

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Рецензия д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, профессора Демко Ирины Владимировны на реферат ординатора второго года обучения по специальности «Терапия» Галанина Владислава Васильевича по теме: «Поражение легких при ревматоидном артрите»

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление недочетов и рекомендаций по оценке.

Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный/отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	-
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента: *Отлично! Тема реферата
«Поражение легких при ревматоидном артрите»
актуальна, современная, интересна*

Дата: 30.12.19

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реферат на тему:
Поражение легких при ревматоидном артрите

Выполнил: Ординатор 2 года
Кафедры госпитальной терапии и
иммунологии с курсом ПО
Галанин Владислав Васильевич

Красноярск, 2021г.

Содержание:

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
1. Определение и эпидемиология.....	5
2. Факторы риска поражения легких при РА.....	6
3. Особенности патогенеза поражения легких при РА.....	7
4. Классификация ИПЛ при РА	9
5. Дифференциальный диагноз ИПЛ	10
6. Клиническая варианты поражения органов дыхания при РА	12
7. Диагностика ИПЛ при РА.....	18
8. Поражения легких, вызванные препаратами, используемыми в лечении РА.....	19
9. Лечение ПЛ при РА	23
Литература.....	25

Список сокращений

РА – ревматоидный артрит

ПЛ – поражение легких

КТ – компьютерная томография

РФ – ревматоидный фактор

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

ИПЛ – интерстициальное поражение легких

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

МТ – метотрексат

БПВП - базисные противовоспалительные препараты

ЛЕФ – лефлуномид

РУ – ревматоидные узелки

ОИП - обычная интерстициальная пневмония

НИП – неспецифическая интерстициальная пневмония

Введение

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

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

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

1 Определение и эпидемиология

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ) неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. РА является частым и одним из наиболее тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии.

Распространенность РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2% [8].

Сведения о частоте и характере ПЛ при РА зависимости от пола немногочисленны [18]. По данным Д.В. Бестаева соотношение мужчин и женщин – 2:1. И если частота тяжелых внесуставных проявлений, таких как ревматоидный васкулит, в последние десятилетия снизилась, то распространенность ИПЛ осталась неизменной. ИПЛ часто является ранней и бессимптомной находкой при РА [19].

РА является одним из самых частых аутоиммунных заболеваний в ревматологической практике, а частота возникновения поражения легких как системного проявления этого заболевания неуклонно возрастает [9].

Современными методами исследования продемонстрировано вовлечение в патологический процесс при РА всех анатомических структур дыхательной системы: легких, дыхательных путей и плевры [10].

С появлением новых методов исследования, в первую очередь компьютерной томографии (КТ), было установлено, что истинная частота поражений легких при РА достигает 50% и они являются непосредственной причиной смерти у 10–20% больных [11].

Первые сведения о поражении легких при РА были опубликованы в 1948 г. Р. Ellman и R. Ball, которые описали фиброзные изменения легких при морфологическом исследовании у 3 пациентов с РА. В последующем в ряде работ была показана актуальность изучения ИПЛ, ассоциированного с РА. Присутствие такого внесуставного проявления, как ИПЛ, влияет на выбор терапевтической тактики у больных РА [19].

2 Факторы риска поражения легких при РА

Факторами риска развития поражения легких (ПЛ) при РА являются курение, пожилой возраст и принадлежность к мужскому полу. В последних работах отмечено отсутствие значимой связи между активностью артрита, серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) и выраженностью поражения дыхательной системы. В качестве предиктора неблагоприятного течения ПЛ обсуждается уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [12].

Позитивность по АЦЦП может предшествовать развитию ИПЛ у больных РА, особенно у курильщиков. Курение стимулирует специфическое цитруллинирование белков в легких, ведущее к выработке АЦЦП, способствуя, таким образом, раннему развитию легочной патологии при РА. Поражение легких на ранних стадиях РА включает поражение дыхательных путей, и, возможно, легкие следует рассматривать как место инициации патологического процесса при РА. Курение является триггером поражения легких, но нельзя исключить и существование других факторов, стимулирующих местное воспаление дыхательных путей [17].

ПЛ при РА может быть обусловлено самим заболеванием, лекарственной терапией и оппортунистическими инфекциями, риск которых возрастает на фоне базисной иммуносупрессивной терапии, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Согласно рекомендациям по лечению РА, метотрексат (МТ) является препаратом первой линии, при этом, по данным литературы, именно он чаще других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) приводит к ПЛ [12].

Картина ИПЛ может осложняться вероятным токсическим эффектом ряда базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), применяемых для лечения РА, например метотрексата (МТ) и лефлуномида (ЛЕФ), и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α [19]

К факторам риска (ФР), определяющим предрасположенность к развитию легочного фиброза при РА, относят наличие у пациентов антигенов главного комплекса гистосовместимости В8 и Dw3 и высокие титры ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови. Однако имеются наблюдения, в которых отмечается развитие интерстициального поражения легких у серонегативных больных. Некоторые авторы относят к ФР, способствующим развитию интерстициального поражения легких (ИПЛ) при РА, курение табака, использование метотрексата (МТ) для лечения РА, а также высокие альвеолярные концентрации интерферона γ (ИФН γ) и трансформирующего фактора роста β 1 (ТФР β 1) [18].

Мужской пол является ФР развития ревматоидных узелков (РУ) и ИПЛ [18].

