

Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика интерстициальных изменений легких при ревматоидном артрите

Бестаев Д.В., Божьева Л.А., Никонорова Н.О., Глухова С.И., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

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

Контакты: Давид Владимирович Бестаев; davidbestaev@rambler.ru

Contact: David Bestaev; davidbestaev@rambler.ru

Поступила 10.01.14

Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) является нередким внесуставным проявлением ревматоидного артрита (РА).

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязей данных компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и оценки диффузионной способности легких (ДСЛ) с клинико-лабораторными показателями у больных РА с ИПЛ и без него.

Материал и методы. В исследование были включены 79 больных РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г., последовательно поступивших на стационарное лечение в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН. Среди них были 61 (77%) женщина и 18 (23%) мужчин.

Результаты. У 73% (58 из 79) больных при КТВР выявлены признаки ИПЛ. Пациенты с ИПЛ были разделены на три группы. 18 (31%) больных с картиной «матового стекла» вошли в I группу, 34 (58,6%) больных с фиброзом – во II и 6 (10,4%) больных с «сотовым легким» – в III. В IV группу включен 21 (27%) пациент без ИПЛ. У больных ИПЛ с картиной «матового стекла» уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и ревматоидного фактора (РФ) был значительно выше, чем при отсутствии ИПЛ, – соответственно 240 [166; 410,5], 480 [140; 850,5] и 73 [31; 101], 330,5 [118,5; 604,8]. Концентрация СРБ (46 [35; 91]) у пациентов с ИПЛ была выше, чем у больных без поражения легких (24 [18; 31]; $p < 0,05$). ДСЛ в группе больных ИПЛ с картиной «матового стекла» была значительно ниже, чем у больных без ИПЛ, – $59,2 \pm 11,2$ и $79,8 \pm 12,1\%$ от нормы соответственно ($p < 0,001$).

Выводы. Выявленные взаимосвязи между уровнем АЦЦП и величиной ДСЛ, активностью РА по индексу DAS28 и ДСЛ могут свидетельствовать об участии АЦЦП в патогенезе ИПЛ и вовлечении легких в иммуно-воспалительный процесс. Высокий процент курильщиков в нашем исследовании подтверждает значимую роль курения в патогенезе ИПЛ, ассоциированного с РА. Вероятно, картина «матового стекла» у больных РА с ИПЛ является индикатором активности иммунопатологического процесса в легких.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; компьютерная томография высокого разрешения; диффузионная способность легких; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ревматоидный фактор; С-реактивный белок; курение.

Для ссылки: Бестаев ДВ, Божьева ЛА, Никонорова НО и др. Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика интерстициальных изменений легких при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):277–282.

COMPARATIVE CLINICAL, LABORATORY, AND INSTRUMENTAL EVALUATION OF INTERSTITIAL LUNG CHANGES IN RHEUMATOID ARTHRITIS Bestaev D.V., Bozhyeva L.A., Nikonorova N.O., Glukhova S.I., Karateev D.E., Nasonov E.L.

Interstitial lung disease (ILD) is a common extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis (RA).

Objective: to study the associations of the data of high-resolution computed tomography (HRCT) and the estimate of diffusing lung capacity (DLC) with clinical and laboratory parameters in RA patients with and without ILD.

Subjects and methods. 79 RA patients fulfilling the 1987 American College of Rheumatology criteria (61 women and 18 men) admitted to the Nasonova Research Institute of Rheumatology were included.

Results. HRCT revealed signs of ILD in 58 (73%) cases. The patients with ILD were divided into three groups: 1) 18 (31%) patients with ground glass opacities; 2) 34 (58.6%) patients with fibrosis; 3) 6 (10.4%) patients with the honeycomb lung. Twenty-one (27%) patients with ILD were included in Group 4. In the ILD patients with ground glass opacities, the levels of anti-cyclic citrullinated peptide (ACCP) antibodies and rheumatoid factor (RF) were much above those in the patients without ILD (240 [166; 410.5], 480 [140; 850.5] and 73 [31; 101], 330,5 [118.5; 604.8], respectively). In the patients with ILD, the concentration of C-reactive protein (CRP) (46 [35; 91]) was higher than that in those without ILD (24 [18; 31]; $p < 0.05$). In the ILD patients with ground glass opacities, DLC was considerably below that in those with ILD – 59.2 ± 11.2 and $79.8 \pm 12.1\%$ of the normal value, respectively ($p < 0.001$).

