

Интерстициальное поражение легких как внесуставное проявление ревматоидного артрита (лекция)

Д.В. Бестаев^{1,2}, Д.Е. Каратеев², Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ²ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Давид Владимирович Бестаев davidbestaev@rambler.ru

Contact: David Vladimirovich Bestaev davidbestaev@rambler.ru

Поступила 21.11.12



Д.В. Бестаев – докторант кафедры ревматологии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, научный сотрудник ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, канд. мед. наук



Д.Е. Каратеев – заместитель директора ФГБУ «НИИР» РАМН, д-р мед. наук



Е.Л. Насонов – директор ФГБУ «НИИР» РАМН, академик РАМН

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) при ревматоидном артрите (РА): факторы риска (ФР), эпидемиология и патогенез.
2. Клиническая картина и диагностика

- ИПЛ при РА. Функциональные легочные тесты (ФЛТ), рентгенографическое и компьютерно-томографическое (КТ) исследования.
3. Вопросы терапии ИПЛ при РА.

Ревматоидный артрит – системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1, 2]. Его распространенность составляет 0,5–1,5% среди взрослого населения [1], а экономические потери приближаются к таковым при ишемической болезни сердца. Социальная значимость РА во многом определяется его негативным влиянием на функциональные возможности и трудоспособность больных. Для пациентов, страдающих РА, характерно прогрессирующее поражение суставов с выраженным ограничением способности выполнения профессиональной и непрофессиональной деятельности, а в тяжелых случаях – и возможности самообслуживания. Трудно оценить ущерб, наносимый этим заболеванием обществу за счет ранней инвалидизации пациентов, которая, при отсутствии своевременной начатой активной терапии, может наступать в первые 5 лет от дебюта заболевания. У значительно числа больных наблюдаются различные

внесуставные проявления, среди которых нередким бывает ИПЛ.

Первое описание ИПЛ при РА датировано 1948 г., когда P. Ellman и R.E. Ball описали трех больных РА с «сетчатым рисунком» на рентгенограммах, у двух из них при вскрытии обнаружен интерстициальный фиброз [3]. Термин «ревматоидное легкое» был предложен в 1961 г. [4]. В дальнейшем стали появляться описания случаев, демонстрирующие связь клинических проявлений РА и ИПЛ, однако возможности диагностики этой патологии были ограничены чувствительностью методов исследования, поэтому взаимосвязь этих проявлений была предметом дискуссий [5, 6]. При внедрении комбинированных методов диагностики (определение диффузионной способности легких – ДСЛ – и рентгенографии) частота выявления поражения легких (ПЛ) увеличилась (до 40% в одном из исследований) [7]. В 1972 г. M.S. Popper и соавт. проспективно оценивали взаимосвязь между изменениями на рентгенограммах и результатами ФЛТ при РА и обнаружили признаки ИПЛ у 33% больных [8]. Таким образом была подтверждена убедительная ассоциация между РА и ИПЛ [9–14].

Факторы риска развития интерстициальных поражений легких при ревматоидном артрите

Риск развития ИПЛ у больных РА составляет около 8%, по сравнению с 1% в популяции [15]. Основными факторами риска (ФР) развития ИПЛ при РА являются следующие: курение, мужской пол, высокие титры ревматоидного фактора (РФ), высокие титры антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), генетическая предрасположенность и тяжелое клиническое течение РА.

Одним из наиболее мощных ФР является курение [16–19]. В когорте из 336 больных РА с ИПЛ курение было наиболее значимым независимым предиктором рентгенологических и функциональных легочных нарушений, свойственных ИПЛ [17]. Мужской пол также ассоциируется с развитием ИПЛ [17, 20–22], однако данная взаимосвязь подтверждается не во всех исследованиях [12, 23, 24]. К другим доказанным ФР относят высокие титры РФ [12, 23, 25], высокий уровень АЦЦП [26], пожилой возраст [12, 23], генетическую предрасположенность [27, 28] и тяжелое клиническое течение РА [17, 23, 29].

