

Поражения респираторной системы при ревматических заболеваниях: анализ литературы и собственные данные

Е. В. Калинина, В. П. Голоскова, А. Р. Бабаева

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные современных публикаций по проблеме респираторных поражений при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (РЗ) и результаты собственных исследований по анализу частоты и спектра бронхолегочной патологии у пациентов с ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС), системными заболеваниями соединительной ткани, АНЦА-васкулитами. Поражения респираторной системы при РЗ обнаруживаются в 24,5–70,2% пациентов, по данным разных авторов. В структуре бронхолегочной патологии преобладают интерстициальные заболевания легких, легочный фиброз и нарушения бронхиальной проходимости. Полиморфизм легочных проявлений РЗ включает легочную гипертензию, которая регистрируется более чем у трети пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани. Как показали собственные клинические данные, поражения органов дыхания имели место у 33 человек (27,5%) из 120 пациентов с иммуновоспалительными РЗ. Лидирующими формами поражения были интерстициальная пневмония и интерстициальный легочный фиброз. Среди пациентов с доказанной бронхолегочной патологией оказались лица с РА, ССД, АНЦА-васкулитами, АС и болезнью Шегрена. В статье приведен клинический пример развития интерстициальной пневмонии у пациентки с РА. Обсуждается вклад неконтролируемого ревматоидного воспаления и болезнь-модифицирующей терапии в манифестацию поражения легочного интерстиция. Показан положительный эффект ингибитора ИЛ-6 в купировании активности РА и легочных проявлений заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматические заболевания, поражения легких, интерстициальная пневмония, ингибиторы ИЛ-6.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Respiratory system involvement in rheumatic diseases: literature analysis and original data

E. V. Kalinina, V. P. Goloskova, A. R. Babaeva

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

SUMMARY

The article presents the data of current publications on the problem of respiratory lesions in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases and the results of our own studies on the frequency and spectrum of bronchopulmonary pathology in patients with rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), systemic connective tissue diseases, and ANCA vasculitis. Respiratory system lesions are detected in 24.5–70.2% of patients with inflammatory RD according to different authors. Interstitial lung diseases, pulmonary fibrosis, and bronchial obstruction prevail in the structure of respiratory disorders. Polymorphism of pulmonary manifestations of RD includes pulmonary hypertension, which is recorded in more than a third of patients with systemic connective tissue diseases. As our own clinical data showed, respiratory lesions occurred in 33 people (27.5%) out of 120 patients with immune-mediated inflammatory RD. The leading form of damage was interstitial pneumonia and interstitial pulmonary fibrosis. Among the patients with determined lung involvement were individuals with RA, SSc, ANCA vasculitis, AS and Sjogren's disease. The article presents a clinical case of the interstitial pneumonia in a patient with RA. The contribution of uncontrolled rheumatoid inflammation and disease-modifying therapy to the manifestation of pulmonary involvement is discussed. The positive effect of IL-6 inhibitor in abolishing RA activity and pulmonary lesion is shown.

KEYWORDS: rheumatic diseases, lung lesions, interstitial pneumonia, IL-6 inhibitors.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Растущий интерес к проблеме патологии бронхолегочной системы у больных ревматическими заболеваниями (РЗ) обусловлен влиянием поражения легких на качество жизни больных, течение и прогноз конкретного заболевания. Наличие и тяжесть поражения респираторной системы в значительной мере определяют и стратегию лечения такого пациента [1, 2]. Важными факторами риска развития поражения респираторной системы у пациентов с РЗ являются высокая активность заболевания, курение, носительство аллеля HLA-DRB-1, высокий уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), серопозитивность по ревматоидному фактору

(РФ), уровень С-реактивного белка (СРБ), пожилой возраст, мужской пол. Целый ряд традиционных болезнь-модифицирующих препаратов и биологических агентов способны индуцировать поражение легочного интерстиция и другую респираторную патологию [3, 4].