Conclusion. The associations found between ACCP antibodies and DLC, DAS28 and DLC may suggest that ACCP antibodies are implicated in the pathogenesis of ILD and the lung is involved in the immunoinflammatory process. The high percent of smokers detected in our investigation confirms the considerable role of smoking in the pathogenesis of RA-associated ILD. In the RA patients with ILD, ground glass opacities must be an indicator of the activity of an immunopathological process in the lung.

Key words: rheumatoid arthritis; high-resolution computed tomography; diffusing lung capacity; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies; rheumatoid factor; C-reactive protein; smoking.

Reference: Bestaev DV, Bozhyeva LA, Nikonorova NO, et al. Comparative clinical, laboratory, and instrumental evaluation of interstitial lung changes in rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3):277–282.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-277-282>

Ревматоидный артрит (РА) — распространенное хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание суставов. Деструкция суставов как исход медленно или быстро прогрессирующего симметричного эрозивного артрита приводит к раннему нарушению функциональной способности, психологическим и социальным ограничениям, что значительно ухудшает качество жизни (КЖ) больных. Следует учитывать и нередко встречающиеся при РА внесуставные проявления, одним из которых является интерстициальное поражение легких (ИПЛ) [1, 2].

Развитие ИПЛ при РА значительно ухудшает прогноз заболевания. Смертность, обусловленная интерстициальным легочным фиброзом, составляет 6% всех причин смерти больных РА [3]. При обзорной рентгенографии органов грудной клетки ИПЛ удается распознать у 1–6% больных, а при использовании компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) частота выявления ИПЛ достигает 50–60% [4].

В настоящее время ведущая роль в диагностике ИПЛ принадлежит КТВР [5–8]. Она позволяет обнаружить следующие признаки ИПЛ: понижение прозрачности легочной паренхимы по типу «матового стекла», симптом интерфейса, утолщение внутри- и междолькового интерстиция, тракционные бронхоэктазы, изменения по типу «сотового легкого».

Снижение прозрачности по типу «матового стекла» может возникнуть при минимальном утолщении альвеолярного интерстиция, инфильтрации стенок альвеол, наличии клеток или жидкости внутри альвеолярных пространств. Кроме того, «матовое стекло» может быть обусловлено эффектом усреднения морфологических изменений, идентифицировать которые не позволяет разрешающая способность метода. Важно отметить, что, хотя снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла» на КТВР является неспецифическим признаком, оно обычно является индикатором активности воспалительного процесса, восприимчивого к гормональной терапии.

При полном замещении воздуха внутри альвеол какой-либо жидкостью, клетками или другим материалом на КТВР выявляются **зоны консолидации легочной ткани**, на фоне которых легочный рисунок не визуализируется. При интерстициальных пневмониях данный признак чаще всего обусловлен пролиферацией клеток в просвете альвеол, внутриальвеолярным отеком и/или фиброзными изменениями.

Неровность контура бронховаскулярного интерстиция (едва заметные короткие линии, перпендикулярные границе раздела между воздушной легочной паренхимой и бронхами или сосудами) носит название **интерфейс-симптом** (irregular interfaces — «неровный интерфейс»). Симптом интерфейса присутствует у 89% пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. Утолщение перибронховаскулярной и междольковой соединительной ткани определяется на КТВР в виде неровных краев, «зазубрин» по ходу сосудов, бронхов и плевры

Утолщение внутрималькового интерстиция приводит к появлению характерной ретикулярной исчерченности. Кроме того, на КТВР может визуализироваться в норме не выявляющаяся центрлобулярная бронхиола, что связано с ее расширением, деформацией, а также утолщени-

ем перибронхиолярного интерстиция (**тракционные бронхоэктазы**).

С помощью КТВР хорошо выявляются **неравномерные утолщения междолькового интерстиция**, которые наилучшим образом визуализируются на периферии легкого в виде перпендикулярной плевре линейной исчерченности. В центральных отделах легких утолщение междольковых септ нескольких соседних вторичных долек проявляется на КТВР в виде множественных полигональных аркад и «интерстициальных тяжей» — патологических линейных структур легких, не соответствующих ходу сосудов и бронхов.