Роль курения. В последнее время внимание исследователей сфокусировано на легких как на возможном месте инициации иммунной дисрегуляции, ведущей к возникновению клинических проявлений РА. Курение является доказанным ФР развития РА [30], так же как и развития ИПЛ при РА [16–18]. Последние исследования направлены на изучение взаимосвязей между цитруллинированными белками, HLA-DR эпитопами, курением и развитием РА. HLA-DR перекрестно-реагирующие эпитопы являются основными генетическими ФР развития РА [31]. Было обнаружено, что курильщики с HLA-DR близкородственными эпитопами имеют 21-кратное повышение риска развития АЦЦП-позитивного РА [39]. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) у них обнаружены цитруллинированные белки [33], аналогичные белки выявлены в синовиальной оболочке у больных РА [34]. В паренхиме легких больных с ИПЛ встречаются ревматоидные узлы [35]. Курение увеличивает риск появления АЦЦП в дебюте РА, и этот эффект зависит от дозы [36]. Отмечается повышение частоты легочного поражения (главным образом, ИПЛ) у больных с высокими титрами АЦЦП [20]. Эти данные позволяют предположить, что у больных с генетической предрасположенностью к РА характерная для данного заболевания иммунная дисрегуляция может инициироваться в легких и связана с индуцированной табаком цитруллинизацией белков, что ведет к выработке аутоантител и последующему развитию суставного поражения [37, 38].

Эпидемиология

Частота ИПЛ при РА, по данным литературы, варьирует. В ранних исследованиях с применением рентгенографии частота ИПЛ составляла 1–5% [16, 39]. В дальнейшем КТ-исследование больных вне зависимости от симптоматики выявило ИПЛ в 19–58% случаев [12, 17, 31]. По данным биопсии легких, ИПЛ встречается в 80% случаев, при этом у половины больных, имеющих морфологические признаки ИПЛ, клинической симптоматики ПЛ не наблюдается [10].

Патогенез интерстициального поражения легких

Патогенез ИПЛ при РА окончательно не изучен. Высказывается точка зрения о неблагоприятном воздействии факторов окружающей среды при наличии генетической

предрасположенности. И хотя данные ограничены, наличие у больных РА HLA-B54, HLA-DQB1*0601, HLA-B40, HLA-DR4, ассоциируется с ПЛ [27, 28, 41–43]. Имеются также доказательства иммунной дисрегуляции с повреждением Т- и В-клеток. Больные РА с ИПЛ имеют более высокие уровни CD4+ и CD54+ Т-клеток в легочной ткани, чем пациенты с идиопатической интерстициальной пневмонией (ИИП), что предполагает хроническую Т-клеточную активацию [44, 45]. В патологическом процессе, вероятно, участвуют и В-клетки, так как больные РА с ИПЛ имеют более высокие уровни CD20+ В-клеток в перибронхиолярных лимфоидных агрегатах [46]. При гистологическом исследовании у них обнаруживается большее количество клеток зародышевых центров, лимфоплазмочитарного воспаления и меньшее число фибробластических фокусов, чем при ИИП [47]. Кроме того, выявляется различный цитокиновый профиль. Больные РА с фиброзом легких имеют более низкие уровни интерферона γ (ИФН γ), трансформирующего фактора роста $\beta 2$ (ТФР $\beta 2$), чем пациенты с умеренно выраженным ИПЛ и без него [19]. Наличие ИПЛ у больных РА ассоциируется с высокими уровнями фактора некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкина 6 (ИЛ6), вырабатываемых макрофагами [48]. У них также отмечается повышение уровня тромбоцитарного фактора роста (ТрФР) при исследовании ЖБАЛ [19]. У больных РА с ИПЛ в периферической крови выявлены повышенные уровни колониеобразующих клеток с высоким пролиферативным потенциалом, и представляется, что именно они являются возможными прогениторными клетками для альвеолярных макрофагов [49].

Клинические проявления

Клиническая симптоматика ИПЛ обычно появляется в возрасте от 50 до 60 лет [50–52], в среднем через 10–12 лет от начала РА. Несмотря на общие закономерности развития ИПЛ, существуют половые различия его гистопатологического субтипа: у мужчин чаще встречается ИПЛ с картиной обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), а у женщин – неспецифической интерстициальной пневмонии (НИП) [51–53].

У 2/3 больных поражение суставов предшествует появлению ИПЛ, хотя ИПЛ может встречаться и до развития суставных проявлений (до 7 лет в одном из исследований) [52]. У большинства больных с ИПЛ имеется кашель или одышка [54], при аускультации обнаруживается крепитация в нижних отделах легких [12, 19, 55]. Деформация пальцев по типу барабанных палочек встречается реже, чем у больных идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) [13].