3 Особенности патогенеза поражения легких при РА

В патогенезе ПЛ при РА основную роль играют аутоиммунные механизмы. В ответ на неспецифическое антигенное воздействие происходит активация иммунокомпетентных клеток легочного интерстиция (макрофагов, Т-лимфоцитов). Активированные клетки вырабатывают провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 1 (ИЛ1), фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ6, ИЛ8, активируя Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа, и способствуют гиперэкспрессии клеточных молекул адгезии. Последние стимулируют пролиферацию лимфоцитов, активируют лейкоциты, регулируя их миграцию из кровяного русла в зону тканевого воспаления. Стимулированные Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа вырабатывают ИЛ2, ФНО α , ИФН, ИЛ17, ИЛ18, что ведет к активации В-лимфоцитов. Последние трансформируются в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины, преимущественно класса G. Их соединение с антигеном запускает иммунную реакцию. Возникновению заболевания может способствовать сниженная толерантность к собственным тканям, обусловленная генетическими маркерами (носительство HLA-DR4), а также недостаточная продукция противовоспалительных цитокинов (ИЛ10, растворимого антагониста ИЛ1, растворимых рецепторов ФНО α , ИЛ4). Одновременно активируются тучные клетки, секретирующие медиаторы воспаления (гепарин, серотонин, ренин, триптазу и др.) [18].

В работах последних лет показано, что ренин, вырабатываемый тучными клетками локально в легких, способствует формированию фиброза и бронхоконстрикции, а триптаза активирует выработку сосудистого эндотелиального фактора роста. Активированные Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа индуцируют образование цитотоксических Т-лимфоцитов, обладающих способностью напрямую взаимодействовать с антигеном и аутоантигеном, участвуя в поддержании воспаления. Итогом этого иммунного воспаления является диссеминированный интерстициальный процесс в легких [18].

Согласно гипотезе, выдвинутой М. Selman и соавт., основой патогенеза развития фиброза легких является не воспаление, а нарушение процессов регенерации альвеолоцитов после повреждения. Патологический процесс запускается поврежденными альвеолоцитами и характеризуется миграцией и пролиферацией фибробластов и миофибробластов, угнетением апоптоза миофибробластов и повышением активности цитокинов, стимулирующих пневмофиброз (ТФР, ФНО α , фактор роста тромбоцитов и инсулиноподобный фактор роста). В результате происходит ремоделирование внеклеточного матрикса, включая деструкцию базальной мембраны, ангиогенез и фиброз [18]. Изменение легочных структур сопровождается увеличением содержания провоспалительных цитокинов, таких как ФНО α и ИЛ1. Вырабатываемый альвеолярными макрофагами ФНО α , с одной

стороны, способствует деструкции легочной паренхимы, а с другой – стимулирует активность фибробластов за счет повышенного выделения макрофагами фибронектина, что в определенной степени является началом фиброзных изменений в легких [18].

4 Классификация ИПЛ при РА

В основе классификации интерстициальных поражений легких (ИПЛ) при РА лежит консенсус Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (АТО/ЕРО) по идиопатической интерстициальной пневмонии . Существует несколько гистопатологических вариантов ИПЛ, дифференциальная диагностика которых может вызывать затруднения. В таблице представлены различные гистологические модели ИПЛ при РА. ИПЛ при РА может иметь любой из 7 вариантов течения. Обычная интерстициальная пневмония (ОИП) и неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП) являются основными моделями ИПЛ, ассоциированного с РА . ИПЛ с картиной ОИП имеет более тяжелое течение, чем ИПЛ с другими гистологическими вариантами [19].

Гистологическая и клиническая классификация ИПЛ при РА

Гистологический тип	Клинический диагноз
ОИП	Идиопатический фиброзирующий альвеолит (синонимы: идиопатический легочный фиброз, криптогенный фиброзирующий альвеолит)
НИП	НИП
Организуемая пневмония	Криптогенная организуемая пневмония*
Альвеолярная макрофагальная пневмония	Десквамативная интерстициальная пневмония легких
Респираторный бронхиолит	Респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИПЛ
Диффузное альвеолярное повреждение	Острая интерстициальная пневмония
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония	Лимфоцитарная интерстициальная пневмония

Примечание. * – криптогенная организуемая пневмония является предпочтительным термином, однако широко используется синоним

«идиопатический облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией».

Преобладание модели ОИП отличает ИПЛ при РА от большинства других системных заболеваний соединительной ткани, как правило, характеризующихся преобладанием картины НИП [19].

5 Дифференциальный диагноз ИПЛ

Дифференциальный диагноз ИПЛ представляет сложную задачу для врача, в первую очередь, вследствие широкого ряда заболеваний, которые могут лежать в основе поражения легких. Особенно трудным представляется сочетание ревматических заболеваний и вовлечение в патологический процесс легких. Когда на фоне ревматического заболевания возникают жалобы, характерные для поражения респираторной системы, изменения при оценке функции легких, изменения на рентгенограмме, мы можем предполагать, с одной стороны, увеличение степени активности болезни и вовлечение в процесс еще одной системы, но в то же время думаем и о других возможных причинах: специфический или неспецифический инфекционный процесс, онкологические заболевания и др. Но также возможен и дебют ревматического заболевания с ИПЛ, когда специфические жалобы и рентгенологические изменения могут на несколько лет опережать появление основных клинических симптомов [13].

Варианты поражения легких и плевры при РА

При РА выделяют несколько типов поражения легких и плевры (см. таблицу) [18].