Фиброзные изменения междолькового интерстиция проявляются неровностью контура септальных перегородок и могут служить причиной деформации долек.

Изменения легочной ткани по типу «сотового легкого» являются признаком фиброза в последней стадии и представляют собой множественные мелкие воздушные полости диаметром 2–20 мм с толстыми неровными стенками, чаще всего располагающиеся несколькими слоями субплеврально. В таких случаях определяется грубое нарушение архитектоники легкого, при котором отдельные легочные дольки уже больше не визуализируются.

Проявление перечисленных признаков зависит от степени выраженности интерстициальных нарушений, соотношения фиброзных и воспалительных изменений [9, 10]. КТВР обладает достаточным диагностическим потенциалом, позволяет оценить характер и распространенность патологических изменений, что имеет огромное прогностическое значение.

По данным морфологического исследования, поражение легких у больных РА обнаруживается в 80% случаев [11, 12]. Проведение специальных исследований, включая КТВР и биопсию легкого, выявило, что при РА встречаются различные гистологические варианты ИПЛ: обычная интерстициальная пневмония (ОИП), неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП), организирующаяся пневмония [13]. Условно выделяют две основные формы ИПЛ — доброкачественную и злокачественную, которые могут соответствовать двум гистологическим вариантам — НИП и ОИП. Течение ИПЛ с ОИП является прогностически неблагоприятным. Средняя продолжительность жизни составляет 3,5 года, летальность от 14 до 50% за 2-летний период наблюдения. Пятилетняя выживаемость колеблется в пределах 39–44% [14, 15].

Таким образом, своевременное выявление и дифференциальная диагностика ИПЛ при РА очень важны, поскольку могут влиять на течение заболевания [16].

В ряде исследований продемонстрированы факторы риска развития ИПЛ при РА: мужской пол, курение, длительность заболевания и наличие других системных проявлений. Наиболее тесная связь обнаружена с курением, тогда как ассоциация с мужским полом представляется менее явной. Большинство пожилых больных РА с ИПЛ имеют значительное количество сопутствующих заболеваний, включая сосудистую патологию, рецидивирующие инфекции и в редких случаях васкулит. Деформация пальцев по типу «барабанных палочек» не является частым признаком и встречается гораздо реже, чем у больных идиопатическим легочным фиброзом, даже при одинаковых признаках легочной дисфункции и гипоксии [17–20].

Обязательным условием эффективного газообмена является нормальный процесс диффузии кислорода из альвеол в кровь легочных капилляров через альвеолокапиллярные мембраны, а углекислого газа – в обратном направлении. Диффузионная способность легких (ДСЛ) – показатель, применяемый для характеристики скорости диффузии газов через аэрогематический барьер. ДСЛ зависит от площади функционирующих легочных мембран, толщины и качественных характеристик диффузионного слоя, количества крови в капиллярном русле легких и от количества гемоглобина в крови.

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязей данных КТВР и оценки ДСЛ с клинико-лабораторными показателями у больных РА с ИПЛ и без него.

Материал и методы

В исследование были включены 79 больных РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г., последовательно поступивших на стационарное лечение в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН. Среди них были 61 (77%) женщина и 18 (23%) мужчин.

Средний возраст больных составил $51,3 \pm 12,3$ года, а средняя длительность РА – $11,6 \pm 8,1$ года. Серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) оказались 81% больных, а по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 85%. Значение индекса DAS28 составляло в среднем $5,3 \pm 2,5$. У 6 (8%) больных была I, у 28 (35%) – II, у 30 (38%) – III и у 15 (19%) – IV рентгенологическая стадия РА.

Активность РА определялась по индексу DAS28. Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом (BN ProSpec, Siemens, Германия). При этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария). КТВР легких выполнялась на спиральном компьютерном томографе GE Light Speed VCT (с толщиной среза 0,65 мм).

ДСЛ определяли при помощи бодиплетизмографа MasterScreen Body (Erich Jaeger, Германия) с использованием метода одиночного вдоха [21, 22].

