

Ю.В. Муравьев

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ВЫЗВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕМ БАЗИСНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев murawyu@mail.ruContact: Yuri Vladimirovich Muravyev murawyu@mail.ru

Поражение легких, и в частности пневмонии, — одна из основных причин смертности больных ревматоидным артритом (РА) [1]. Этиологическими факторами считаются: инфекция (бактериальная, вирусная и грибковая), сам РА и неблагоприятные эффекты лекарственных препаратов. Ранее уже сообщалось о предполагаемом неблагоприятном влиянии на легкие таких базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), как парентеральные формы препаратов золота [2], пенициллина [3], сульфасалазин [4, 5].

С 1983 г. начали появляться сообщения о развитии пневмонитов при применении небольших доз метотрексата (МТ) [6, 7], являющегося в настоящее время одним из наиболее широко применяемых БПВП при РА. Неблагоприятные легочные реакции регистрировались у 2–7% больных РА, получавших МТ <20 мг/нед; в большинстве случаев это были гиперчувствительные пневмониты [8]. В дальнейшем было показано, что факторами риска индуцированной МТ патологии легких у больных РА являются: пожилой возраст, диабет, ревматоидные плевро-легочные изменения, предшествовавший прием БПВП, гипоальбуминемия [9]. Специально проведенное исследование позволило сделать заключение, что предшествовавшие изменения на рентгеновских снимках в виде интерстициальных инфильтратов predisполагают к развитию метотрексатного пневмонита (МТ-пневмонита) [10]. Еще в одном исследовании было показано, что пожилой возраст, предшествовавшие интерстициальные изменения в легких и неблагоприятные реакции на БПВП могут быть связаны с МТ-пневмонитами, подтверждая необходимость тщательного контроля при назначении МТ таким больным [11]. Текущие отечественные рекомендации также советуют делать рентгенографию грудной клетки до назначения препарата больному [12, 13]. J.A. Engelbrecht и соавт. [14] своим сообщением о развитии МТ-пневмонита у 55-летнего больного (курильщика с 35-летним стажем), получавшего препарат в дозе 10 мг/нед (кумулятивная доза — 145 мг), что вызвало практически полную ремиссию РА, показали, что основой этого феномена является реакция гиперчувствительности. При этом они обратили внимание на возможность диагностики относительно ранней стадии такой нежелательной реакции со стороны легких, т. е. в течение первых 3–4 нед, когда больной уже отмечает появление неспецифических симптомов со стороны верхних дыхательных путей. Позже появилось сообщение о возникновении пневмонита у больной РА на фоне небольших недельной (7,5 мг) и кумулятивной (137,5 мг) доз МТ; после отмены препарата произошло быстрое спонтанное исчезновение его симптомов [15]. Причиной отмены МТ послужило повышение уровня аспарагиновой трансаминазы до 68 ед/л (нормальные показатели — 10–45 ед/л), и только спустя 7 дней после этого больная пожаловалась на то, что ее в течение месяца беспокоили

кашель, одышка при движении и боли в правой половине грудной клетки. На рентгенограмме органов грудной клетки имелись признаки эмфиземы и двусторонние интерстициальные изменения. В связи с предполагаемым бронхитом больной был назначен ампициллин. Однако спустя еще 5 дней она была госпитализирована из-за нарастающей одышки. На повторной рентгенограмме грудной клетки появились диффузные интерстициальные изменения и инфильтраты в нижней доле правого легкого и верхней доле левого легкого. Из-за отсутствия эффекта антибиотика отменили. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) обнаружены умеренные рестриктивные изменения. Учитывая постепенное улучшение самочувствия, глюкокортикоиды (ГК) больной не назначили, а спустя 1 мес на рентгенограммах исчезли инфильтраты и ФВД нормализовалась.

Учитывая серьезность патологии (летальные исходы отмечены в 17% случаев), G. Searles и J.R. McKendry предложили специальные критерии для диагностики МТ-пневмонитов [16]:

- 1) остро возникшая одышка;
- 2) лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$;
- 3) тахипноэ >28 в 1 мин и непродуктивный кашель;
- 4) рентгенологические признаки легочной интерстициальной и альвеолярной инфильтрации;
- 5) лейкоцитоз $<15 \cdot 10^9/\text{л}$ (с эозинофилией или без нее);
- 6) отрицательные посевы крови и мокроты на флору;
- 7) нарушение функции легких характеризуется рестриктивным типом с уменьшением диффузионной способности;
- 8) PO_2 при комнатной температуре <55 мм рт. ст.;
- 9) при морфологическом исследовании биоптатов — изменения, характерные для бронхиолита или интерстициального пневмонита с гигантскими клетками и без признаков микрофлоры. Обязательный критерий — отрицательные посевы крови и мокроты на патологическую флору.

