких случаях происходит распад или нагноение РУ, что сопровождается образованием небольших каверн и кровохарканьем, а при субплевральной локализации — развитием пневмоторакса. Эти ситуации представляют большие трудности для диагностики и лечения. При возникновении единичного узла в легких проводится дифференциальная диагностика с опухолями, туберкулезом и инфекцией (септические эмболы).

При изучении литературы мы не встретили описания развития РУ в легких при overlap-синдроме (сочетании РА и системной склеродермии — ССД), в связи с чем представляем описание больной с overlap-синдромом — сочетанием РА и ССД с развитием узелковых образований (РУ) в легких.

Больная Р., 60 лет, заболела остро в возрасте 55 лет, начало заболевания с боли в коленном суставе, появления отека голени, припухания суставов кистей за 2 мес до первой госпитализации. Лечение нестероидными противовоспалитель-

ными препаратами без заметного эффекта. При первой госпитализации в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (в 2013 г.) предъявляла жалобы на боли в мелких суставах кистей и стоп, коленных суставах, утреннюю скованность до обеда, отечность стоп. В этот же период стала отмечать повышенную зябкость пальцев рук. Заболевание прогрессировало с тенденцией к генерализации поражения суставов. Были выявлены 13 болезненных и 12 припухших суставов (из 28), а также слабо выраженная плотная индурация кожи пальцев кистей. Со стороны внутренних органов — без особых клинических изменений. Индекс НAQ — 1,625. При обследовании в анализе крови умеренная анемия (эр. — $3,89 \cdot 10^{12}/л$; Hb — 118 г/л; гематокрит — 34,6%), тромбоцитоз (тр. — $454 \cdot 10^9/л$); л. — $8,9 \cdot 10^9/л$, формула не изменена; СОЭ (по Вестергрену) 70 мм рт. ст., относительная диспротеинемия с гипогаммаглобулинемией (глобулины: $\alpha 1$ — 6,63% при норме 2,00–5,50%; $\alpha 2$ — 13,3% при норме 6,00–12,00%; γ — 11,74% при норме 13,00–22,00%). В анализах мочи — без отклонений от нормы. РФ — 227 ед/мл, АЦЦП — 182 ед/мл. До назначения метотрексата (МТ) отмечались нормальные значения аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), после назначения МТ — гиперферментемия: АЛТ — 105 ед/л, АСТ — 46,7 ед/л.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) кистей: синовиты лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов, эрозии трехгранной и крючковидной костей справа, головчатой, трехгранной, крючковидной костей запястья слева и головок III, IV и V пястных костей левой кисти.

Кожные пробы: реакция Манту — отрицательная (папулы нет).

Рентгенография ОГК: легочные поля без видимых очаговых и инфильтративных теней. Легочный рисунок не изменен. Корни легких не расширены, структурны. Синусы свободны. Сердце в размерах не увеличено. Аорта не расширена.

Рентгенография кистей и дистальных отделов стоп: околосуставной остеопороз, единичные кистовидные просветления костной ткани. Щели суставов не расширены.

Рентгеновская денситометрия выявила в шейке левой бедренной кости явления остеопении (Т-критерий = -1,7), в остальных отделах минеральная плотность кости в пределах возрастной нормы.

Синовиальная жидкость — прозрачная, светло-желтая, мутная, вязкость крайне низкая. Муциновый сгусток рыхлый. Цитоз — 6500↑, рагоциты — 35%↑, нейтрофилы — 84%↑, синовиоциты — 3%↓. Кристаллы не обнаружены. Общий белок — 46,3 г/л↑, глюкоза — 2,12 ммоль/л↓, РФ — 151,72 ед/мл↑, СРБ — 18,69 мг/мл↑.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) кистей, стоп, коленного сустава: признаки активного синовита лучезапястных, межзапястных суставов, III проксимального межфалангового сустава, II–IV плюснефаланговых суставов. Признаки неактивного синовита в правом коленном суставе. Деструктивных изменений нет.

Согласно классификационным критериям РА Европейской антиревматической лиги / Американской коллегии ревматологов (EULAR/ACR) 2010 г. больной был установлен диагноз: РА серопозитивный (РФ+), очень ранняя клиническая стадия, эрозивный (МРТ), рентгенологическая стадия II, АЦЦП (+), активность III ст (DAS28 — 6,94), функциональный класс II.