Классификация поражений легких при РА

Первичное поражение дыхательной системы при РА

заболевания плевры	заболевания дыхательных путей	интерстициальные заболевания легких	сосудистые заболевания легких
Плеврит	Артрит перстнечерпаловидного сустава	Интерстициальная пневмония	Легочная гипертензия
Фиброз плевры	Бронхоэктазы	Острая эозинофильная пневмония	Васкулит
	Фолликулярный бронхиолит	Диффузное повреждение альвеол	Диффузные альвеолярные
	Облитерирующий бронхиолит	Апикальное фибробуллезное заболевание	геморрагии с капилляритами
	Диффузный панбронхиолит	Амилоидоз РУ	

Вторичное поражение дыхательной системы при РА

оппортунистические инфекции	токсические поражения легких в результате лечения	поражения легких в результате воздействия ингибиторов ФНО□
Легочный туберкулез	Метотрексатом	Увеличение риска развития туберкулеза и других оппортунистических инфекций
Атипичная микобактериальная инфекция	Солями золота	
Ноккардиоз	Пеницилламином	
Аспергиллез	Сульфасалазином	
Цитомегаловирусный пневмонит		

Различные поражения дыхательной системы при РА в целом встречаются у 6–8% больных. Среди них выделяют [14]:

- 1) плеврит;
- 2) интерстициальный пневмонит;
- 3) ревматоидные узелки в легких;
- 4) множественные ревматоидные гранулемы в легких у пациентов, страдающих РА и пневмокониозом (синдром Каплана).

6. Клиническая варианты поражения органов дыхания при РА

Клиника поражения органов дыхания при РА отличается длительным бессимптомным течением и трудностями диагностики. Достаточно часто у больных возникает облитерация бронхиол, которая может привести к прогрессирующей тяжелой обструкции бронхов. Источниками облитерации являются воспалительные инфильтраты, локализующиеся в терминальных и респираторных отделах бронхиол и ведущие к концентрической фибротической облитерации их просвета [14].

С помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких при РА могут быть выявлены поражения центральных, долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов. Наиболее часто обнаруживаются утолщения стенки бронхов, их деформация, признаки поражения дистальных отделов бронхиального дерева (бронхиолита) – центролобулярные микроочаги, структуры типа «дерева с почками», участки «мозаичной перфузии», феномен «воздушной ловушки», изменения по типу интерстициального легочного фиброза (линейные тяжи и сетчатость в базальных отделах легких с обеих сторон, нарушение бронхососудистой архитектоники легких). В 5% случаев могут быть выявлены изменения по типу организуемой пневмонии: консолидация легочной ткани, сетчатость, феномен «матового стекла». МСКТ-признаки вовлечения плевры имеют вид плевральных наложений, утолщений листков плевры [14].

Вовлечение в патологический процесс легких при РА представляет многообразную клиническую картину: плеврит (при РА часто слабо выражен и трудно клинически диагностируем, встречается почти у 5–10% больных), ИЗЛ, ревматоидные узлы в легких. Экссудативный перикардит и ИЗЛ, как и другие ВП, чаще наблюдаются у пожилых, причем клинически значимые ИЗЛ выявляются у 7,7–12% больных РА. Основные типы ИЗЛ при РА представлены обычной интерстициальной пневмонией (ОИП) и неспецифической интерстициальной пневмонией (НИП), подтверждающимися как гистологически, так и рентгенологически. Считается, что ОИП при РА связана с худшим прогнозом, нежели НИП. Она ассоциируется с более тяжелым течением РА и снижением выживаемости. Совместное наблюдение ревматологом, пульмонологом и рентгенологом повышает эффективность лечения таких больных. Такой важный признак, как ревматоидные узелки в легких, обычно бессимптомный, обнаруживающийся на рентгенограмме исключительно у серопозитивных больных РА, может вызвать дифференциально-диагностические затруднения, требующие проведения гистологического исследования для исключения злокачественного новообразования. Компьютерная томография высокого разрешения – лучший инструмент для ранней диагностики легочных ВП [15].

Респираторные осложнения занимают второе место среди причин смерти при РА, уступая только сердечно-сосудистой патологии. Наличие бронхолегочных проявлений также вносит существенный вклад в снижение качества жизни у данной категории больных. Таким образом, раннее выявление поражения легких при РА и совершенствование методов терапии этого осложнения является актуальной проблемой в ревматологии. Манифестные формы легочного поражения встречаются примерно у 10 % пациентов с РА, причем наиболее частыми морфологическими паттернами являются обычная интерстициальная пневмония (ОИП) и неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), реже другие варианты. ОИП и НСИП имеют классические проявления при мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения (МСКТ или КТВР), и данный метод является в настоящее время «золотым стандартом» диагностики поражения легких при РА. Опыт активного выявления вовлечения респираторной системы с помощью МСКТ показал, что у больных РА интерстициальные изменения в легких встречаются гораздо чаще, чем манифестные формы, составляя по разным данным от 33 до 70–80 %. Клиническая и прогностическая значимость указанных малосимптомных форм легочного поражения до конца не определена, а тактика ведения таких пациентов не разработана. Однако, как показано Бестаевым Д.В. и соавт. (2015), больные РА с субклиническим интерстициальным поражением легких (ИПЛ) имеют статистически значимые изменения функциональных легочных показателей по сравнению с больными РА без ИПЛ. Кроме этого, проспективное наблюдение за больными РА с бессимптомным ИПЛ выявило клинко-рентгенологическую прогрессию в течение 2-х лет почти у половины пациентов. В связи с этим актуальность раннего выявления поражения легких возрастает, причем вышеуказанная категория пациентов нуждается в активном скрининге на предмет вовлечения респираторной системы [16].