Степень одышки оценивали по шкале MRC (Medical Research Council): 0 – одышка только при энергичной (напряженной) физической нагрузке; 1 – одышка при быстрой ходьбе по ровной местности или при подъеме на небольшую возвышенность; 2 – из-за одышки пациент ходит по ровной местности медленнее, чем люди такого же возраста, либо он вынужден останавливаться при ходьбе по ровной местности в своем обычном темпе; 3 – пациент останавливается из-за одышки через 100 м или после нескольких минут ходьбы по ровной местности; 4 – пациент из-за одышки не выходит из дома либо задыхается при одевании и раздевании [23].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. При сравнении параметров с нормальным распределением применялся

парный t-тест для независимых выборок. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллеса, результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (ИР) [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

У 73% (58 из 79) больных при КТВР выявлены признаки ИПЛ («матовое стекло», утолщение внутривидолькового, междолькового интерстиция, тракционные бронхоэктазы, интерфейс-симптом, «сотовое легкое»). Пациенты с ИПЛ были разделены на три группы: 18 (31%) больных с картиной «матового стекла» вошли в I группу, 34 (58,6%) больных с фиброзом – во II и 6 (10,4%) больных с «сотовым легким» – в III. В IV группу включен 21 (27%) пациент без ИПЛ.

Средний возраст больных РА с ИПЛ составил $52,6 \pm 11,7$ года, средняя продолжительность заболевания – $12,9 \pm 8,9$ года, преобладали женщины (86,2%). У большинства (72,4%) была II или III рентгенологическая стадия РА (табл. 1).

Больные РА без ИПЛ были сопоставимы с пациентами с ИПЛ по этим показателям.

У 60,3% (35 из 58) больных с ИПЛ встречались и другие внесуставные проявления РА: у 13 (22,4%) – ревматоидные узелки (РУ), у 12 (20,7%) – полинейропатия (ПНП), у 9 (15,5%) – синдром Шегрена (СШ), у 1 (1,7%) – кожный васкулит (КВ). В группе без ИПЛ было по одному больному с РУ, ПНП и СШ и не было пациентов с КВ.

Среди больных с ИПЛ курильщиков было достоверно больше (34 из 58, или 58,6%), а индекс курильщика (ИК) был достоверно выше (среднем $24,6 \pm 4,2$ пачек/лет), чем у пациентов без ИПЛ – 5 из 21 (25,8%) и $4,12 \pm 2,03$ пачек/лет соответственно ($p < 0,001$).

При анализе клинической симптоматики ИПЛ у больных РА кашель выявлен в 27,6% (16 из 58) случаев, одышка – в 20,7% (12 из 58), крепитация – в 67,2% (39 из 58). У больных РА без ИПЛ клинических признаков легочной патологии не обнаружено.

Уровни АЦЦП, РФ, СРБ у больных ИПЛ с признаками «сотового легкого» по КТВР и у пациентов без ИПЛ (соответственно 105 [50,4; 122], 306 [112; 556,4], 34 [23; 42] и 73 [31; 101], 330,5 [118,5; 604,8], 24 [18; 31]) существенно не различались ($p > 0,05$).

ДСЛ у больных ИПЛ составила в среднем $57,8 \pm 10,1\%$ от должных величин, что значительно ниже, чем у больных без ИПЛ ($p < 0,001$; табл. 2).

Клиническая картина у всех 6 пациентов с картиной «сотового легкого» была представлена кашлем и одышкой. У одного больного выраженность одышки соответствовала 4, у двоих – 3, у троих – 2 баллам по шкале MRC. При аускультации у всех 6 выслушивалась крепитация. Двое из 6 больных были курильщиками с ИК $6,9 \pm 4,12$ пачек/лет. Курильщиками были и 5 из 21 больного без ИПЛ. ИК у них составлял $4,12 \pm 2,03$ пачек/лет.

У больных ИПЛ с картиной «матового стекла» уровни АЦЦП и РФ были значительно выше, чем при отсутствии ИПЛ, – соответственно 240 [166; 410,5], 480 [140;