После назначения МТ отмечалось преходящее повышение уровней трансаминаз, в связи с чем лечение было прервано

и возобновлено после нормализации их содержания. В связи с высокой воспалительной активностью больной назначены глюкокортикоиды в низких дозах.

Лечение: МТ (подкожная форма) 15 мг/нед с эскалацией дозы до 20, затем до 25 мг/нед. Фолиевая кислота 1 мг/сут вне дней приема метотрексата. Метилпреднизолон 4 мг/сут. Кальций Д3 никомед форте по 1 таблетке 2 раза в день.

После 6 инъекций МТ наблюдалось повышение концентрации АЛТ до 391 ед/л, АСТ — до 214 ед/л с последующей нормализацией этих показателей после отмены МТ и назначения гепатопротекторов. Повторные попытки введения МТ в меньших дозах (15 мг/нед) также приводили к повышению уровней печеночных ферментов и отмене МТ. Больная продолжала принимать метилпреднизолон по 4 мг/сут.

При повторной госпитализации в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в марте 2014 г. сохранялась низкая активность РА (DAS28 — 2,78). Тест на антинуклеарный фактор (АНФ) и антицентромерные антитела (АЦА) оказались положительными.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС): картина поверхностного антрального гастрита.

Протокол КТОГК: легкие воздушны и прилежат к грудной стенке. Легочная структура носит сосудистый характер. В субплевральных отделах 4 сегментов определяются немногочисленные узлы в S_{IV} , S_{VII} слева и в S_V и S_{II} справа размером 4–4,5 мм, тяжисто связанные с окружающей тканью, и узел в S_{VIII} левого легкого размером 7,5 мм, многочисленные плевральные спайки. Свободной жидкости в плевральных полостях и полости перикарда не обнаружено. Органы средостения расположены срединно, камеры сердца не расширены, калибр сосудов сохранен, частично обызвествлены стенки коронарных артерий, просвет трахеи и главных бронхов свободны. Лимфатические узлы не увеличены. Заключение: при КТ

ОГК выявлены немногочисленные узлы в субплевральных отделах легких в рамках изменений при РА, плевральные сращения, коронарокальциоз.

Функциональное исследование легких: функция внешнего дыхания в пределах нормы. Снижение диффузионной способности легких средней степени тяжести, снижение удельной диффузии.

Кожные пробы: реакция Манту 25.02.2014 — отрицательная (папулы нет).

Заключение консилиума ревматологов: у больной перекрестный (overlap) синдром: РА серопозитивный (РФ+), развернутая клиническая стадия, эрозивный (МРТ), рентгенологическая стадия II, АЦП(+), активность I степени, ФК II. ВП — РУ в легких. ССД: синдром Рейно, плотный отек пальцев кистей (склеродерма), склеродермический тип изменений капилляров (капилляроскопия), АЦА(+), АНФ(+), базальный пневмосклероз (начальный) с нарушением диффузионной способности легких средней степени тяжести, сниженной удельной диффузией. В то же время необходимо отметить, что некоторые изменения, выявленные при КТ ОГК (узел в S_{VIII}) и функциональных пробах имеют неспецифический характер и могут быть обусловлены как РА, так и другим, ранее протекавшим воспалительным процессом и подлежат дальнейшему наблюдению.

Назначен лефлуномид 20 мг/сут, плаквенил 0,2 г/сут, метипред 4 мг/сут (которые принимала постоянно до настоящего времени).

В связи с хорошим общим самочувствием, загруженностью по работе больная не обращалась в Институт, периодически предъявляя электронные варианты клинического и биохимического анализов крови (без отклонений от нормы). В 2016 г. больной проводилась флюорография ОГК (без получения ответа) — на дополнительное обследование больную не вызывали.

30.08.2017 при флюорографии ОГК были выявлены очаговые изменения в обоих легких, узел в S_{VIII} левого легкого, который по своим размерам и конфигурации отличался от РУ, характерных для РА. В связи с этим больной проводилась дифференциальная диагностика с другими заболеваниями, в частности с онкологическим и туберкулезными процессами. Больная обследовалась в противотуберкулезном диспансере (ПТД) по месту жительства. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) — диаскинтест — отрицательная. В мокроте по данным микроскопии микобактерии туберкулеза (МБТ) не обнаружены.

Рентгенограмма легких представлена на рис. 1, компьютерная томограмма — на рис. 2.

Фибробронхоскопия от 16.10.2017 без патологии. В мокроте и бронхиальном смыве МБТ не обнаружены. В бронхиальном смыве данных, свидетельствующих о наличии опухоли и туберкулеза, не получено.