Плеврит – наиболее распространенный вид ПЛ, который развивается более чем у 50% больных РА. Частота и характер плеврита коррелируют с активностью заболевания: сухой плеврит обычно возникает при умеренной, экссудативный – при высокой активности РА. У 20–25% больных плеврит предшествует развитию или возникает одновременно с ним. Плеврит, выявляемый клинически, обычно экссудативный, но значительное количество жидкости накапливается редко, поэтому симптоматика чаще стерта и плеврит обнаруживается в этом случае лишь при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки. Как правило, плеврит развивается в течение первых 5 лет после возникновения артрита. При РА в плевральной жидкости резко снижен уровень глюкозы (до

полного отсутствия), содержание же лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, В-глобукоронидазы, циркулирующих иммунных комплексов повышается [18].

ИПЛ – наиболее актуальный вариант легочной патологии у больных РА. В одной из классификаций выделяют семь морфологических типов ИПЛ: обычная интерстициальная пневмония (usual interstitial pneumonia – UIP); десквамативная интерстициальная пневмония (desquamative interstitial pneumonia – DIP); лимфоидная интерстициальная пневмония (limphoid interstitial pneumonia – LIP); неспецифическая интерстициальная пневмония/фиброз (nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis – NSIP); острая интерстициальная пневмония (acute interstitial pneumonia – AIP); респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких (respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease – RB-ILD); криптогенная организующая пневмония (cryptogenic organizing pneumonia – COP) [18].

Разработка и практическое применение нового поколения компьютерных томографов существенно увеличило возможности неинвазивных методов диагностики ПЛ при РА. При использовании компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) частота выявления ИПЛ при РА достигает 50–70%. С помощью КТВР у таких пациентов обнаруживают симметричное усиление и мелкочаистую перестройку легочного рисунка, снижение прозрачности легочного фона за счет периваскулярного отека и отека интерстициальной ткани, при прогрессировании этого процесса формируется картина «сотового легкого». Для оценки ИПЛ используют также исследование функции внешнего дыхания (ФВД), диффузионной способности легких (ДСЛ), жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ). Нарушение ФВД и снижение ДСЛ обнаруживают у 30–65% больных. Обструктивные изменения связаны с курением, поскольку достоверных различий в частоте бронхиальной обструкции между некурящими больными РА и здоровыми людьми не выявлено. Снижение ДСЛ обнаруживается у больных РА, в том числе до развития клинико-рентгенологических признаков интерстициальной болезни легких, и хорошо коррелирует с результатами других исследований [18].

Изменения состава ЖБАЛ встречаются у 40–70% обследованных больных РА, причем частота выявления признаков нейтрофильного альвеолита достигает 50%, а лимфоцитарного – 25% от всех нарушений. Прослеживается определенное сходство изменений, выявляемых в синовиальной жидкости и ЖБАЛ, а также в биоптатах синовиальной оболочки и легких. Результаты анализа ЖБАЛ коррелируют с ДСЛ, а также с данными КТ и гистологического исследования биоптата легкого [18].

Данные КТВР хорошо коррелируют с клинической симптоматикой, результатами исследования ФВД и ЖБАЛ. Высокая чувствительность метода позволяет выявлять ПЛ у 1/3 пациентов при отсутствии клинико-рентгенологических нарушений и сохранной ФВД. Использование КТВР дает возможность диагностировать субклинический альвеолит, а также оценивать его активность, что необходимо для адекватной коррекции лечения [18]. Своевременная диагностика и лечение ИПЛ крайне важны, поскольку медиана выживаемости при возникновении развернутой клинической картины составляет 3,5 года [18].

Прогрессирование ИПЛ сопровождается постепенным нарастанием одышки с затруднением вдоха. Иногда появляется сухое покашливание, но этот симптом описывается редко и может быть связан с синдромом Шегрена. У больных с тяжелым ИПЛ часто формируется деформация пальцев по типу барабанных палочек, развивается цианоз кожных покровов и видимых слизистых оболочек. При аускультации легких отмечается ослабленное везикулярное дыхание, на фоне которого в конце фазы вдоха преимущественно в нижних отделах выслушивается крепитация. ИПЛ на фоне РА протекает чаще всего бессимптомно, благоприятно, однако в 5–10% случаев имеет яркие проявления, выходя на первый план в клинической картине заболевания. Иногда интерстициальный фиброз предшествует развитию суставного синдрома, а в ряде случаев носит характер быстропрогрессирующего процесса по типу синдрома Хаммена – Рича [18].

В некоторых случаях ИПЛ сочетается с бронхиолитом, который развивается у курильщиков. Заболевание начинается постепенно: появляется или усиливается кашель, начинается одышка. При физикальном обследовании патологические изменения в легких часто не определяются, у части больных могут выслушиваться «трескучие» хрипы. Диагностируется бронхиолит с помощью КТ легких, которая позволяет обнаружить неравномерность вентиляции с участками повышенной воздушности легочной ткани (симптом «воздушной ловушки»), обеднение легочного рисунка, эмфизему. При исследовании ФВД выявляется обструктивный синдром в виде увеличения остаточного объема легких, снижения показателей бронхиальной проходимости без их улучшения после ингаляции бронхорасширяющих средств, снижения ДСЛ [18].

Гистологически выделяют облитерирующий (констриктивный) и фолликулярный бронхиолит. Последний отличается тем, что имитирует фиброзирующий альвеолит, редко бывает клинически значимым и лучше, чем облитерирующий бронхиолит, отвечает на глюкокортикоидную терапию. Развитию бронхиолита может предшествовать инфекционное воспаление, подтвержденное выделением патогенной бактериальной флоры из мокроты.

Предрасполагающим фактором к возникновению бронхолита считают наличие синдрома Шегрена [18].

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

РУ могут быть одиночными или множественными. Обычно они ассоциируются с высоким титром РФ и располагаются не только в легких, но и в других участках тела. Размеры РУ могут изменяться в зависимости от активности РА, они могут трансформироваться в полости, подвергаться распаду, вскрываясь в дренирующий бронх или в полость плевры, вызывая развитие пневмоторакса или гидроторакса, иногда являясь причиной легочных кровотечений [18].