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

Параметр	Больные РА с ИПЛ (n=58)	Больные РА без ИПЛ (n=21)	p
Пол: мужчины/женщины, n	14/44	4/17	
Возраст, годы, M±σ	52,6±11,7	49,9±12,8	Нд
Длительность РА, годы, M±σ	12,9±8,9	10,3±7,2	Нд
Серопозитивные по РФ, n (%)	47 (81)	15 (71)	Нд
РФ, МЕ/мл, M±σ	424,6±1097,9	333,2±549,6	Нд
Серопозитивные по АЦЦП, n (%)	49 (85)	17 (81)	Нд
АЦЦП, Ед/мл, M±σ	181,1±59	73,2±68,4	<0,05
DAS28, M±σ	5,76±1,25	4,62±1,73	<0,05
Стадия РА, n (%):			
I	4 (6,9)	2 (9,5)	Нд
II	21 (36,2)	7 (33,3)	Нд
III	21 (36,2)	9 (42,9)	Нд
IV	12 (20,7)	3 (14,3)	Нд
Функциональный класс, n:			
I	13	4	
II	34	14	
III	11	3	
Внесуставные проявления РА, n (%):			
РУ	13 (22,4)	1 (4,8)	<0,05
ПНП	12 (20,7)	1 (4,8)	<0,05
СШ	9 (15,5)	1 (4,8)	Нд
КВ	1 (1,7)	0	Нд

Примечание. Нд – различия недостоверны.

850,5] и 73 [31; 101], 330,5 [118,5; 604,8]. Кроме того, концентрация СРБ (46 [35; 91]) у пациентов с ИПЛ была выше, чем у больных без поражения легких (24 [18; 31]; $p < 0,05$).

ДСЛ в группе больных с ИПЛ с картиной «матового стекла» была значительно ниже, чем у больных без ИПЛ, – 59,2±11,2 и 79,8±12,1% от нормы соответственно ($p < 0,001$). Выявлены обратные корреляционные связи между уровнями АЦЦП и ДСЛ ($r = -0,52$; $p < 0,001$), DAS28 и ДСЛ ($r = -0,46$; $p < 0,05$). У двух пациентов с картиной «матового стекла» наблюдался кашель, крепитация обнаружена у 12, но одышки не было ни в одном случае. В данной группе курильщиками были 14 из 18 (77,8%); ИК – 35,6±10,2 пачек/лет.

Большинство пациентов с ИПЛ – 58,6% (34 из 58) – имели сочетание различных признаков фиброза легких. Уровень АЦЦП у них был достоверно выше, чем у больных без ИПЛ (соответственно 126 [54; 318,6] и 73 [31; 101]).

В то же время содержание РФ и СРБ в этих группах существенно не различалось. При наличии фиброза ДСЛ составляла в среднем 70,7±10,4% от должных величин и была достоверно ниже, чем у больных без ИПЛ ($p < 0,05$). У 8 из 34 пациентов был кашель, у 6 – одышка, у 21 выслушивалась крепитация. В этой группе курильщиков было

больше (18 из 34 – 52,9%), а ИК у них был выше (23,9±9,2 пачек/лет), чем в группе без ИПЛ ($p < 0,01$).

Обсуждение

ИПЛ является одним из частых внесуставных проявлений РА. По данным нашего исследования, ИПЛ при помощи КТВР диагностируется у 73% пациентов с РА. Этот показатель оказался несколько выше, чем у других авторов [4, 24, 27].

У 31% больных с ИПЛ при КТВР выявлена картина «матового стекла». Эта группа пациентов характеризуется высоким уровнем АЦЦП, РФ и СРБ. Выявленные взаимосвязи между уровнем АЦЦП и величиной ДСЛ, активностью РА по индексу DAS28 и ДСЛ могут свидетельствовать об участии АЦЦП в патогенезе ИПЛ и вовлечении легких в иммуновоспалительный процесс. Похожие результаты получены и в другом исследовании [25]. В то же время в ряде проведенных работ взаимосвязи между АЦЦП, индексом DAS28 и развитием ИПЛ при РА не наблюдалась [26, 27].

Серопозитивность по АЦЦП, при наличии интерстициальных изменений легких, может предшествовать развитию РА, особенно у курильщиков [28]. В связи с этим следует рассмотреть вопрос, не может ли позитивность по

Таблица 2 Уровни РФ, АЦЦП, СРБ, ДСЛ у больных РА с различными признаками ИПЛ по данным КТВР и без поражения легких

Показатель	Больные РА с ИПЛ			Больные РА без ИПЛ (n=21)
	с картиной «матового стекла» (n=18)	с картиной «сотового легкого» (n=6)	с различными признаками фиброза (n=34)	
РФ, МЕ/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	480 [140; 850,5]	306 [112; 556,4]	344 [104; 584,5]	330,5 [118,5; 604,8]
АЦЦП, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	240 [166; 410,5]	105 [50,4; 122]	126 [54; 318,6]	73 [31; 101]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	46 [35; 91]	34 [23; 42]	27 [20; 54]	24 [18; 31]
ДСЛ, % от должных величин, M±σ	59,2±11,2	57,8±10,1	70,9±12,7	79,8±12,1