Цитологическое исследование материала чрезбронхоскопической биопсии легких (ЧББЛ) — признаки воспаления.

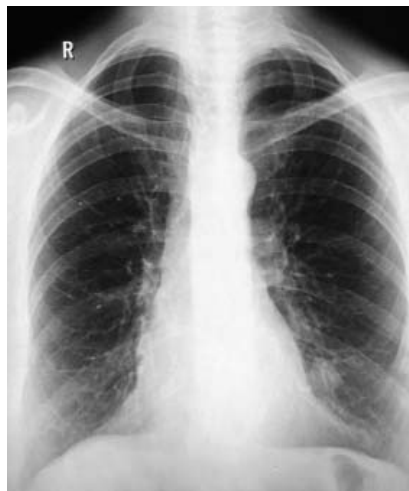


Рис. 1. Рентгенограмма ОГК от 05.10.2017: средостение расположено срединно. В нижней доле левого легкого на фоне сетчатого пневмофиброза определяются субплеврально расположенные округлые тени диаметром в S_{IV} — 20 мм, в S_{VIII} — 12 мм, в S_{VI} — 15 мм. В S_V и S_{II} справа подобные тени диаметром около 8,5 мм. Корни структурны. Сердце — возрастная норма. Синусы свободны

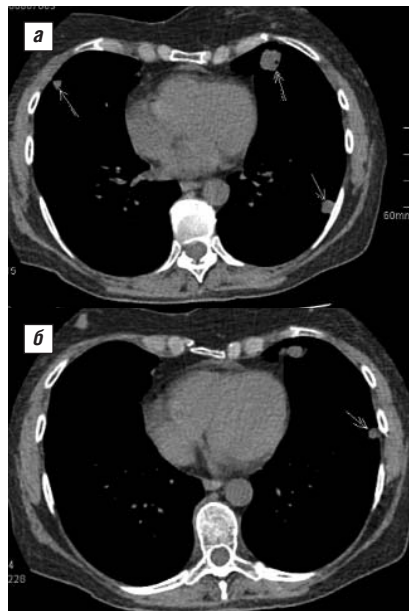


Рис. 2. КТ ОГК от 05.10.2017. а — в S_{IV} , S_{VI} , S_{VIII} слева и S_{IV} справа единичные и фокусные образования с относительно четкими контурами диаметром от 8 до 20 мм, самый большой фокус в S_{IV} справа с участком просветления; б — единичное фокусное образование в S_{VI} слева

Гистологическое исследование — хронический бронхит вне обострения.

16.10.2017 госпитализирована в ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ для обследования и лечения в условиях хирургического отделения с подозрением на диссеминацию в легких неизвестного характера (Туберкулез? Опухоль? Ревматоидное легкое?) и сопутствующими РА (клиническая ремиссия), ССД (клиническая стабилизация). В клиническом анализе крови Hb — 134 г/л, $л.$ — $7,5 \cdot 10^9$ /мл, СОЭ (по Вестергрену) — 11 мм/ч, лейкоцитарная формула без отклонений от нормы. Биохимический анализ крови от 17.10.2017: общий белок — 64 г/л, мочевины — 4,5 ммоль/л, креатинин — 82 ммоль/л, общий билирубин — 11,5 мкмоль/л, мочевины — 242 мкмоль/л, АЛТ — 29 ед/л, АСТ — 18 ед/л, гамма-глутамилтрансфераза — 48 ед/л, сахар — 4,6 ммоль/л, холестерин — 5,0 ммоль/л. Общий анализ мочи — без отклонений от нормы. В анализе крови от 17.10.2017 RW — отрицательная, ВИЧ, Hbs-антиген не обнаружены. T-spot 18.10.2018 — пограничный результат. РФ — 60 МЕ/мл.

Электрокардиография от 18.10.2018: частота сердечных сокращений — 79 в 1 мин, ритм синусовый, нарушение реполяризации миокарда желудочков диффузного характера. Эхокардиография от 18.10.2018: фракция выброса — 71%, глобальная сократимость миокарда не определяется.

Больной проведен онкопоиск (заключение гинеколога, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ молочных желез, ЭГДС, колоноскопия) — онкологической патологии не выявлено.