Синдром Каплана, впервые описанный в 1953 г. у шахтеров, по существу представляет собой разновидность узелкового поражения легких. К его особенностям относят сочетание множественных и обычно крупных (>1 см в диаметре) РУ в легких с пневмокониозом. Эти узелки часто распадаются с образованием полостей или кальцифицируются. Полагают, что обильно поступающие в легкие частицы пыли (угольной, асбестовой, кремниевой и др.) могут повреждать легочную ткань, что у больных РА способствует образованию в этих очагах РУ. Нередко синдром Каплана предшествует клиническим проявлениям РА, а у ряда больных легочная патология остается изолированной и суставные симптомы вообще не развиваются [18].

Легочный васкулит при РА может быть единственным признаком системного васкулита или сочетаться с другими его проявлениями. В основе васкулита лежит иммунокомплексное воспаление стенки мелких сосудов. Такие нарушения сопровождаются симптоматикой легочной артериальной гипертензии и резко ухудшают прогноз. Для установления диагноза необходимо проведение КТ легких, эхокардиографии (ЭхоКГ) с измерением артериального давления в легочной артерии, а в некоторых случаях – и биопсии легкого [18].

Активное лечение РА может приводить к увеличению риска возникновения **туберкулеза легких**, который существенно возрастает при использовании ингибиторов ФНО. Это

требует тщательного обследования больных перед назначением таких препаратов с целью исключения латентного течения туберкулеза [18].

У больных РА возможно развитие и других пневмопатий. Установлена взаимосвязь РА и **бронхоэктазов**, которые чаще формируются при тяжелом течении болезни. При этом почти у 80% больных воспаление суставов выявляется до развития поражения бронхов. При сравнительном анализе результатов исследования ФВД и КТ выявлена корреляция между нарушением проходимости мелких бронхов и частотой бронхоэктазов [18].

7 Диагностика ИПЛ при РА

В настоящее время критериями диагностики ИПЛ при РА являются [18]:

- 1) наличие изменений при КТВР (понижение прозрачности легочной паренхимы по типу матового стекла, симптомом интерфейса, утолщение внутри- и междолькового интерстиция, тракционные бронхоэктазы, изменения по типу сотового легкого);
- 2) уменьшение ДСЛ более чем на 15–20% от нормы;
- 3) изменения по данным исследования ЖБАЛ (увеличение числа нейтрофилов и лимфоцитов, иногда появление эозинофилов, уменьшение соотношения CD4/CD8).

Проведение этих исследований делает ненужным выполнение значительно более сложной и опасной процедуры биопсии легкого.

В клинической практике одним из наиболее обсуждаемых является вопрос о возможном влиянии некоторых синтетических БПВП (МТ, ЛЕФ) и ГИБП (ингибиторов ФНО α) на развитие или прогрессирование ИПЛ при РА [19].

Внедрение в практику биопсии легкого (чрезбронхиальная – ЧББ, трансторакальная, видеоторакоскопическая, открытая) сыграло важную роль в уточнении патогенеза и верификации патологии легких у больных РА. Недостатки ЧББ – возможность развития осложнений, таких как пневмоторакс и кровотечение, а также малый объем биоптата, деформация его биопсийными щипцами, что затрудняет интерпретацию полученных данных, особенно на стадии пневмофиброза. Трансторакальная пункционная биопсия легкого в последние годы применяется все реже. Большинство авторов отмечают ее низкую информативность в связи с небольшим количеством получаемого материала и частыми осложнениями – кровотечением, пневмотораксом. Информативность открытой биопсии легкого достигает 95–98%. Наибольшую диагностическую ценность имеют биоптаты размером ≥ 1 см³, полученные из зон с изменениями средней степени выраженности, так как в участках с наибольшими изменениями высока вероятность развития неспецифического пневмофиброза [18].

8 Поражения легких, вызванные препаратами, используемыми в лечении РА

В клинической практике одним из наиболее обсуждаемых является вопрос о возможном влиянии некоторых синтетических БПВП (МТ, ЛЕФ) и ГИБП (ингибиторов ФНО α) на развитие или прогрессирование ИПЛ при РА [19].

Наиболее часто встречается **индуцированный МТ интерстициальный пневмонит**, потому что именно МТ широко используется в рутинной клинической практике. Частота этой патологии на фоне применения МТ колеблется от 3 до 18% (в среднем 5%).

«Метотрексатный пневмонит» потенциально опасен для жизни. Клинически он проявляется кашлем, одышкой, лихорадкой, распространенной крепитацией, определяемой аускультативно, функциональными рестриктивными нарушениями и легочными инфильтратами на рентгенограммах грудной клетки и КТ, которые могут быть локальными или диффузными. Эозинофилия периферической крови наблюдается в половине случаев. В ЖБАЛ выявляется лимфоцитоз. Поскольку клинические и рентгенологические признаки индуцированного МТ поражения легких неспецифичны, о нем всегда следует помнить при появлении соответствующих нарушений у пациентов, получающих этот препарат. При подозрении на такое осложнение следует немедленно прекратить прием препарата и назначить ГК, что часто способствует быстрому обратному развитию изменений в легких. Увеличение риска развития злокачественных новообразований, в том числе рака легкого, на фоне применения МТ у больных РА строго не доказано [18].