Функциональные легочные тесты

Показатели ФЛТ при раннем РА (давность до 2 лет), вне зависимости от клинической симптоматики ИПЛ, демонстрируют соответствующие нарушения у 22% больных [31]. Наиболее часто встречается снижение ДСЛ [12, 31], которое является одним из наиболее ранних изменений (больные РА с умеренно выраженной клинической симптоматикой ИПЛ могут иметь изолированное снижение ДСЛ) [19, 31] и коррелирует с выраженностью признаков ИПЛ, выявляемых при КТ [24, 50]. Такое снижение встречается более чем у 50% больных при скрининге и у 82% больных с подтвержденным ИПЛ [12, 56]. Снижение ДСЛ является высокочувствительным предиктором прогрессирования ИПЛ с картиной ОИП [57]. Изменения ФЛТ

обычно появляются позже, чем признаки ПЛ на КТ, которые могут быть обнаружены у больных с преклиническими формами ИПЛ при нормальных показателях ФЛТ [12].

Рентгенологические изменения

У больных РА с ИПЛ при рентгенологическом исследовании легких часто обнаруживаются изменения по типу ретикулярной исчерченности, «сотого легкого» преимущественно в базальных отделах [58]. Однако рентгенография обладает невысокой чувствительностью, и более чем у 50% больных при нормальных рентгенограммах легких имеются изменения на КТ [12, 31]. Поэтому КТ высокого разрешения (КТВР) должна заменить рутинную рентгенографию при исходной оценке состояния легких больных РА. При скрининге некурящих больных без легочной симптоматики признаки ИПЛ на КТ выявлялись в 33% случаев [19]. У больных с ранним РА (давность до 2 лет) имеются признаки ИПЛ на КТ в 1/3 случаев [31]. Как при раннем, так и при длительном РА изменения на КТ могут быть обнаружены раньше, чем при использовании ФЛТ [59, 60]. При исследовании больных с клиническими и инструментальными признаками ИПЛ (наличие легочной симптоматики, нарушения ФЛТ, изменения на рентгенограммах легких) изменения на КТ выявляются в 92% случаев [50].

У 90% больных РА с ИПЛ на КТ выявляются изменения по типу «матового стекла» и/или сетчатый рисунок [24]. Сетчатость легочного рисунка на КТ встречается в 65–79% случаев [50, 61] и может наблюдаться изолированно при большой длительности ИПЛ [50]. «Матовое стекло» встречается у 27% больных, редко изолированно и чаще при небольшой длительности болезни [50]. Реже встречаются изменения по типу «сотого легкого», тракционные бронхоэктазы, узелки, центрлобулярные тяжи и консолидации [24, 61]. КТ-картина ИПЛ при РА соответствует изменениям при ИИП. По данным N. Tanaka и соавт. [24], у больных РА с ИПЛ КТ-картина ОИП встречается в 40% случаев, НИП – в 30%, бронхолит – в 17%, организующая пневмония – в 8%. В других исследованиях отмечалось аналогичное распределение типов ИПЛ [62], иногда может встречаться смешанная картина [24].

Изменения на КТ хорошо коррелируют с данными морфологического исследования. Сетчатый фиброз и изменения по типу «сотого легкого» чаще ассоциируются с картиной ОИП [24]. «Матовое стекло» встречается как при ОИП, так и при НИП, но более распространено и выражено в последнем случае. Наличие признаков ИПЛ на КТ у больных РА коррелирует с изменениями показателей ФЛТ со снижением объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ), ДСЛ [50]. Выживаемость больных зависит от варианта ИПЛ. При ОИП она хуже, чем при НИП [51].

Бронхоальвеолярный лаваж

У больных с клинически значимым ИПЛ при исследовании ЖБАЛ выявляется повышение общего числа клеток [63], в том числе нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов [31], и снижение соотношения CD4/CD8 в отличие от пациентов с РА без ИПЛ. Изменения ЖБАЛ могут встречаться и у больных РА с субклиническим течением ИПЛ [64]. Они умеренно коррелируют с наличием признаков ИПЛ на КТ, при этом более высокое содержание нейтрофилов отмечается у больных с картиной «матового стекла» [50].