Рентгенография ОГК: средостение расположено срединно, в нижней доле левого легкого на фоне сетчатого пневмофиброза субплевральные округлые тени в S_{IV} — 20 мм, в S_{VII} — 12 мм, в S_{VI} — 15 мм, в S_V и S_{II} справа подобные тени диаметром около 8,5 мм. Корни структурны. Сердце — возрастная норма. Синусы свободны.

Проведено предоперационное лечение (изониазид 0,3, этамбутол — 1,2, витамин B_6 , плаквенил, метипред).

Операция 01.11.2017: комбинированная видеоторакоскопическая резекция S_{IV} , S_V , S_{VI} , S_{VII} слева. На разрезе очаги в S_{IV} , S_V — полость с неоднородными стенками. При срочном гистологическом исследовании — признаки хронического воспаления. На разрезе фокусы в S_{VI} , S_{VII} — два образования

серого цвета, одно из которых — с распадом, заполненное гноем.

Гистологическое заключение: S_{VI} , S_{VII} слева №50213-26 — картина поражения легких возможна при системном васкулите.

Гистологическое заключение: S_{IV} , S_V слева №500-07—№ 53353-67 — микроскопическая картина соответствует васкулиту с развитием некрозов, более характерному для ревматоидного поражения легких (РУ?).

Молекулярно-генетический метод (МГМ): из гистологических препаратов резектатов ДНК МБТ не выявлена.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением.

В послеоперационном периоде продолжено лечение: лефлуномид 20 мг/сут, гидроксихлорохин 200 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут.

Рентгенография ОГК от 29.11.2017: легкое слева расправлено, газа, жидкости в плевральной полости нет. Дальнейшее рассасывание послеоперационных изменений в зонах резекций.

КТ ОГК от 12.03.2018: пострезекционный плевропневмофиброз слева. Справа очаг в средней доле без динамики по отношению к исследованию от 05.10.2017.

Заключение консилиума фтизиатров-пульмонологов от 11.12.2017: в результате клинического обследования, включая исследование резектатов S_{IV} , S_V , S_{VI} , S_{VII} слева, данных анамнеза (наличие системных заболеваний соединительной ткани), отсутствие МБТ и ДНК МБТ по данным полимеразной цепной реакции в мокроте, бронхиальном смыве и операционном материале, иммунологические данные (проба с АТР и T-spot отрицательные), все предположения о туберкулезе в настоящий момент могут быть исключены. Имеет место васкулит с поражением органов дыхания (ревматоидное легкое, РУ) на фоне РА и ССД.

Биопсийный материал легочной ткани (из блоков) был повторно исследован гистологически патологоанатомом д.м.н. С.Г. Раденска-Лоповок, которая представила приведенные на рис. 3 микрофотографии.

В связи с наличием высокоактивного воспалительного процесса в легочной ткани с формированием множественных