Поражение легких, обусловленное применением препаратов золота, встречается редко. Клинически «золотое легкое» чаще всего протекает в виде альвеолита. У больных появляются лихорадка, кашель (непродуктивный или с небольшим количеством слизистой мокроты), прогрессирующая инспираторная одышка, при аускультации в легких выслушивается крепитация. Одновременно с изменениями в легких развивается дерматит. В сыворотке крови выявляются эозинофилия, низкий уровень РФ. Рентгенологически определяются затенения в области альвеол, прилегающих к бронховаскулярным пучкам, которые лучше всего выявляются на КТВР. В ЖБАЛ – лимфоцитоз. Легочные осложнения терапии препаратами золота могут развиваться через 7–30 дней от начала лечения, но чаще всего они появляются на 2–4-м месяце использования препарата [18].

Д-пеницилламин, используемый для лечения РА, является причиной развития облитерирующего бронхиолита, альвеолита или, крайне редко, легочно-почечного синдрома (синдром Гудпасчера). Обычно токсические эффекты препарата проявляются в течение 6 мес. от начала терапии [18].

Применение ЛЕФ может вызвать прогрессирование ИПЛ у больных РА и оказать потенциальное влияние на выживаемость. Основным механизмом ЛЕФ-индуцированного пневмонита является реакция гиперчувствительности, аналогичная таковой при «метотрексатном» пневмоните. Развитие ИПЛ, возможно, связано с повышением плазменной концентрации активного метаболита ЛЕФ А771726, что может вызвать трансформацию эпителиальных клеток легочной ткани в фиброзную ткань – процесс, известный как «эпителиально-мезенхимальная трансформация» (ЭМТ). Однако ЭМТ – не единственный патогенетический механизм развития ЛЕФ-индуцированного ИПЛ. В экспериментах на животных показано, что изолированное применение ЛЕФ не вызывает развития ЭМТ, но когда ЛЕФ вводили, например, при блеомицин-индуцированном легочном фиброзе, ЭМТ прогрессировала. Таким образом, существующий фиброз легких у больных РА может явиться важным фактором риска развития ЛЕФ-индуцированного ИПЛ [19].

В последние годы увеличилось число сообщений о дебюте или прогрессировании ИПЛ **после применения ГИБП**, в частности ингибиторов ФНО α . Эти препараты занимают важное место в терапии РА. По данным последних исследований, ИПЛ может развиваться в течение всего курса терапии этими лекарственными средствами – от нескольких месяцев до нескольких лет после лечения. Способность влиять на развитие и течение ИПЛ характерна для всех ингибиторов ФНО α , применяемых в терапии РА – инфликсимаба (ИНФ), этанерцепта (ЭТЦ), адалимумаба (АДА), цертолизумаба пэгола и голимумаба. Механизм возникновения ИПЛ, индуцированного ингибиторами ФНО α , окончательно не изучен. ФНО α , как правило, рассматривается в качестве главного цитокина, участвующего в патогенезе ИПЛ. При этом, как ни парадоксально, ингибиторы ФНО α могут оказывать и антифиброзное действие на легкие. ФНО α стимулирует апоптоз «поврежденных» альвеолоцитов, влияя на процессы регенерации поврежденной легочной ткани. Терапия ингибиторами ФНО α может препятствовать процессам апоптоза, способствовать сохранению «поврежденных» клеток в легочной паренхиме и поддерживать развитие или прогрессирование ИПЛ [19].

Терапия ингибиторами ФНО α может вызывать экспрессию противовоспалительных цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста $\alpha 1$, потенциально оказывающий профибротическое действие. ИПЛ, индуцированное терапией ингибиторами ФНО α , манифестирует различными вариантами, наиболее часто ОИП или НИП, кроме того, описаны случаи развития организуемой пневмонии, диффузного альвеолярного повреждения и лимфоцитарной интерстициальной пневмонии. Стабилизация ИПЛ

наблюдается в 40% случаев при отмене ингибиторов ФНО α . Смертность у таких пациентов составляет 30% и повышается до 60% при прогрессировании ранее существовавшего ИПЛ. Пожилой возраст больных (старше 60–65 лет) является неблагоприятным прогностическим фактором. По данным одного из Европейских реестров ГИБП, общая смертность от ИПЛ при РА существенно не отличается у пациентов, применявших синтетические БПВП или ингибиторы ФНО α , хотя доля смертей, непосредственно связанных с ИПЛ, выше в более старшей возрастной группе. Для подтверждения этих результатов необходимо дальнейшее исследование большего числа пациентов [19].

Использование считавшегося более безопасным в плане развития ИПЛ анти-В-клеточного ГИБП ритуксимаба (РТМ) показало, что он может потенцировать развитие ИПЛ у пациентов с РА [20].

Патогенетический механизм данного процесса окончательно не изучен. Вероятно, блокируя CD20-антиген В-лимфоцитов, РТМ индуцирует апоптоз В-клеток, что стимулирует созревание антиген-презентирующих клеток и активацию цитотоксических Т-клеток с последующим сосудисто-альвеолярным повреждением. В цитокиновом профиле при РТМ-индуцированном ИПЛ определяется увеличение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 и ФНО α , что, возможно, является потенциальным патогенетическим звеном в прогрессировании интерстициального фиброза [19].