АЦЦП предшествовать развитию ИПЛ у больных РА. Это может оказаться особенно актуальным у курильщиков, так как курение стимулирует специфическое цитруллинирование в легких, ведущее к выработке АЦЦП, способствуя, таким образом, раннему развитию легочной патологии при РА [8, 29, 30]. Поражение легких на ранних стадиях РА характеризуется вовлечением дыхательных путей, и, возможно, легкие следует рассматривать как место инициации иммунопатологического процесса при РА. Курение является триггером поражения легких, однако нельзя исключить и существование других факторов, стимулирующих местное воспаление дыхательных путей, даже у никогда не куривших больных с повышением и без повышения уровня АЦЦП [31, 32].

Высокий процент курильщиков, выявленных в нашем исследовании, подтверждает значимую роль курения в патогенезе ИПЛ, ассоциированного с РА. Эти данные согласуются с результатами других исследований [31–33].

Оценка клинической симптоматики ИПЛ показала наличие крепитации в 67,2%, кашля в 27,6% и одышки в 20,7% случаев. Одышка у больных РА с ИПЛ появляется позже, чем другие клинические признаки, поскольку физическая активность пациентов ограничена из-за поражения суставов. Только выраженные бронхообструктивные изменения на фоне ИПЛ могут выдвинуть одышку на первый план. Все наши больные с ИПЛ с выявленной при КТВР картиной «сотового легкого» имели клинически значимые проявления ИПЛ, причиной которых, очевидно, стала глубокая перестройка легочной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насоновой, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331.]
- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358(9285):903–11. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06075-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06075-5).
- 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):525–35.
- Froidevaux-Janin S, Dudler J, Nicod LP, Lazor R. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Rev Med Suisse*. 2011 Nov 23;7(318):2272–7.
- Mayberry JP, Primack SL, Muller NL. Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high-resolution CT findings. *Radiographics*. 2000;20(6):1623–35.
- Tanaka N, Kim JS, Newell JD, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology*. 2004;232(1):81–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2321030174>. Epub 2004 May 27.
- Webb WR, Muller NL, Naidich DP. High-resolution CT of the lung, 3rd ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001.
- Reynisdottir G, Nyren S, Harju A, et al. Lung changes detected by high resolution tomography are present in ACPA positive RA patients already at disease onset. *Am Coll Rheumatol*. 2011;63:2176.
- Юдин АЛ, Афанасьева НИ, Абович ЮА, Георгиади СГ. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике интерстициальных пневмоний. Медицинская визуализация. 2002;4:40–8. [Yudin AL, Afanas'eva NI, Abovich YuA, Georgiadi SG. Computer tomography of high resolution in diagnostics the interstitialnykh of pneumonia. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2002;4:40–8. (In Russ.)]
- Ascherman DP. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(5):363–9. DOI: [10.1007/s11926-010-0116-z](https://doi.org/10.1007/s11926-010-0116-z).
- Cervantes-Peres P, Toro-Perez AH, Rodriguez-Jurado P. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *JAMA*. 1980;243(17):1715–59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1980.03300430017014>.
- Liu G, Friggeri A, Yang Y, Milosevic J, et al. miR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis. *J Exp Med*. 2010;207(8):1589–97. DOI: [10.1084/jem.20100035](https://doi.org/10.1084/jem.20100035). Epub 2010 Jul 19.
- Kim EA, Lee KS, Johkoh T, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics*. 2002;22 Spec No:S151–65. DOI: http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc04s151.
- Демина АВ, Раденска-Лоповок СГ, Фоломеева ОМ, Эрдес Ш. Причины смерти у больных с ревматическими заболеваниями в Москве. Терапевтический архив. 2005;77(4):77–82. [Demina AV, Radaneska-Lopovok SG, Folomeeva OM, Erdes Sh. Causes of death in patients with rheumatic diseases in Moscow. *Terapevticheskii arkhiv*. 2005;77(4):77–82. (In Russ.)]
- Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1583–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27405>.
- Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung diseases. The relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*. 2009;136(5):1397–405. DOI: [10.1378/chest.09-0444](https://doi.org/10.1378/chest.09-0444).
- Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in RA patients that carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):366–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.041079>. Epub 2005 Jul 13.
- Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Goronzy JJ. The influence of

Одним из факторов риска развития ИПЛ при РА является наличие других внесуставных проявлений, в первую очередь РУ [24]. У наших больных РА с ИПЛ РУ встречались в 22,4%, ПНП – в 20,7%, СШ – в 15,5% случаев. Кроме того, у одной пациентки отмечался КВ.