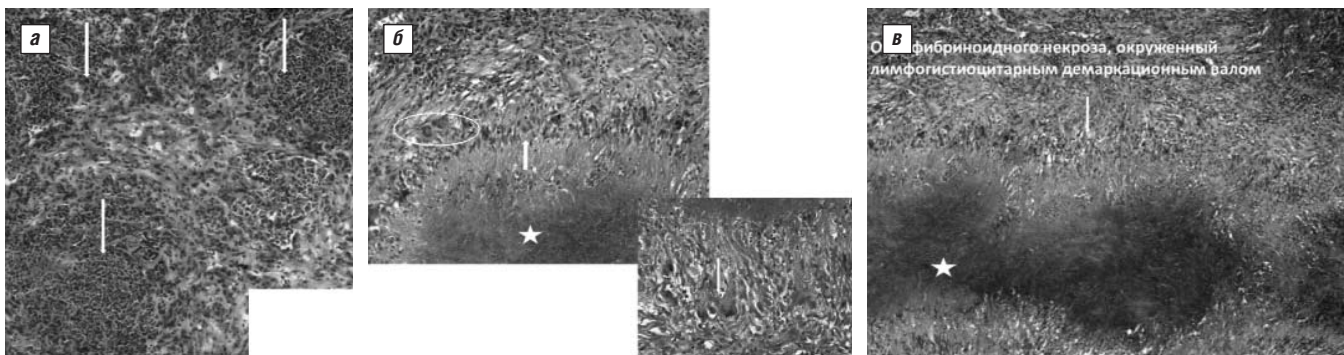


Рис. 3. Гистологическое исследование РУ. Материал представлен тканью легкого. Имеются множество различного размера очагов некроза. Видны кариорексис и лимфолейкоцитарная инфильтрация по периферии некрозов. Некрозы неправильной формы, местами сливаются друг с другом. а — множественные скопления лимфоцитов, формируются фолликулоподобные структуры. Лимфогистиоцитарная инфильтрация, местами с формированием «частокола»; б — встречаются многоядерные макрофаги; гистиоциты расположены в виде частокола; в — очаг фибриноидного некроза, окруженный лимфогистиоцитарным демаркационным валом. В сосудах видны продуктивные васкулиты, местами с облитерацией просветов. Имеются поля склероза и грануляционной ткани. В перибронхиальной ткани видны очаговые лимфоцитарные инфильтраты, местами напоминающие лимфоидные фолликулы. Проплиферация альвеолярного эпителия с утолщением межальвеолярных перегородок. Заключение: описанные морфологические изменения, с учетом наличия высокого РФ и РА, соответствуют РУ в легочной ткани

некрозов и РУ с активной лимфопротрофративной реакцией проводимая ранее терапия РА расценена как недостаточная (несмотря на более скромные суставные проявления), больная госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой для усиления проводимой терапии. В период госпитализации у больной были выявлены два РУ в области V плюснефалангового сустава.

Больная обследована через 3 и 6 мес после усиления базисной терапии — добавления к лефлуномиду сульфасалазина в дозе 3 г/сут. Изменения на КТ легких через 3 и 6 мес — без динамики (рис 4). При осмотре периферический артрит не выявляется, сохраняются два РУ в области V плюснефалангового сустава (один по наружной и один по верхненаружной поверхности сустава; рис. 5).

Со стороны ОГК и других внутренних органов изменений не выявляется. По данным КТ ОГК узелок в правом легком в обоих случаях остается без динамики по сравнению с КТ от 05.10.2017.

Обсуждение

РА с ВП является серьезным заболеванием, и таким пациентам показаны агрессивное лечение и регулярное наблюдение. В настоящее время не существует надежных предикторов появления ВП, особенно в раннем периоде РА, хотя они ассоциируются с мужским полом, курением, более тяжелым поражением суставов и функциональной недостаточностью. ВП при РА выявляются у значительной доли пациентов, их наличие может ухудшать прогноз болезни. Важно своевременно их распознавать и безотлагательно начинать лечение [22, 23].

Точная диагностика поражений легких при РА нередко представляет значительные трудности, что связано с рядом факторов. Так, рентгенологические проявления могут не совпадать с клиническими. Например, РУ могут быть первым проявлением заболевания у больного без диагноза РА или развиваться у больных с очень скромным суставным синдромом без признаков системного воспаления. В таких случаях (при бессимптомном течении РУ в легких) мультиспиральная КТ обычно не выполняется, но распад и нагноение узла (узлов), приводя к расширению спектра рентгенологических проявлений, усугубляют трудности дифференциальной диагностики. Больные РА часто получают иммуносупрессанты, повышающие риск развития инфекций, что также усложняет диагностический поиск.

В данном случае в связи с наличием перекрестного синдрома (РА и ССД) и снижения функции легких был необходим анализ особенностей рентгенологической картины, характерных для двух системных ревматических заболеваний. Важно отметить, что у больных ССД, позитивных по АЦА, паренхиматозные изменения легких возникают редко, имеют слабо выраженный характер сетчатых фиброзных изменений в базальных отделах, расположенных субплеврально. Такие изменения часто сопровождаются снижением диффузионной способности легких, как это наблюдалось в нашем случае.

Одной из сложных проблем диагностики РУ в легких является дифференциальная диагностика с другими узелковыми образованиями и диссеминированными очагами. Число и размеры РУ не зависят от тяжести и активности РА, и клинически РУ могут себя не проявлять. Множественные легочные узлы, особенно с образованием полостей, могут иметь различную этиологию (табл. 1), поэтому требуют активного диагностического обследования. Быстрое развитие и прогрессирование клинических симптомов с визуализацией множественных новых легочных узелков, а также выявление кавитированных РУ подчеркивают важность проведения дифференциальной диагностики с онкопатологией или специфическими образованиями [24].

В отдельных случаях, особенно для исключения злокачественного новообразования, может потребоваться проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) или биопсии легкого.