Гистопатологические изменения

Сравнительные гистопатологические исследования при РА с ИПЛ ограничены трудностями подбора больных. Хотя НИП является наиболее частым гистопатологическим типом у больных с различными системными заболеваниями соединительной ткани, при РА ОИП встречается чаще, чем НИП (60 и 35% соответственно) [52, 65]. Среди пациентов с ОИП преобладают мужчины и курильщики [55], хотя взаимосвязь между курением и наличием ОИП прослеживается не во всех исследованиях [51]. В некоторых случаях встречаются смешанные гистопатологические изменения [66]. Реже выявляется картина организующей пневмонии, диффузного альвеолярного повреждения, лимфоцитарной интерстициальной пневмонии (ЛИП) и десквамативной интерстициальной пневмонии (ДИП).

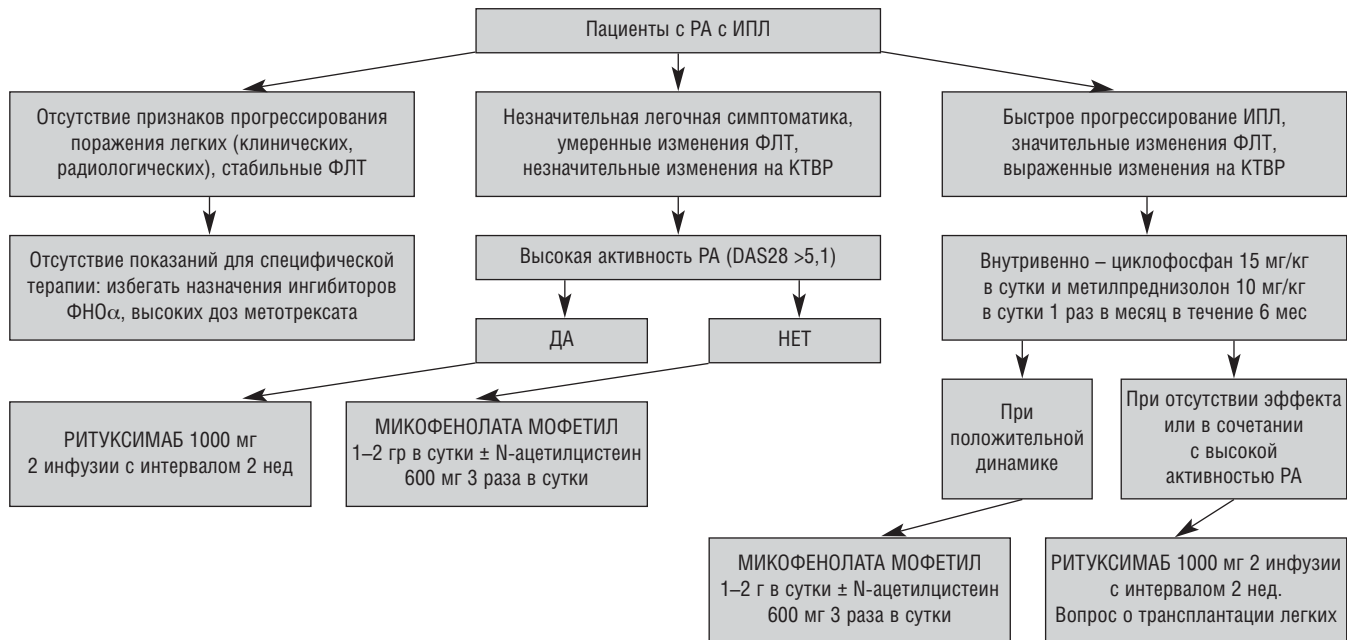
Биомаркеры

При изучении биомаркеров в ЖБАЛ больных с ранним бессимптомным ИПЛ отмечались более высокие уровни ТрФР АВ и ВВ. Больные с прогрессирующим ИПЛ имели высокие уровни ИФН γ и ТФР β 2, в то время как при стабильной картине ОИП по данным биопсии, уровень этих показателей был низким [19]. Уровень KL6 (krebs von den Lungen 6) был повышен при ОИП [67], а также у пациентов с другими субтипами ИПЛ [68].