Для определенного МТ-пневмонита необходимо наличие 6 из 9 критериев, для вероятного — 5 из 9 и для возможного — 4 из 9.

B.C.W. Carson и соавт. [17] считают, что при возникновении легочных симптомов у больных РА, получающих МТ, особое внимание следует обращать на:

- 1) клинические симптомы, соответствующие реакции гиперчувствительности;
- 2) исчезновение инфильтративных изменений на рентгенограммах легких после отмены МТ;
- 3) исключение инфекции и других легочных заболеваний;
- 4) патологию, которая может быть обусловлена влиянием лекарственных препаратов (гиперчувствительный пневмонит или токсические реакции на лекарства).

Всем больным, у которых были обнаружены 3 или 4 вышеперечисленных критерия, выставлялся диагноз — «вероятное», имеющим 2 критерия — «возможное» вызванное МТ заболевание легких. Если у больного отмечался только один критерий, то заболевание легких у него не связывали с терапией МТ. Однако авторам не удалось определить клинические или лабораторные показатели, наличие которых позволило бы прогнозировать вероятность возникновения заболеваний легких в период лечения МТ. Имеется точка зрения, что МТ-обусловленное поражение легких может протекать в виде: 1) диффузного интерстициального фиброза, обусловленного длительной терапией; 2) острого пневмонита [18]. Нельзя исключить, что у некоторых больных РА имеется генетическая предрасположенность к вызываемой МТ патологии легких. Это подтверждается и сенсационным сообщением о развитии опасного для жизни острого пневмонита у больной РА после общей дозы МТ, равной всего 12,5 мг [19]. Интересно, что у той больной был обнаружен антиген гистосовместимости HLA-DRw3, который связывают с повышенным риском неблагоприятного действия БПВП [20]. Кроме того, следует помнить, что клиренс МТ осуществляется в основном за счет почечной экскреции [18], поэтому развитие неблагоприятных реакций зависит от функционального состояния почек. В настоящее время обсуждается важная роль модуляции экспрессии цитокинов в патологии легких, вызываемой МТ [21]. Анализ вышеперечисленных работ показал, что МТ-пневмонит обычно развивается у половины больных в среднем через 32 нед (7,4 мес) и только у 11% больных — в течение первых 10 нед. Эти данные позволяют сделать заключение о том, что этот неблагоприятный эффект МТ не связан с его кумулятивной дозой. У больных МТ-пневмонитом наблюдались схожие признаки: у большинства сухой кашель и одышка, примерно у 2/3 — субфебрильная и фебрильная температура. Неспецифическая природа этих респираторных симптомов создает диагностические трудности. Рентгенография грудной клетки в определенной степени позволяет уточнить диагноз, поскольку при МТ-пневмоните у большинства больных отмечаются диффузные интерстициальные изменения, что не характерно для бактериальной пневмонии. Однако интерстициальные изменения бывают и при пневмоцистных пневмониях, которые также встречаются у больных, получающих МТ, и могут также наблюдаться как при вирусных, так и при атипичных пневмониях [22—24].

У некоторых больных отмечается вовлечение плевры в результате неблагоприятного влияния МТ. Достаточно трудно отличить МТ-пневмонит от ревматоидного легкого (РЛ). К сожалению, мало работ посвящено описанию клинического течения РЛ, диагноз которого у большинства больных основывался на обнаружении одышки и признаков нарушения ФВД независимо от наличия интерстициальных изменений на рентгенограммах [25]. Предлагаются еще одни критерии, позволяющие отличить МТ-пневмонит от РЛ [26]:

- 1) применение МТ не менее 4 нед до развития симптомов поражения легких (обязательный критерий);
- 2) исключение других легочных заболеваний (в том числе инфекционной природы);
- 3) вновь возникшие или изменившиеся инфильтраты на повторных рентгенограммах грудной клетки;
- 4) клиническое течение, характерное для реакций гиперчувствительности;
- 5) морфологическая картина легких, характерная для патологии, вызываемой лекарственными препаратами.

МТ-пневмонит устанавливается при наличии 4 из 5 критериев.

Позже была предложена модификация этих критериев, с делением их на большие и малые.

Большие критерии:

1. Гиперчувствительный пневмонит при гистологической оценке (без признаков патогенных микроорганизмов).
2. Рентгенологические признаки интерстициальных или альвеолярных инфильтратов.
3. Отрицательные посевы крови и мокроты на патологическую флору.

Малые критерии:

1. Одышка длительностью менее 8 нед.
2. Непродуктивный кашель.
3. Насыщенность кислородом $\leq 90\%$ ко времени начальной оценки.
4. Диффузионная способность для СО $\leq 70\%$ от предполагаемых возрастных нормативов.
5. Лейкоцитоз $\leq 15 \cdot 10^9/\text{л}$.