РУ относятся к патогномоничным для РА проявлениям. Независимо от локализации РУ имеют однотипную гистологическую картину: в центре — фокус фибриноидного некроза, окруженный зоной пролиферирующих фибробластов [25, 26]. Постепенно узелок подвергается гранулематозной трансформации с формированием наружного слоя из фиброзной соединительной ткани, содержащей лимфоциты и фибробласты. Гистологически в РУ выделяют три основные зоны: 1) внутренняя зона центрального некроза, содержащая фибриноидные отложения и некротический материал; 2) зона палисадообразно расположенных клеток; 3) внешняя, состоящая из соединительной ткани зона, которая окружает зону палисада содержит клеточную инфильтрацию. Нередко процессы, лежащие в основе формирования классических подкожных узелков, сочетаются с васкулитом.

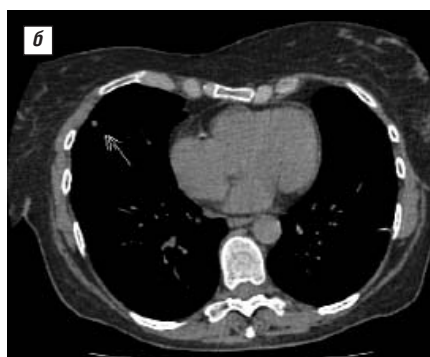
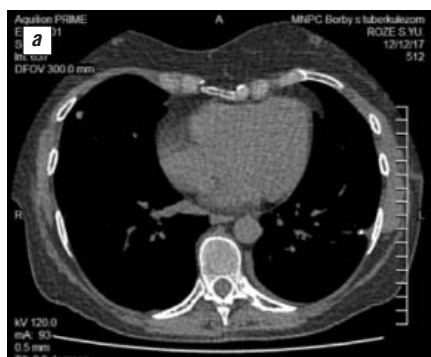


Рис. 4. КТ ОГК. а — от 12.03.2018: пострезекционный плевропневмофиброз слева. Справа очаг в средней доле без динамики по отношению к исследованию от 05.10.2017; б — от 22.08.2018: пострезекционный плевропневмофиброз слева. Справа очаг в средней доле без динамики по отношению к исследованию от 05.10.2017

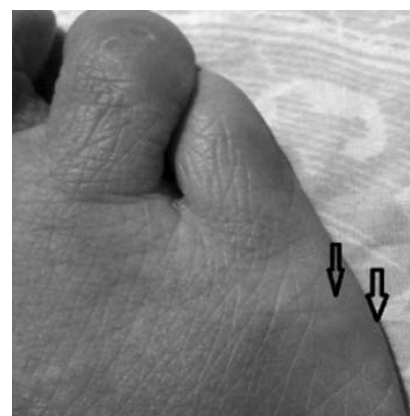


Рис. 5. РУ в области V плюснефалангового сустава (указаны стрелками).

Гистологическое и иммуногистохимическое содержание этих зон суммировано в табл. 2.

Иммунодепрессивная терапия, в том числе и терапия генно-инженерными биологическими препаратами, может оказывать влияние на развитие и распространение РУ не только легочной, но и любой другой локализации. Так, имеется сообщение о возможной связи приема лефлуномида с РУ в легких с последующим их редуцированием после его замены на гидроксихлорохин и такролимус [28]. Описана серия случаев ускоренного развития подкожных РУ при лечении тоцилизумабом [29]. Имеются публикации о связи легочной локализации РУ с лечением МТ [30], D-пеницилламином и солями золота, и единичных случаях связи с инфликсимабом [33]. P. Watson и соавт. [31] описали кавитированные полости в РУ, развившихся после 9 мес лечения этанерцептом. E. Toussiot и соавт. (866 соавторов) [32] между 2005 и 2008 гг. выделяют серию всего из 11 пациентов с легочными РУ, а также асептическими гранулемами в процессе лечения ингибиторами фактора некроза опухоли (у 6 — этанерцепт, у 3 — адалимумаб и у 2 — инфликсимаб).

В приведенном выше описании диагноз легочных РУ был верифицирован на основании гистологического исследования легочной ткани и отрицательных результатов специальных исследований. Клинических проявлений легочной патологии не было. Динамическое наблюдение в течение 3 мес не показало ухудшения или появления новых узлов.