Лечение ПЛ при РА до настоящего времени остается трудной проблемой. Больные РА с ИПЛ должны быть разделены на три категории, в зависимости от принадлежности к которым определяется тактика лечения. К первой группе следует отнести пациентов с субклиническим ИПЛ. Если эти больные остаются без признаков прогрессирования, что подтверждается стабильными параметрами ФВД, проведения специальной терапии не требуется. Однако наличие ИПЛ у таких больных может оказывать влияние на выбор антиревматической терапии. У европеоидов с осторожностью следует назначать МТ, тогда как у азиатов – лефлуномид. Использование их комбинации с ингибиторами ФНО в случае наличия ИПЛ лучше избегать. Пациенты с прогрессирующей клинической симптоматикой ИПЛ требуют другого подхода. У большинства таких больных наблюдается ухудшение показателей ФВД или рентгенологических признаков. Эта группа пациентов нуждается в лечении ПЛ, наряду с моно- или комбинированной базисной терапией РА. Назначают преднизолон в дозе 20 мг в день с последующим снижением в зависимости от эффекта. Также рекомендуется назначение микофенолата мофетила в дозе 1–2 г/сут с присоединением N-ацетилцистеина в дозе 600 мг 3 раза в день. Возможна терапия ритуксимабом, без микофенолата и N-ацетилцистеина [18].

В третью группу входят больные с быстрым прогрессированием ИПЛ. У таких больных имеется высокий риск развития дыхательной недостаточности. На КТВР большинство этих пациентов имеют выраженные изменения, а также снижение показателей газообмена. Этой группе больных рекомендуется внутривенное введение циклофосамида в дозе 15 мг/кг массы тела и метил-преднизолона 10 мг/кг массы тела 1 раз в месяц в течение полугода. Для профилактики цистита рекомендовано введение месны. Кроме того, с целью предотвратить развитие атипичной пневмонии назначают котримоксазол 960 мг внутрь 3 раза в неделю. Использование варфарина необходимо только у больных с доказанной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) [18].

Состояние большинства больных при такой схеме лечения стабилизируется, впоследствии на полгода назначается микофенолата мофетил. При сочетании прогрессирующего ИПЛ и высокой активности РА (DAS28 >5,1) больным назначают ритуксимаб две инфузии по 1000 мг с промежутком в 2 нед. При прогрессирующей дыхательной недостаточности следует рассмотреть вопрос о трансплантации легких [18].

Наличие бронхолита требует назначения бронхолитических средств в сочетании с ингаляционными глюкокортикоидами (ГК) в больших дозах, доставляемых через небулайзер. Оппортунистические инфекции поддаются лечению соответствующими (в зависимости от этиологического агента) противомикробными, противомикотическими, противовирусными средствами [18].

При легочном васкулите показано назначение ГК, цитостатиков и вазодилататоров, прежде всего антагонистов кальция [18].

При выявлении изменений в легких, обусловленных действием антиревматических средств, следует отменить терапию токсичным препаратом и назначить ГК. Целесообразно включение в комплекс лечения плазмафереза [18].

В литературе данные об успешном применении ГИБП в лечении поражения легких у больных РА представлены скудно; более того, в сообщении W.G. Dixon и соавт. говорится о росте смертности в когорте больных РА с ИПЛ, которые получали ингибиторы ФНО α , по сравнению с группой больных РА с ИПЛ, получавших традиционную базисную терапию. Другие авторы отмечают, что у пациентов с РА с ИПЛ, получавших терапию ритуксимабом в течение 7 лет, ухудшения функции легких в динамике не отмечено. Это может говорить о перспективах успешного применения ритуксимаба при ИПЛ у больных РА, что требует дальнейшего изучения [18].

9 Лечение ПЛ при РА

Лечение ПЛ при РА до настоящего времени остается трудной проблемой. Больные РА с ИПЛ должны быть разделены на три категории, в зависимости от принадлежности к которым определяется тактика лечения. К первой группе следует отнести пациентов с субклиническим ИПЛ. Если эти больные остаются без признаков прогрессирования, что подтверждается стабильными параметрами ФВД, проведения специальной терапии не требуется. Однако наличие ИПЛ у таких больных может оказывать влияние на выбор антиревматической терапии. У европеоидов с осторожностью следует назначать МТ, тогда как у азиатов – лефлуномид. Использование их комбинации с ингибиторами ФНО в случае наличия ИПЛ лучше избегать. Пациенты с прогрессирующей клинической симптоматикой ИПЛ требуют другого подхода. У большинства таких больных наблюдается ухудшение показателей ФВД или рентгенологических признаков. Эта группа пациентов нуждается в лечении ПЛ, наряду с моно- или комбинированной базисной терапией РА. Назначают преднизолон в дозе 20 мг в день с последующим снижением в зависимости от эффекта. Также рекомендуется назначение микофенолата мофетила в дозе 1–2 г/сут с присоединением N-ацетилцистеина в дозе 600 мг 3 раза в день. Возможна терапия ритуксимабом, без микофенолата и N-ацетилцистеина. В третью группу входят больные с быстрым прогрессированием ИПЛ. У таких больных имеется высокий риск развития дыхательной недостаточности. На КТВР большинство этих пациентов имеют выраженные изменения, а также снижение показателей газообмена. Этой группе больных рекомендуется внутривенное введение циклофосфамида в дозе 15 мг/кг массы тела и метил-преднизолона 10 мг/кг массы тела 1 раз в месяц в течение полугода. Для профилактики цистита рекомендовано введение месны. Кроме того, с целью предотвратить развитие атипичной пневмонии назначают котримоксазол 960 мг внутрь 3 раза в неделю. Использование варфарина необходимо только у больных с доказанной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Состояние большинства больных при такой схеме лечения стабилизируется, впоследствии на полгода назначается микофенолата мофетил. При сочетании прогрессирующего ИПЛ и высокой активности РА ($\text{DAS28} > 5,1$) больным назначают ритуксимаб две инфузии по 1000 мг с промежутком в 2 нед. При прогрессирующей дыхательной недостаточности следует рассмотреть вопрос о трансплантации легких [21–23]. Наличие бронхолита требует назначения бронхолитических средств в сочетании с ингаляционными глюкокортикоидами (ГК) в больших дозах, доставляемых через небулайзер. Оппортунистические инфекции поддаются лечению соответствующими (в зависимости от этиологического агента)