Прогноз

ИПЛ при РА у большинства больных прогрессирует. У 57% больных с ранним субклиническим течением ИПЛ и у 60% пациентов, имевших клиническую симптоматику ИПЛ с картиной ОИП, отмечалось прогрессирование по данным КТВР в среднем за 1,5 года наблюдения [19]. В другом исследовании было показано, что 34% больных РА с ИПЛ имеют рентгенологическое прогрессирование в течение 24-месячного наблюдения [57]. Снижение ДСЛ у больных ИПЛ с картиной ОИП ассоциировалось с прогрессированием, при этом снижение ДСЛ <54% от должного уровня позволяло прогнозировать прогрессирование с чувствительностью 80% и специфичностью 93% [57]. Использование метотрексата также является ФР прогрессирования [19]. У некоторых больных РА отмечается быстрое прогрессирование легочного фиброза (25% по данным одного исследования) [69]. Больные с легочным фиброзом, требующим стационарного лечения, имеют среднюю выживаемость 3,5 года [70].

S.A. Yousem и соавт. [66] были одними из первых, кто сообщил, что среди больных РА с ИПЛ, имеющих по данным биопсии гистологическую картину ОИП, отмечается самый плохой прогноз. Результаты дальнейших исследований подтвердили их выводы [52, 70]. В недавней работе 5-летняя выживаемость больных с ОИП составляла 36%, с НИП – 94% [69]. В других исследованиях также сообщалось о более благоприятных исходах при НИП [52, 69]. При сравнительном изучении прогноза при РА с ИПЛ и у пациентов с ИЛФ были получены неоднозначные результаты. Одни авторы не смогли выявить существенных различий [71, 72], другие при РА с ИПЛ наблюдали более высокий процент выживших больных, чем при ИЛФ [55, 73]. При изучении больных РА с ОИП по данным КТВР или биопсии были обнаружены показатели выживаемости, аналогичные таковым при ИЛФ [51, 65]. У пациентов с РА с ИПЛ и гистопатологической картиной ОИП наличие тракционных бронхоэктазов, «сотого легкого» на КТ, мужской пол и снижение ДСЛ ассоциировались с неблагоприятным прогнозом [51].



Алгоритм определения тактики лечения пациентов с РА и ИПЛ

Вопросы терапии интерстициального поражения легких

Четких рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) по ведению больных РА с ИПЛ нет. В то же время в медицинской литературе появляются работы, в которых поднимаются вопросы тактики ведения и лечения этой категории пациентов. Одной из значимых явилась совместная работа S. Malik, V. Saravanan и C. Kelly [74]. Авторы исследования рекомендуют разделить пациентов на три категории, в зависимости от этого определяется тактика лечения (см. рисунок). К первой группе следует отнести пациентов без клинических симптомов легочной патологии, у которых выявление ИПЛ является второстепенным, что подтверждается клиническим и инструментальным исследованием. Если эти больные остаются асимптомными или не имеют признаков прогрессирования (что подтверждается стабильными ФЛТ), проведения специальной терапии не требуется. Однако наличие у них ИПЛ может оказывать влияние на выбор антиревматической терапии. Европеоидам с осторожностью следует назначать метотрексат, а азиатам – лефлуномид. Использование их комбинации с ингибиторами ФНОα в случае наличия ИПЛ лучше избегать.

Пациенты с нарастающей легочной симптоматикой, исходно имевшие ИПЛ, требуют других подходов. У большинства из них наблюдается ухудшение показателей ФЛТ или рентгенологических признаков ИПЛ, что чревато прогрессированием легочного фиброза.

Такие больные нуждаются в антифиброзной терапии наряду с моно- или комбинированной базисной терапией РА. С этой целью назначают преднизолон в дозе 15–20 мг в день, с последующим снижением в зависимости от эффекта, а также рекомендуется назначение микофенолата мофетила в дозе 1–2 г в сутки с присоединением N-ацетилцистеина в дозе 600 мг 3 раза в день. При сочетании ИПЛ с высокой активностью РА возможна терапия ритуксимабом, без микофенолата мофетила и N-ацетилцистеина.