Настоящий случай, в отличие от описываемых ранее, имеет следующие особенности: 1) РА у данной пациентки являлся компонентом перекрестного (overlap) синдрома РА и ССД; 2) рентгенологические признаки РУ были выявлены при целевом уровне воспалительной активности (низкая активность по DAS28); 3) применение МТ было кратковременным (только 6 введений) в дебюте заболевания в 2013 г., базисная терапия больной в течение ряда лет проводилась лефлуномидом (с 2014 г.) в сочетании с гидроксихлорохином и метилпреднизолоном; 4) одно из узловых образований в легких, расцененное ранее рентгенологами как связанный с ревматоидным артритом РУ, в последующем по данным рентгенографии и КТ легких рассматривалось как не характерное для РУ образование и потребовало хирургического вмешательства для проведения дифференциальной диагностики; 5) несмотря на сохранявшийся в течение длительного периода целевой уровень воспалительной активности РА по DAS28, морфологическая картина биопсийного материала легочных РУ отражала

Таблица 1 Причины образования множественных легочных узлов с распадом

Этиология	Примеры
Неоплазии	Бронхогенная карцинома, метастазы
Инфекции	Бактериальные (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas</i> и др.) Гранулематозные (эндемичные грибы, микобактерии, <i>Nocardia</i>) Паразитарные (<i>Paragonimus</i> , <i>Echinococcus</i> и др.)
Воспалительные заболевания	Гранулематоз с полиангиитом Гистиоцитоз Лангерганса РА Саркоидоз
Сосудистая патология	Тромбозомболия легочной артерии с инфарктами
Пневмоконииозы	Синдром Каплана, силикоз, бериллиоз
Другие	Амилоидоз
Лекарственные	Амиодарон, блеомицин, карбамазепин, инфликсимаб, МТ, лефлуномид (?)

напряженные иммуновоспалительные очаговые процессы с явлениями некроза, образованием полостей и выраженной клеточной инфильтрацией, что потребовало усиления базисной терапии.

Заключение

Высокая степень комплексности проблем в данном клиническом наблюдении подтверждает необходимость мультидисциплинарного подхода у таких больных. Это предполагает понимание типичных легочных проявлений РА, так же как и знание осложнений — типичных инфекционных, лекарственных и хирургических осложнений. В некоторых случаях необходим гистологический диагноз для принятия правильного решения и назначения эффективной терапии.

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.

Таблица 2 Гистологическое и иммуногистохимическое содержание зон РУ

Метод, источники	Зоны поражения			
	центральный некроз	палисадообразно расположенные клетки	внешняя зона	
			инфильтрированная соединительная ткань	мелкие сосуды с инфильтратами клеток
Гистология [25, 26]	Фибриноидные отложения + некротический материал	Палисадообразные мононуклеары (макрофаги, фибробласты)	Мононуклеары диффузные (макрофаги, фибробласты)	Периваскулярные инфильтраты лимфоцитарных мононуклеарных клеток
Иммуногистохимия [27]		Макрофаги CD68+ и CD16+; экспрессия ICAM-1; VCAM-1 (молекулы адгезии эпителия сосудов) отсутствуют	Все Т-лимфоциты CD4+ (CD8+отсутствуют), макрофаги CD68+ и CD16+; экспрессия ICAM-1; CD20+В очень мало	Малое и среднее число CD3+T, CD4+; vVFA и CD146 (маркеры эндогенных клеток); ICAM-1; avb3-маркер неоваскуляризации