противомикробными, противомикотическими, противовирусными средствами. При легочном васкулите показано назначение ГК, цитостатиков и вазодилататоров, прежде всего антагонистов кальция. При выявлении изменений в легких, обусловленных действием антиревматических средств, следует отменить терапию токсичным препаратом и назначить ГК. Целесообразно включение в комплекс лечения плазмафереза. В литературе данные об успешном применении ГИБП в лечении поражения легких у больных РА представлены скудно; более того, в сообщении W.G. Dixon соавт. [24] говорится о росте смертности в когорте больных РА с ИПЛ, которые получали ингибиторы ФНО α , по сравнению с группой больных РА с ИПЛ, получавших традиционную базисную терапию. Другие авторы [25] отмечают, что у пациентов с РА с ИПЛ, получавших терапию ритуксимабом в течение 7 лет, ухудшения функции легких в динамике не отмечено. Это может говорить о перспективах успешного применения ритуксимаба при ИПЛ у больных РА, что требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Чичасова НВ, Владимиров СА, Имаметдинова ГР и др. Функциональные исходы ревматоидного артрита при различных способах противовоспалительной терапии. Научно-практическая ревматология. 2010;(2):30–6. [Chichasova NV, Vladimirov SA, Imametdinova GR, et al. Functional outcomes of rheumatoid arthritis during various procedures of anti-inflammatory therapy. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2010;(2):30–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1413>.
2. Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med. 1990;322(18):1277–89. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199005033221805>.
3. Сайковский РС, Верхотин АА, Чигирина ЮА и др. Анемия и интерстициальное поражение легких как системные проявления ревматоидного артрита: случай из практики. Клиническая практика. 2010;(4):26–30. [Saikovskii RS, Verkhotin AA, Chigirina YuA, et al. Anemia and interstitial damage of lungs as system manifestations of rheumatoid arthritis: case from practice. Klinicheskaya praktika. 2010;(4):26–30. (In Russ.)]
4. Копьева ТН. Патология ревматоидного артрита. Москва: Медицина; 1980. 208 с. [Kop'eva TN. Patologiya revmatoidnogo artrita [Pathology of rheumatoid arthritis]. Moscow: Meditsina; 1980. 208 p.]
5. Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1994;21(1):33–36.
6. Thurlbeck WM, Miller LL, Muller NL, Rosenow EC. Diffuse diseases of the lung. Philadelphia; 1991. 243.
7. Мазуров ВИ, Богданов АН. Диагностика и лечение поражений легких у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2003;(1):52–6. [Mazurov VI, Bogdanov AN. Diagnosis and treatment of pulmonary lesion in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2003;(1):52–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1136>.
8. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 448 с.
9. Paulin F., Doyle T.J., Fletcher E.A. et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis: shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms. Rev. Invest. Clin. 2015; 67 (5): 280–286.
10. Нестерович И.И., Ночевная К.В., Рабик Ю.Д. и др. Комплексная клинко-инструментальная оценка поражения легких у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2016; 5 (54): 535–542. DOI: [10.14412/1995-4484-2016-535-542](http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-535-542).

11. Раскина Т.А., Аверкиева Ю.В., Малышенко О.С. и др. Интерстициальное поражение легких у больной ревматоидным артритом // Современная ревматология. 2014;(1):27–30.
12. Нестерович И.И., Ночевная К.В., Рабик Ю.Д. и др. Комплексная клинко-инструментальная оценка поражения легких у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):535-542.
13. Шамсутдинова Н.Г., Заманова Э.С., Дьякова Е.В., Ильинский В.И. Особенности поражения легких при системной склеродермии и ревматоидном артрите // ПМ. 2016. №4 (96).
14. Botvinikova L.A. The diagnostic of the respiratory pathology in patients with rheumatoid arthritis // Topical issues of medical science and practice, 2016.
15. Муравьев Ю.В. Внесуставные проявления ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):356-362.
16. Нестерович И.И., Ночевная К.В., Рабик Ю.Д., Сперанская А.А., Золотницкая В.П., Амосова Н.А., Амосов В.И., Трофимов В.И., Власов Т.Д. Роль сосудистых нарушений в поражении легких у больных ревматоидным артритом // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2016;15(3):15-23.
17. Бестаев Д.В., Божьева Л.А., Волков А.В., Новиков А.А., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Субклиническая форма интерстициального поражения легких при ревматоидном артрите // Клиницист. 2015;9(1):30-36.
18. Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Поражение легких при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология, 2014;52(4):451–457.
19. Бестаев Д.В., Бестаева Т.Д. К вопросу интерстициального поражения легких при ревматоидном артрите // Современная ревматология. 2014;(4):48–53.
20. Wagner S.A., Mehta A.C., Laber D.A. Rituximab-induced interstitial lung disease. Am J Hematol. 2007; 82(10):916–9. DOI: 10.1002/ajh.20910.
21. Malik S, Toberty E, Thalayasingam N, et al. Natural history of rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. Rheumatology(Oxford). 2012;51(3):79.
22. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 165 с. [Nasonov EL, editor. Revmatologiya.Klinicheskie rekomendatsii [Rheumatology. Clinical recommendations]. 2nd ed., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2010.165 p.]

23. Saketkoo LA, Espinoza LR. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: mycophenolate mofetil as an antifibrotic and disease-modifying antirheumatic drug. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1718–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/arch-inte.168.15.1718>.
24. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1086–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.120626>.
25. Popa C, Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JCW. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 years. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(4):626–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kel393>.