Вероятно, картина «матового стекла» у больных РА с ИПЛ является индикатором активности иммунопатологического процесса в легких. Возможно, выявленную при проведении КТВР легких больных РА картину «матового стекла» можно условно считать начальной стадией фибрирования легких. Именно этот период соответствует понятию «окно терапевтических возможностей», когда с помощью активной противовоспалительной терапии можно если не излечить больного полностью, то весьма существенно замедлить развитие патологического процесса. Для разработки эффективной патогенетической терапии ИПЛ при РА необходимо проведение крупных клинических исследований.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

- sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(5):817–22. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199805\)41:5%3C817::AID-ART7%3E3.0.CO;2-S](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199805)41:5%3C817::AID-ART7%3E3.0.CO;2-S).
19. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med.* 2008;168(2):159–66. DOI: [10.1001/archinternmed.2007.59](http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2007.59).
 20. Rajasekaran AB, Shovlin D, Lord P, Kelly CA. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis; a comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(9):1022–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/40.9.1022>.
 21. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al.; ATS/ERS task force. Standardization of spirometry. *Eur Resp J.* 2005;26(2):319–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>.
 22. Черняк АВ, Неклюдова ГВ. Диффузионная способность легких. В кн.: Функциональная диагностика в пульмонологии. Практическое руководство. Под ред. А.Г. Чучалина. Москва: Атмосфера; 2009. С. 94. [Chernyak AV, Neklyudova GV. Diffusive ability of lungs. In: *Funktsional'naya diagnostika v pul'monologii. Prakticheskoe rukovodstvo* [Functional diagnostics in pulmonology. Practical Guide]. Chuchalin AG, editor. Moscow: Atmosfera; 2009. P. 94.]
 23. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, et al. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J.* 1999;12(2):363–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.12020363>.
 24. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2005;25(6):429–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-004-0472-y>.
 25. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis.* 2013 May 28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203160>.
 26. Inui N, Enomoto N, Suda T, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in lung diseases associated with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem.* 2008 Sep;41(13):1074–7. DOI: [10.1016/j.clinbiochem.2008.06.014](http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.06.014). Epub 2008 Jul 3.
 27. Mohd Noor N, Mohd Shahrir MS, Shahid MS, et al. Clinical and high resolution computed tomography characteristics of patients with rheumatoid arthritis lung disease. *Int J Rheum Dis.* 2009 Jul;12(2):136–44. DOI: [10.1111/j.1756-185X.2009.01376.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1756-185X.2009.01376.x).
 28. Gizinski AM, Mascolo M, Loucks JL, et al. Rheumatoid arthritis (RA)-specific autoantibodies in patients with interstitial lung disease and absence of clinically apparent articular RA. *Clin Rheumatol.* 2009;28(5):611–3. DOI: [10.1007/s10067-009-1128-9](http://dx.doi.org/10.1007/s10067-009-1128-9). Epub 2009 Feb 28.
 29. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope) – restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21575>.
 30. Baka Z, Edit Buzas E, Nagy G. Rheumatoid arthritis and smoking: putting the pieces together. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):238–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2751>.
 31. Verpoort KN, Papendrecht-van der Voort EA, van der Helm-van Mil AH, et al. Association of smoking with the constitution of the anti-cyclic citrullinated peptide response in the absence of HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):2913–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22845>.
 32. Demoruelle M, Weisman M, Derber L, et al. Lung abnormalities in subjects with elevations of rheumatoid arthritis-related autoantibodies without arthritis by examination and imaging suggest the lung is an early and perhaps initiating site of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:A25 DOI: [10.1136/annrheumdis-2011-201231](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201231).
 33. Padyukov L, Silva C, Stolt P, et al. A gene environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(10):3085–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20553>.