Определенным диагнозом считается при наличии большого критерия 1, или критериев 2 и 3, и трех из пяти малых.

Вероятный диагноз ставился при наличии больших критериев 2 и 3 и двух малых.

Для ранней диагностики МТ-пневмонита в качестве вспомогательного метода предлагается оценивать клеточный профиль промывных вод, полученных при бронхоальвеолярном лаваже. Установлено значительное повышение как СД+ клеток до 72—84% от общего числа лимфоцитов, так и отношения СД4/СД8 [27]. Это объясняется тем, что МТ-пневмонит обусловлен лимфоцитарным альвеолитом.

Распознавание нередко подострого течения МТ-пневмонита на ранней стадии позволяет отменить препарат до возникновения серьезных изменений в легких. Опыт повторного применения МТ после исчезновения вызванных им изменений со стороны легких хотя и небольшой, но убедительно показывает значительное нарастание частоты возникновения повторных пневмонитов (до 50% случаев). Поэтому возобновление терапии МТ у таких больных должно быть строго ограничено. Основываясь на опыте авторов, наблюдавших больных с МТ-пневмонитами, можно рекомендовать всем больным, которым планируется назначение МТ, делать рентгенограмму органов грудной клетки и сохранять ее как исходный показатель состояния легких для последующих сравнений. Ко времени начала лечения МТ больной должен четко знать, что ему следует обратиться к врачу в случае появления первых признаков легочных симптомов, включая кашель даже в течение нескольких дней или «надоедливый» кашель независимо от его длительности, одышку или лихорадку. Врачам следует информировать больных о возможностях ранней диагностики неблагоприятного влияния МТ на легкие. Это означает, что даже при отсутствии симптомов ринита и фарингита больные с кашлем и одышкой должны прекратить прием препарата и обязательно обратиться к врачу для оценки своего состояния. При обнаружении тахипноэ необходимо назначить рентгенографию органов грудной клетки. Если при этом выявляются интерстициальные или плевральные изменения, которых не было на исходной рентгенограмме, следует отменить МТ и продолжить тщательное наблюдение больного. При наличии мокроты необходимо сделать посевы на патологическую флору, в том числе и на грибковую. МТ следует отменить при продуктивном кашле, даже в случае отрицательных результатов

посевов мокроты на патологическую флору. Терапия МТ может быть возобновлена после исчезновения легочных симптомов, если клиническое течение заболевания соответствует вирусной инфекции и больные будут инструктированы о необходимости обращения к врачу при появлении даже незначительных кашля и одышки. У всех больных РА при возникновении легочных симптомов в период терапии МТ следует в первую очередь думать о возможности неблагоприятного влияния этого препарата. Больных следует тщательно расспрашивать о легочных симптомах при каждом визите, особенно первые 2 года применения МТ, когда эта неблагоприятная реакция развивается чаще. Регулярный клинический контроль позволит своевременно отменить МТ и таким образом предотвратить фатальную эволюцию вызванных им изменений в легких. Хотя проспективных и контролируемых исследований по эффективности ГК при МТ-пневмонитах нет, но их назначение быстро приводит к исчезновению легочных симптомов. Недавно опубликованные данные о наблюдении в течение 3,5 года 16 788 больных не обнаружили серьезных инфекций, в частности пневмоний, связанных с лечением МТ [28]. Таким образом, возникновение обусловленной применением МТ патологии легких у больных РА, как правило, непредсказуемо; ранние симптомы в виде кашля, одышки и лихорадки часто пропускаются как врачом, так и больным; развившийся пневмонит может быть фатальным, несмотря на применение ГК. Учитывая возрастающую частоту МТ-пневмонитов, что, по-видимому, связано как с широким применением препарата, так и с недостаточным знанием этого серьезного неблагоприятного действия, необходимо тщательное наблюдение больных, которым назначается МТ.

При этом не следует забывать, что известным фактором риска развития пневмоний являются ГК, причем частота возникновения пневмоний при РА нарастает с увеличением дозы препарата [28]. Однако при РА проведено крайне мало исследований, оценивающих такую взаимосвязь, хотя в настоящее время ГК широко назначаются больным РА. До сих пор вообще не проводилось контролируемых исследований, посвященных развитию пневмоний у больных РА. Как известно, пневмония — острое заболевание, сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы [29]. Обязательный субстрат пневмонии — паренхиматозный компонент, рентгенологически определяемый как инфильтрат. Поэтому диагноз пневмонии является определенным при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и ≥ 2 из следующих клинических признаков:

- острой лихорадки в начале заболевания (температура тела $>38,0^{\circ}\text{C}$),
- кашля с мокротой,
- физических признаков (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, «бронхиальное» дыхание, укорочение перкуторного звука),
- лейкоцитоза $>10 \cdot 10^9/\text{л}$ или палочкоядерного сдвига ($>10\%$).