К третьей категории относятся больные с быстрым прогрессированием ИПЛ, находящиеся в группе риска раз-

вития дыхательной недостаточности, у большинства из них выявляются выраженные изменения при проведении КТВР и ФЛТ. Таким пациентам показано внутривенное введение циклофосфана 15 мг/кг и метилпреднизолона 10 мг/кг 1 раз в месяц в течение полугода. Для предотвращения развития цистита рекомендовано введение месны и для профилактики атипичной пневмонии назначается котримоксазол по 960 мг 3 раза в неделю. Использование варфарина необходимо только у больных с доказанной тромбоемболией легочной артерии. При сочетании быстро прогрессирующего течения ИПЛ с высокой активностью РА назначается ритуксимаб – две инфузии по 1000 мг с интервалом 2 нед.

При стабилизации состояния больных впоследствии на полгода назначается микофенолата мофетил. При прогрессирующей дыхательной недостаточности следует рассмотреть вопрос о трансплантации легких [74].

Заключение

Ревматологи должны помнить о возможности ПЛ у всех больных РА. Такие симптомы, как кашель и одышка, равно как и крепитация, определяемая при аускультации легких, значительно повышают вероятность ИПЛ. Активное курение, мужской пол и позитивность по АЦЦП являются ФР возникновения ИПЛ. И хотя пациенты с тяжелым клиническим течением РА имеют более высокий риск развития ИПЛ, необходимо исключить ПЛ также и у больных с умеренными функциональными ограничениями. При подозрении на развитие ПЛ необходимо проведение ФЛТ, однако нормальные результаты такого исследования не исключают возможность наличия ИПЛ. Более чувствительным методом является КТВР. Определение субтипов ИПЛ (НИП, ОИП) полезно для оценки прогноза заболевания. КТ-картина четко коррелирует с гистопатологическим вариантом, поэтому проведение биопсии легких необходимо только при наличии атипичной клинической симптоматики или сомнительных изменений на КТ. Ведение больных РА с ИПЛ осуществляется совместно ревматологом и пульмонологом. Следует избегать назначения метотрексата таким пациентам. Важным условием успешного лечения является отказ от курения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;90–230.
2. Harris E.D. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1277–89.
3. Ellman P., Ball R.E. Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. *Br Med J* 1948;2:816–20.
4. Cudkovic L., Madoff I.M., Abelman W.H. Rheumatoid lung disease. A case report which includes respiratory function studies and a lung biopsy. *Br J Dis Chest* 1961;55:35–40.
5. Aronoff A., Bywaters E.G., Fearnley G.R. Lung lesions in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1955;2:228–32.
6. Talbot J.A., Calkins E. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1964;189:911–3.
7. Frank S.T., Weg J.G., Harkleroad L.E., Fitch R.F. Pulmonary dysfunction in rheumatoid disease. *Chest* 1973;63:27–34.
8. Popper M.S., Bogdanoff M.L., Hughes R.L. Interstitial rheumatoid lung disease. A reassessment and review of the literature. *Chest* 1972;62:243–50.
9. Popp W., Rauscher H., Ritschka L. et al. Prediction of interstitial lung involvement in rheumatoid arthritis. The value of clinical data, chest roentgenogram, lung function, and serologic parameters. *Chest* 1992;102:391–4.
10. Cervantes-Perez P., Toro-Perez A.H., Rodriguez-Jurado P. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1980;243:1715–9.
11. Fujii M., Adachi S., Shimizu T. et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: assessment with high-resolution computed tomography. *J Thome Imaging* 1993;8:54–62.
12. Dawson J.K., Fewins H.E., Desmond J. et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax* 2001;56:622–7.
13. Rajasekaran B.A., Shovlin D., Lord P., Kelly C.A. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1022–5.
14. Horton M.R. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Crit Rev Comput Tomogr* 2004;45:429–40.
15. Bongartz T., Nannini C., Medina-Velasquez Y.F. et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthr Rheum* 2010;62:1583–91.
16. Jurik A.G., Davidsen D., Graudal H. Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to some characteristics of the patients. A radiological and clinical study. *Scand J Rheumatol* 1982;11:217–24.
17. Saag K.G., Kolluri S., Koehnke R.K. et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthr Rheum* 1996;39:1711–9.