ЛИТЕРАТУРА

1. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Extraarticular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(8):722-7. doi: 10.1136/ard.62.8.722
2. 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(9):897-90. doi: 10.1136/ard.62.9.897
3. Lake FPS. Rheumatoid arthritis and lung disease: from mechanisms to a practical approach. *Semin Resp Crit Care Med.* 2014;35:222-38. doi: 10.1055/s-0034-1371542
4. Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(3):340-6. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f798ed
5. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(1):62-7.
6. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):54-8. doi: 10.1002/art.10705
7. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, et al. Multiple extra-articular manifestations are associated with poor survival in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(11):1533-4. doi: 10.1136/ard.2006.052803
8. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, et al. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995–2007 versus 1985–94: a population-based study. *J Rheumatol.* 2011;38(6):983-9. doi: 10.3899/jrheum.101133
9. Насонов ЕЛ, Гордеев АВ, Галушко ЕА. Ревматические заболевания и коморбидность. Терапевтический архив. 2015;87(5):4-9 [Nasonov EL, Gordeev AV, Galushko EA. Rheumatic diseases and multimorbidity. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2015;87(5):4-9 (In Russ.)].
10. Gonzalez-Lopez L, Rocha-Munoz AD, Ponce-Guarneros M, et al. Anticyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and antimitigated citrullinated vimentin (anti-MCV)-relation with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res.* 2014;2014:536050. doi: 10.1155/2014/536050
11. Chandrashekar S, Shobha V, Dharmanand BG, et al. Reduced incidence of extra-articular manifestations of RA through effective disease control: Karnataka Rheumatoid Arthritis Comorbidity (KRAC) study. *Int J Rheum Dis.* 2016 Dec 10. doi: 10.1111/1756-185X.12957 [Epub ahead of print].
12. Ziemer M, Müller A-K, Hein G, et al. Incidence and classification of cutaneous manifestations in rheumatoid arthritis © 2016 Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).
13. Massey H, Darby M, Edey A. Thoracic complications of rheumatoid disease. *Clin Radiol.* 2013;68(3):293-301. doi: 10.1016/j.crad.2012.07.007
14. Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, et al. Thoracic manifestations of collagen vascular diseases. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc North Am Inc.* 2012;32:33-50. doi: 10.1148/rq.321105058
15. Ozkaya S, Bilgin S, Hamsici S, Findik S. The pulmonary radiologic findings of rheumatoid arthritis. *Respir Med CME.* 2011;4(4):187-92. doi: 10.1016/j.rmedc.2011.03.003
16. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131:770-7.
17. Franquet T. High-resolution CT of lung disease related to collagen vascular disease. *Radiol Clin North Am.* 2001;39(6):1171-87. doi: 10.1016/S0033-8389(05)70337-7
18. Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(8):1513-2.
19. Yunt ZX, Solomon JJ. Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015 May;41(2):225-36. doi: 10.1016/j.rdc.2014.12.004
20. King TE Jr, Kim EJ, Kinder BW. Connective tissue diseases. In: Schwarz MI, King TE Jr, eds. *Interstitial lung disease.* 5th ed. Shelton, Conn: People's Medical Publishing House USA; 2011. 689 p.
21. Schreiber J, Koschel D, Kekow J, et al. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Eur J Intern Med.* 2010;21:168-72. doi: 10.1016/j.ejim.2010.02.004
22. Галушко ЕА, Белецкий ДА, Александрова ЕН, Кашникова ЛН. Роль гепсидина в развитии анемии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;52(3):19-24 [Galushko EA, Belenky DA, Aleksandrova EN, Kashnikova LN. Role of hepcidin in the development of anemia in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(3):19-24 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-704
23. Мазуров ВИ, Богданов АН. Диагностика и лечение поражений легких у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2003;41(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;41(1):52-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-1136
24. Kim SH, Yoo WH. Recurrent pneumothorax associated with pulmonary nodules after leflunomide therapy in rheumatoid arthritis: A case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2011;31:919-22. doi: 10.1007/s00296-009-1240-9
25. Edwards JCW, Wilkinson LS, Pitsillides AA. Palisading cells of rheumatoid nodules: comparison with synovial intimal cells. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:801-5. doi: 10.1136/ard.52.11.801
26. Rosenberg EF. The pathology of rheumatoid arthritis In Arthritis and allied conditions. In: Hollander JL, editor. *A textbook of rheumatology.* Part 2. Boland EW, editor. The study of rheumatoid arthritis. Philadelphia; 1960. P. 179-94.
27. Baeten D, De Keyser F, Veys EM, et al. Tumour necrosis factor a independent disease mechanisms in rheumatoid arthritis: a histopathological study on the effect of infliximab on rheumatoid nodules. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:489-93. doi: 10.1136/ard.2003.012302
28. Douglas KM, Ladoyanni E, Treharne GJ, et al. Cutaneous abnormalities in rheumatoid arthritis compared with noninflammatory rheumatic conditions. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1341-5. doi: 10.1136/ard.2005.048934
29. Talotta R, Atzeni F, Batticciotto A, et al. Accelerated subcutaneous nodulosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: a case series. *J Med Case Rep.* 2018;12:154. doi: 10.1186/s13256-018-1687-y
30. Sayah A, English JC, 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(2):191-209. doi: 10.1016/j.jaad.2004.07.023
31. Watson P, Simler N, Screation N, Lillicrap M. Management of accelerated pulmonary nodulosis following etanercept therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:928-9. doi: 10.1093/rheumatology/ken102
32. Toussiot E, Berthelot JM, Pertuiset E, et al. Pulmonary nodulosis and aseptic granulomatous lung disease occurring in patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor-alpha-blocking agent: A case series. *J Rheumatol.* 2009;36:2421-7. doi: 10.3899/jrheum.090030