Неопределенным/неточным оказывается диагноз пневмонии при отсутствии рентгенологического подтвер-

ждения очаговой инфильтрации в легких; маловероятным — при отсутствии соответствующих локальных физических признаков.

Альтернативой МТ у ряда больных является лефлуномид, разрешенный для лечения РА в США с 1998 г. и в странах Европейского союза на год позже [30]. Препарат быстро получил распространение, и ревматологи часто предпочитают его МТ у больных РА с установленным заболеванием легких. Однако после того как лефлуномид начали применять в Японии, появились сообщения о быстром развитии связанных с ним интерстициальных заболеваний легких [31]. В дальнейшем эта патология, сопровождающаяся высокой смертностью, была детально описана у 16 больных РА [32]. Сообщения о развитии острого пневмонита, индуцированного лефлуномидом, продолжают появляться [33]. Отмечавшееся явное повышение риска развития острой пневмонии у леченных лефлуномидом больных Северной Америки исчезло после того, как препарат перестали назначать больным с предшествующим интерстициальным заболеванием легких или применявшим МТ [34]. В Японии проведено проспективное исследование >5000 больных РА в течение 24 нед; заболевания легких обнаружены у 1,2% больных. Факторами риска были: предшествовавшая интерстициальная пневмония (относительный риск, $\text{OR}=8$); курение ($\text{OR}=3,1$); низкий индекс массы тела (<40 кг; $\text{OR}=2,9$); нагрузочная доза — 3,0 [35]. В целом смертность отмечена у 19% больных и не зависела от исходной генетической предрасположенности.

Учитывая трудности диагностики обусловленного лефлуномидом пневмонита, авторы предлагают использовать адаптированные критерии Searles и McKendry, применявшиеся для диагностики МТ-пневмонита [16]. У всех больных с нагрузкой лефлуномидом и у большинства с предшествовавшей интерстициальной пневмонией пневмонит развивался в течение первых 12 нед лечения. В целом ежегодно индуцированные лефлуномидом пневмониты выявлялись на Дальнем Востоке у 0,5—1,2% больных [35], в то время как на Западе этот показатель не превышал 0,1% [36]. Пневмониты, индуцированные лефлуномидом, очень редко наблюдаются в клинических испытаниях, в отличие от клинической практики. Австралийские авторы, изучив добровольные сообщения о подозреваемых респираторных реакциях, индуцированных лефлуномидом, идентифицировали 14 сообщений о пневмонитах, наблюдавшихся у больных, которые получали лефлуномид. Анализ проводился с использованием критериев Searles и McKendry. Два случая соответствовали критериям определенного или вероятного гиперчувствительного пневмонита. Оставшиеся больные имели рентгенологические признаки легочных инфильтратов, клиническую картину острого респираторного заболевания и отсутствие данных, свидетельствующих об инфекции. В 2 случаях больные получали только лефлуномид, и состояние у одного улучшилось после отмены. В остальных 12 случаях больные получали лефлуномид в комбинации с МТ. У 9 из 12 больных пневмонит наблюдался после того, как лефлуномид был добавлен к МТ, обычно через 12—20 нед. Один из 2 больных, который умер, прежде уже имел МТ-пневмонит. Авторы делают заключение о том, что лефлуномид может быть причиной пневмонита как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ. Быстрое распознавание важно для того, чтобы избежать угрожающего жизни состояния [36]. В Японии возможно влияние других факторов на более высокую частоту

пневмоний. Например, МТ назначают только в случаях неэффективности одного из БПВП и в максимальной дозе 8 мг/нед. Что касается лефлуномида, то он применялся в тех же дозах, как и в Европе, которые являются высокими для Японии. По-видимому, определенное значение имеет генетический профиль японских и корейских больных [37]. Согласно недавним исследованиям, больным с МТ-пневмонитом в анамнезе назначение лефлуномида абсолютно противопоказано [38]. Кроме того, установлено, что у больных, ранее болевших интерстициальной пневмонией, назначение лефлуномида в 8 раз увеличивает риск развития пневмонита, что сопоставимо с 10-кратным увеличением риска возникновения МТ-пневмонита у больных с предшествовавшей интерстициальной пневмонией.