18. Banks J., Banks C., Cheong B. et al. An epidemiological and clinical investigation of pulmonary function and respiratory symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1992;85:795–806.
19. Gochuico B.R., Avila N.A., Chow C.K. et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2008;168:159–66.
20. Aubart F., Crestani B., Nicaise-Roland P. et al. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:979–82.
21. Anaya J.M., Diethelm L., Ortiz L.A. et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthr Rheum* 1995;24:242–54.
22. Shidara K., Hoshi D., Inoue E. et al. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. *Mod Rheumatol* 2010;20:280–6.
23. Bilgici A., Ulusoy H., Kuru O. et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005;25:429–35.
24. Tanaka N., Kim J.S., Newell J.D. et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology* 2004;232:81–91.
25. Sakaida H. IgG rheumatoid factor in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *Ryumachi* 1995;35:671–7.
26. Alexiou I., Germetis A., Koutroumpas A. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide-2 (CCP2) autoantibodies and extra-articular manifestations in Greek patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:511–3.
27. Scott T.E., Wise R.A., Hochberg M.C., Wigley F.M. HLA-DR4 and pulmonary dysfunction in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1987;82:765–71.
28. Charles P.J., Sweatman M.C., Markwick J.R., Maini R.N. HLA-B40: a marker for susceptibility to lung disease in rheumatoid arthritis. *Dis Markers* 1991;9:97–101.
29. Tanoue L.T. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 1998;19:667–85.
30. Albano S.A., Santana-Sahagun F., Weisman M.H. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis. *Semin Arthr Rheum* 2001;31:146–59.
31. Jawaheer D., Gregersen P.K. Rheumatoid arthritis. The genetic components. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:1–15.
32. Klareskog L., Stolt P., Lundberg K. et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthr Rheum* 2006;54:38–46.
33. Makrygiannakis D., Hermansson M., Ulfgren A.K. et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1488–92.
34. De Rycke L., Nicholas A.P., Cantaert T. et al. Synovial intracellular citrullinated proteins colocalizing with peptidyl arginine deaminase as pathophysiologically relevant antigenic determinants of rheumatoid arthritis-specific humoral autoimmunity. *Arthr Rheum* 2005;52:2323–30.
35. Bongartz T., Cantaert T., Atkins S.R. et al. Citrullination in extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:70–5.
36. Stolt P., Bengtsson C., Nordmark B. et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003;62:835–41.
37. Ayhan-Ardic F.F., Oken O., Yorgancioglu Z.R. et al. Pulmonary involvement in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis without respiratory symptoms. *Clin Rheumatol* 2006;25:213–8.
38. Gabriel S.E., Crowson C.S., Kremers H.M. et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthr Rheum* 2003;48:54–8.
39. Hyland R.H., Gordon D.A., Broder I. et al. A systematic controlled study of pulmonary abnormalities in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1983;10:395–405.
40. Gabbay E., Tarala R., Will R. et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(2 Pt 1):528–35.
41. Sugiyama Y., Ohno S., Kano S. et al. Diffuse panbronchiolitis and rheumatoid arthritis: a possible correlation with HLA-B54. *Intern Med* 1994;33:612–4.
42. Hillarby M.C., McMahon M.I., Grennan D.M. et al. HLA associations in subjects with rheumatoid arthritis and bronchiectasis but not with other pulmonary complications of rheumatoid disease. *Br J Rheumatol* 1993;32:794–7.
43. Michalski J.P., McCombs C.C., Scopelitis E. et al. Alpha1-antitrypsin phenotypes, including M subtypes, in pulmonary disease associated with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 1986;29:586–91.
44. Turesson C., Matteson E.L., Colby T.V. et al. Increased CD4+ T cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonitis compared with idiopathic interstitial pneumonitis. *Arthr Rheum* 2005;52:73–9.
45. Michel J.J., Turesson C., Lemster B. et al. CD56-expressing T cells that have features of senescence are expanded in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2007;56:43–57.