В 2002 г. впервые опубликовано сообщение о повреждении легких этанерцептом, одним из первых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), разрешенных для лечения РА [39]. Больная серопозитивным РА в течение 5 лет субоптимально контролировала суставные проявления, применяя серию НПВП, плаквенил, МТ в комбинации с преднизолоном. После перехода на этанерцепт (подкожно 2 раза в неделю) суставные проявления значительно улучшились в течение нескольких недель. Спустя 2 мес развились прогрессирующие утомляемость и недомогание, кашель и одышка при физической нагрузке, но артралгии не возобновились. В нижней трети легких выслушивались мелкопузырчатые хрипы. Отмечалось распространенное незудящее шелушение кожи подошвенной поверхности обеих стоп и в области шрамов верхних конечностей. На рентгенограммах грудной клетки наблюдались диффузные ретикулонодулярные инфильтраты. При компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения обнаружены изменения в виде «матового стекла», с утолщением перегородок, распространенные в средних и нижних отделах легких. Функциональная способность легких была незначительно снижена. Признаков сердечной недостаточности не наблюдалось. Отмечались транзиторное повышение уровня креатинина и микрогематурия. В биоптате легкого, полученном трансбронхиально, обнаружены неказеозные гранулемы как в перибронхиальной, так и в альвеолярной ткани. Участки воспаления в поляризованном свете имели зеленое окрашивание. Бациллы, элементы грибов и паразитарные микроорганизмы не обнаружены. После отмены этанерцепта состояние больной стабилизировалось, но яркое клиническое улучшение произошло после назначения преднизолона. Изменения на рентгенограммах легких исчезли спустя 12 мес. Краеугольным камнем лечения повреждений легких, обусловленных лекарственными препаратами, является их отмена. Не совсем понятны показания для назначения преднизолона, однако в описанном случае произошло быстрое улучшение после его назначения. В то же время возникает вопрос относительно недооценки случаев лекарственного повреждения легких, поскольку на практике этанерцепт комбинируется с другими препаратами, в частности с преднизолоном и МТ. В любом случае, если у больного возникают респираторные симптомы и интерстициальные инфильтраты в период применения этанерцепта, следует исключить его повреждающее влияние на легкие.

Более 20 случаев быстрого развития интерстициального заболевания легких описано у больных РА на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α), обычно после 2–3-й инфузии [40]. Роль ФНО α и интерлейкина (ИЛ) 1 из альвеолярных макрофагов у больных РА бы-

ла объяснена задолго до появления ГИБП [41]. Оказалось, что в бронхоальвеолярной жидкости больных РА спонтанное образование ФНО α значительно повышено по сравнению с контролем, независимо от наличия патологии легких, но у больных с интерстициальным заболеванием легких заметно нарастало отношение локальных иммунных комплексов и альбумина по сравнению с больными без заболевания легких. Кроме того, альвеолярные макрофаги больных РА, не леченых или получавших только стероидные противовоспалительные препараты (НПВП), продуцировали сходные количества ФНО α , в то время как на фоне лечения ГК, сульфасалазином, ауротиомалатом и МТ продукция ФНО α значительно снижалась. Таким образом, ФНО α оказался дополнительным компонентом субклинического альвеолита при РА, но его роль в повреждении легких на тот период времени оставалась неуточненной. Установлено также, что взаимодействие ФНО α , ИЛ 1 и интерферона подавляет пролиферацию фибробластов [42]. В то же время подавление ФНО α может нарушить это взаимодействие, приводя к повышению проинфламаторного действия ИЛ 1 или интерферона γ [39]. Альвеолярные макрофаги у больных РА и интерстициальным заболеванием легких гиперактивны, что, возможно, повышает их чувствительность к последующему воспалительному процессу в легких [43].

Недавно установленное повышение числа CD4+ клеток в биоптатах легких при интерстициальной пневмонии у больных РА указывает на их важную роль в развитии легочной патологии при РА [44]. Специально проведенное исследование клеточного состава бронхоальвеолярной жидкости у больных РА [45] позволило авторам сделать заключение, что не только CD4+, но и CD20+ нейтрофилы и CD8+ лимфоциты также играют важную роль в развитии заболевания легких при РА. Подтверждается это сообщениями о вызываемой ритуксимабом патологии легких, в частности пневмонита [46]. Описан случай острого фиброза легких, индуцированного ритуксимабом [47]. У больного РА после обнаружения неходжкинской лимфомы проведены 12 еженедельных инфузий ритуксимаба в дозе 375 мг/м² и через 3 нед развились непродуктивный кашель и прогрессирующая одышка. На рентгенограммах обнаружены диффузные инфильтраты. В посевах крови, мокроты, бронхоальвеолярной жидкости патологической флоры не обнаружено. В биоптате легкого — интерстициальный фиброз и выраженный артериальный тромбоз. Несмотря на проводимое лечение больной скончался. Сообщается об остром респираторном дистресс-синдроме после 3-й инфузии ритуксимаба, который проявлялся фебрильной лихорадкой, тахипноэ, прогрессирующей гипоксемией, массивным двусторонним экссудативным плевритом, внезапно возникшими через 3 ч после последней инфузии, хотя после первых двух инфузий были только легкие неблагоприятные реакции. Успешно проведено лечение высокими дозами метилпреднизолона [48].

Случаи интерстициальной пневмонии, связанной с ритуксимабом, встречаются редко, но, учитывая тяжесть этой неблагоприятной реакции, любые респираторные симптомы в период лечения следует тщательно контролировать [49]. К 2007 г. были описаны 16 случаев интерстициального заболевания легких, индуцированного ритуксимабом [50]. У большинства (75%) больных была неходжкинская лимфома, средний возраст составил 65 лет, среднее число циклов ритуксимаба — 4. Наиболее частые симптомы включали: одышку (81%), лихорадку (72%), кашель (36%), диффузные

интерстициальные изменения на КТ грудной клетки, нарушение функции легких (рестриктивные изменения и снижение диффузионной способности). Все больные получали ГК, и 6 полностью выздоровели. Частота возникновения индуцированной ритуксимабом интерстициальной пневмонии неизвестна, но, видимо, она невелика, учитывая большое число больных, получавших ритуксимаб. Ограниченное число подобных случаев обусловлено: систематическими ошибками в связи с плохим прогнозом; невозможностью поставить диагноз, поскольку симптомы приписываются инфекции или основному заболеванию; отменой ритуксимаба согласно плану лечения, что предупреждает или способствует разрешению интерстициального заболевания легких; широкое применение ГК в случае подозрения на реактивное заболевание верхних дыхательных путей, что у ряда больных приводит к излечению. Ранее было показано, что у больных после введения ритуксимаба происходила быстрая активация комплемента (С3а заметно снижался через 1 ч после инфузии) и нарастал уровень ФНО α (на 250% через 1 ч), сохраняясь повышенным через 8 ч [51]. Оказалось, что уровень сывороточного ФНО α повышался только у больных с интерстициальным заболеванием легких, индуцированным ритуксимабом [52]. Поэтому предполагается, что ФНО α — основной компонент в патогенезе интерстициального заболевания легких в связи с его проинфламаторными эффектами [53]. Это дает основания обсуждать возможность применения ингибиторов ФНО α в тех случаях, когда состояние ухудшается несмотря на применение ГК. При этом не следует забывать о случаях развития альвеолита, связанного с лечением инфликсимабом [61]. Число сообщений о поражении легких на фоне применения ингибиторов ФНО α продолжает увеличиваться, иллюстрацией является пневмонит, индуцированный адалимумабом (полностью человеческими моноклональными антителами к ФНО α), поэтому ревматологи должны знать об этом [62].

Применение ритуксимаба может быть связано с замедленной легочной неблагоприятной реакцией — интерстициальным пневмонитом и диффузным альвеолярным кровотечением [54]. Такие неблагоприятные реакции со стороны легких, как кашель, бронхоспазм, одышка, распространены (до 38%), другие состояния — криптогенная

пневмония, интерстициальный пневмонит и диффузное альвеолярное кровотечение — встречаются редко [55]. Имеются данные о связанных с ритуксимабом гиперчувствительных пневмонитах [56]. Недавно описана больная с нефротическим синдромом, резистентным к ГК. Через 3 дня после инфузии ритуксимаба состояние ее резко ухудшилось и развился респираторный дистресс с летальным исходом спустя 5 нед. В биоптате легкого выявлен выраженный фиброз, при этом альвеолярный эпителий не определялся [57]. В настоящее время идентифицированы 45 случаев заболевания легких, обусловленных применением ритуксимаба, которые в зависимости от времени возникновения делятся на 3 группы [58]:

- острая и подострая гипоксемическая пневмония спустя 2 нед после последней инфузии (часто на 4-м цикле);
- острый респираторный дистресс через несколько часов после инфузии, обычно после первой;
- крупноочаговая пневмония спустя некоторое время после окончания инфузий.

Недавно описаны 2 случая тяжелого бронхоспазма, обусловленного применением ритуксимаба, правда, у больных с синдромом Черджа—Стросс, что, по мнению авторов, может быть обусловлено либо реакцией гиперчувствительности, либо повышением уровня плазменных цитокинов [59]. Появилось сообщение о 2 случаях тяжелой пневмонии у больных РА, развившихся в период лечения новым ГИБП — антителами к рецепторам ИЛ 6 (тоцилизумабом) [60].