46. Atkins S.R., Turesson C., Myers J.L. et al. Morphologic and quantitative assessment of CD20+ B cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Arthr Rheum* 2006;54:635–41.
47. Song J.W., Do K.H., Kim M.Y. et al. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest* 2009;136:23–30.
48. 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 Bronchoreum* 1997;33:335–40.
49. Horie S., Nakada K., Minota S., Kano S. High proliferative potential colony-forming cells (HPP-CFCs) in the peripheral blood of rheumatoid arthritis patients with interstitial lung disease. *Scand J Rheumatol* 2003;32:273–6.
50. Biederer J., Schnabel A., Muhle C. et al. Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Eur Radiol* 2004;14:272–80.
51. Kim E.J., Elicker B.M., Maldonado F. et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010;35:1322–8.
52. Lee H.K., Kim D.S., Yoo B. et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005;127:2019–27.
53. Luqmani R., Hennell S., Estrach C. et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology* 2009;48:436–9.
54. Roschmann R.A., Rothenberg R.J. Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis: a review of clinical features and therapy. *Semin Arthr Rheum* 1987;16:174–85.
55. Rajasekaran A., Shovlin D., Saravanan V. et al. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis over 5 years. *J Rheumatol* 2006;33:1250–3.
56. Provenzano G. Asymptomatic pulmonary involvement in RA. *Thorax* 2002;57:187–8.
57. Dawson J.K., Fewins H.E., Desmond J. et al. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:517–21.
58. Shannon T.M., Gale M.E. Noncardiac manifestations of rheumatoid arthritis in the thorax. *J Thorac Imaging* 1992;7:19–29.
59. McDonagh J., Greaves M., Wright A.R. et al. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol* 1994;33:118–22.
60. Metafratzi Z.M., Georgiadis A.N., Ioannidou C.V. et al. Pulmonary involvement in patients with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2007;36:338–44.
61. Akira M., Sakatani M., Hara H. Thin-section CT findings in rheumatoid arthritis-associated lung disease: CT patterns and their courses. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:941–8.
62. Kim E.J., Collard H.R., King T.E. Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009;136:1397–405.
63. Okuda Y., Takasugi K., Kurata N., Takahara J. Bronchoalveolar lavage fluid analysis in rheumatoid arthritis. *Ryumachi* 1993;33:302–9.
64. Gilligan D.M., O'Connor C.M., Ward K. et al. Bronchoalveolar lavage in patients with mild and severe rheumatoid lung disease. *Thorax* 1990;45:591–6.
65. Park J.H., Kim D.S., Park I.N. et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:705–11.
66. Yousem S.A., Colby T.V., Carrington C.B. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:770–7.
67. Kinoshita F., Hamano H., Harada H. et al. Role of KL-6 in evaluating the disease severity of rheumatoid lung disease: comparison with HRCT. *Respir Med* 2004;98:1131–7.
68. Tsuchiya Y., Takayanagi N., Sugiura H. et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Euro Respir J* 2011;37:1411–7.
69. Pratt D.S., Schwartz M.I., May J.I., Dreisin R.B. Rapidly fatal pulmonary fibrosis: the accelerated variant of interstitial pneumonitis. *Thorax* 1979;34:587–93.
70. Hakala M. Poor prognosis in patients with rheumatoid arthritis hospitalized for interstitial lung fibrosis. *Chest* 1988;93:114–8.
71. Hubbard R., Venn A. The impact of coexisting connective tissue disease on survival in patients with fibrosing alveolitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:676–9.
72. Turner-Warwick M., Burrows B., Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980;35:171–80.
73. Saravanan V., Kelly C.A. Survival in fibrosing alveolitis associated with rheumatoid arthritis is better than cryptogenic fibrosing alveolitis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:603–4.
74. Malik S., Saravanan V., Kelly C. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: an update on diagnosis and management. *Int J Clin Rheum* 2012;7:297–308.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите ФР развития ИПЛ при РА.
 - А. Курение
 - Б. Высокие титры РФ
 - В. Высокие титры АЦЦП
 - Г. Высокий уровень СРБ
 - Д. Мужской пол
 - Е. Верны ответы А, Б, В, Д
2. По данным биопсии легких, ИПЛ при РА встречается:
 - А. В 60% случаев
 - Б. В 45% случаев
 - В. В 70% случаев
 - Г. В 80% случаев
 - Д. В 15% случаев
3. ИПЛ при РА с ОИП встречается:
 - А. Чаще у мужчин
 - Б. Чаще у женщин
 - В. С одинаковой частотой
4. ИПЛ при РА с картиной НИП встречается:
 - А. Чаще у мужчин
 - Б. Чаще у женщин
 - В. С одинаковой частотой
5. У больных с ИПЛ при РА чаще встречается гистопатологический тип:
 - А. ОИП
 - Б. НИП
 - В. ЛИП
 - Г. ДИП
6. Выживаемость больных с ИПЛ при РА хуже при наличии гистопатологической картины:
 - А. ОИП
 - Б. НИП
 - В. ЛИП
 - Г. ДИП

Ответы — на с. 345