Многообразие неблагоприятных респираторных реакций не только позволяет говорить о разных патогенетических механизмах их возникновения, но и подтверждает необходимость регулярного как клинического, так и рентгенологического контроля. В настоящее время уже не вызывает сомнений, что при возникновении легочных проблем у больного РА необходимо в первую очередь исключить инфекцию и неблагоприятное действие лекарственных препаратов [63].

Таким образом, при РА поражение легких может быть обусловлено самим заболеванием, инфекцией и современными базисными противовоспалительными препаратами. Необходимы проспективные исследования, чтобы уточнить значение каждой из этих составляющих.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wolfe F, Mitchell D.M., Sibley J.T. et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1994;37:481—94.
2. Tomioka H., King T.E. Gold-induced pulmonary disease: clinical features, outcome, and differentiation from rheumatoid lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1011—20.
3. Kay A. European League Against Rheumatism study of adverse reactions to D-penicillamine. *Br J Rheumatol* 1986;25:193—8.
4. Ulubas B., Sahin G., Ozer C. et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with sulfasalazine in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2004;23:249—51.
5. Hamadeh M.A., Atkinson J., Smith L.J. Sulfasalazine-induced pulmonary disease. *Chest* 1992;101:1033—7.
6. Cannon G.W., Ward J.R., Clegg D.O. et al. Acute lung disease associated with low-dose pulse methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1983;26:1269—74.
7. Engelbrecht J.A., Calhoun S.L., Scherrer J.J. Methotrexate pneumonitis after low-dose therapy for rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1983;26:1275—8.
8. Barrera P., Laan R.F., van Riel P.L. et al. Methotrexate related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:434—9.
9. Alarcon G.S., Kremer J.M., Macaluso M. et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case—control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:356—64.
10. Golden M.R., Katz R.S., Balk R.A., Golden H.E. The relationship of preexisting lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1043—7.
11. Ohosone Y., Okano Y., Kameda H. et al. Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis and methotrexate induced pneumonitis. *J Rheumatol* 1997;24:2299—303.
12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XI. М.: Эхо, 2010;944 с.
13. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л.Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;752 с.
14. Engelbrecht J.A., Calhoun S.L., Scherrer J.J. et al. Methotrexate pneumonitis after low-dose therapy for rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1983;26:1275—9.
15. Louie S., Lilington G.A. Low dose

- methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Thorax* 1986;41:703—4.
16. Searles G., McKendry J.R. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and review of the literature. *J Rheumatol* 1987;14:1164—70.
17. Carson B.C.W., Cannon G.W., Egger M.J. et al. Pulmonary disease during the treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate. *Semin Arthr Rheum* 1987;16:188—95.
18. Roenigk H.H., Auerbach R., Maibach H.I., Weinstein G.D. Methotrexate guidelines — revised. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:145—55.
19. Ridley M.G., Wolfe C.S., Mathews J.A. Life threatening acute pneumonitis during low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 1988;47:784—8.
20. Panay G.S., Wooley P., Batcheler J.R. Genetic basis of rheumatoid disease: HLA antigens, disease manifestations and toxic reactions to drugs. *Br Med J* 1978;2:1326—8.
21. Kim Y.J., Song M., Ryu J.C. Inflammation in methotrexate-induced pulmonary toxicity occurs via the p38 MAPK pathway. *Toxicology* 2009;256:183—90.
22. Stenger A.A., Houtman P.M., Bruyn G.A. et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994;23:51—3.
23. Ohosone Y., Okano Y., Kameda H. et al. Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis and methotrexate induced pneumonitis. *J Rheumatol* 1997;24:2299—303.
24. Wollner A., Mohle-Boetani J., Lambert R.E. *Pneumocystis carinii* pneumonia complicating low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Thorax* 1991;46:205—7.
25. Frank S.T., Weg J.G., Harkleorad L.E., Fitch R.F. Pulmonary dysfunction in rheumatoid disease. *Chest* 1973;63:27—33.
26. Kremer J.M., Alarcon G.S., Weinblatt M.E. et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1997;40:1829—37.
27. Schnabel A., Richter C., Bauerfeind S., Gross W.L. Bronchoalveolar lavage cell profile in methotrexate induced pneumonitis. *Thorax* 1997;52:377—9.
28. Wolfe F., Caplan L., Michaeud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia. *Arthr Rheum* 2006;54:628—34.
29. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2006;76 с.
30. Kalden J.R., Schattenkirchner M., Sorensen H. et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five year follow up study. *Arthr Rheum* 2003;48:1513—20.
31. Ito S., Sumida T. Interstitial lung disease associated with leflunomide. *Intern Med* 2004;43:1103—4.
32. McCurry J. Japan deaths spark concerns over arthritis drug. *Lancet* 2004;363:461.
33. Takeishi M., Akiyama Y., Akiba H. et al. Leflunomide induced acute interstitial pneumonia. *J Rheumatol* 2005;32:1160—3.
34. Suissa S., Hudson M., Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:1435—9.
35. Sawada T., Inokuma S., Sato T. et al. Leflunomide induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:1069—72.
36. Savage R.L., Highton J., Boyd I.W., Chapman P. Pneumonitis associated with leflunomide: a profile of New Zealand and Australian reports. *Intern Med J* 2006;36:162—9.
37. Kelly C. Leflunomide and the lung. *Rheumatology* 2009;48:1017—8.
38. Chikura B., Lane S., Dawson J. Clinical expression of leflunomide induced pneumonitis. *Rheumatology* 2009;48:1065—8.
39. Peno-Green L., Lluberas G., Kingsley T. et al. Lung injury linked to etanercept therapy. *Chest* 2002;122:1858—60.
40. Roos J.C., Chilvers E.R., Ostor A.J. Interstitial pneumonitis and anti-tumor necrosis factor- α therapy. *J Rheumatol* 2007;34:238—9.
41. Gosset P., Perez T., Lassalle P. et al. Increased TNF- α secretion by alveolar macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:593—7.
42. Elias J.A. Tumor necrosis factor interacts with interleukin 1 and interferons to inhibit fibroblast proliferation via fibroblast prostaglandin dependent and independent mechanisms. *Am Rev Respir Dis* 1988;13:652—8.
43. Ancochea J., Giron R.M., Lopez-Botet M. Production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 by alveolar macrophages from patients with rheumatoid arthritis and interstitial pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 1997;33:335—40.
44. Turesson C., Matteson E.L., Colby T.V. Increased CD4+ T cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonitis compared with idiopathic interstitial pneumonitis. *Arthr Rheum* 2005;52:73—9.
45. Nagasawa Y., Takada T., Shimizu T. et al. Inflammatory cell in lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2009;48:1209—17.
46. Burton C., Kaczmarek R., Jan-Mohamed R. Interstitial pneumonitis related to rituximab therapy. *N Engl J Med* 2003;348:2690—1.
47. Leon R.J., Gonsalvo A., Salas R., Hidalgo N.C. Rituximab-induced acute pulmonary fibrosis. *Mayo Clin Proc* 2004;79:949—53.
48. Saito B., Nakamaki T., Adachi D. et al. Acute respiratory distress syndrome during the third infusion of rituximab in a patient with follicular lymphoma. *Int J Hematol* 2004;80:164—7.
49. Jullien V., Perrin C., Peyrade F. et al. Alveolar hypoxemic interstitial pneumonia related to rituximab therapy. *Rev Mal Respir* 2004;21:407—10.
50. Wagner S.A., Mehta A.C., Laber D.A. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol* 2007;82:916—9.
51. Bienvenu J., Chvetzoff R., Salles G. et al. Tumor necrosis factor release is a major biological event associated with rituximab therapy. *Hematol J* 2001;2:378—84.
52. Hiraga J., Kondoh Y., Taniguchi H. et al. A case of interstitial pneumonia induced by rituximab therapy. *Int J Hematol* 2005;81:169—70.
53. Alho H.S., Maasitta P.K., Harjula A.L. et al. Tumor necrosis factor- α in a porcine bronchial model of obliterative bronchiolitis. *Transplantation* 2003;76:516—23.
54. Heresi G.A., Farver C.F., Stoller J.K. Interstitial pneumonitis and alveolar hemorrhage complicating use of rituximab: case report and review of the literature. *Respiration* 2008;76:449—53.
55. Genentech: Rituxan: highlights of prescribing information, revised January 2008. <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/rituxan-prescribing.pdf>
56. Tonelli A.R., Lottenberg R., Allan R.W., Sriram P.S. Rituximab-induced hypersensitivity pneumonitis. *Respiration* 2009;78:225—9.
57. Chaumais M.C., Garnier A., Chalard F. et al. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1753—5.
58. Liote H., Liote F., Seroussi B. et al. Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2009, Jul 16 [Epub. ahead of print].
59. Boudouyre M.A., Cohen P., Guillemin L. Severe bronchospasm associated with rituximab for refractory Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009;68:606.
60. Fujiwara H., Nishimoto N., Hamano Y. et al. Masked early symptoms of pneumonia in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab treatment: a report of two cases. *Mod Rheumatol* 2009;19:64—8.
61. Veerappan S.G., O'Morain C.A. Infliximab-associated alveolitis after treatment for severe left-sided ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:830—2.
62. Dascalu C., Mrejen-Shakin K., Bandagi S. Adalimumab-induced acute pneumonitis in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2010;16:172—4.
63. Bruce J. Rule out ILD in RA patients' Lung problem. *Rheumatology News* 2010;9:19.