При РЗ в патологический процесс могут вовлекаться различные отделы бронхолегочной системы: легочный интерстиций, дыхательные пути, сосуды легких и плевра. При этом развитие поражения органов дыхания может быть обусловлено самим заболеванием, лекарственной терапией, присоединением вторичной инфекции. Так, при ревматоидном артрите (РА), анкилозирующем спондилите (АС)

ведущее место среди заболеваний органов респираторной системы занимают интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – наиболее тяжелая форма поражения легких, которая патогенетически связана с факторами риска и аутоиммунными механизмами. Более того, по мнению некоторых исследователей, слизистая дыхательных путей является «первичной мишенью», вовлекающей в патологический процесс при РА, опережая воспаление суставов [5, 6].

У пациентов с РЗ носительство аллеля HLA-DRB1 ассоциировано с гиперцитруллинированием белков, индуцированным курением. Согласно гипотезе «слизистой природы» патогенеза РЗ, нарушение иммунологической толерантности к цитруллинированным белкам развивается в дыхательной системе, а затем распространяется на суставы и приводит к развитию артрита. Важный механизм АЦЦП-индуцированного воспаления связан с образованием NETs (neutrophil extracellular trap), которые расположены вблизи легочных фибробластов и индуцируют их гиперактивацию и дифференцировку в миофибробласты. По мнению большинства исследователей, тяжесть легочных поражений в значительной степени коррелирует с высоким титром серологических маркеров – ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Один из ключевых провоспалительных цитокинов интерлейкин 17А (ИЛ-17А) имеет также выраженные профибротические эффекты. Они проявляются в экспрессии ИЛ-17А рецепторов на фибробластах и в способности ИЛ-17А индуцировать пролиферацию фибробластов с последующей продукцией коллагена и гликозаминогликанов внеклеточного матрикса [4–6].

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) рассматривается как одно из самых частых и тяжелых легочных поражений при РА, которое встречается у 10–52 % больных. В соответствии с классификацией ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП) выделяют следующие морфологические типы поражения легких при РА: обычную интерстициальную пневмонию (ОИП), неспецифическую интерстициальную пневмонию (НСИП), криптогенную организующуюся пневмонию (ОП), лимфоцитарную и десквамативную пневмонию, а также диффузные альвеолярные повреждения (ДАП) или геморрагии [4].

Клинические симптомы РА-ИЗЛ неспецифичны и включают одышку при физической нагрузке, кашель сухой или с выделением скудной мокроты, ощущение сдавления в грудной клетке, утомляемость, двустороннюю крепитацию при аускультации на высоте вдоха. Золотым стандартом выявления ИЗЛ является компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), которая в определенной степени отражает характер морфологических изменений в легких. Следует подчеркнуть, что к основным признакам ОИП при КТВР относятся: преобладание изменений в кортикальных и базальных отделах легких; диффузные двусторонние, часто асимметричные ретикулярные изменения в сочетании с признаками фиброза в виде мелких субплевральных воздушных кист («сотовое легкое») и/или периферических тракционных брон-

хоэктазов или бронхиолоэктазов; уменьшение объема пораженных частей легких; нарушения архитектоники легочной ткани. По данным литературы, ОИП встречается наиболее часто (13–56 %), затем – НСИП (12–30 %) и ОП (11–15 %), реже всего эти паттерны сочетаются. Развитие ОИП при РА ассоциируется с быстрым снижением функции легких, более частой потребностью в госпитализации и кислородной поддержке [2, 5].

Группой японских исследователей (А. Tanaka et al., 2017) было показано, что структурная патология легких при КТВР либо клинические признаки имели место в 70,2 % случаев в группе из 208 пациентов с РА. При этом наиболее часто диагностировано нарушение бронхиальной проходимости (55 % в структуре поражения легких), тогда как рентгенологические признаки ИЗЛ либо очаговые поражения обнаруживались в 39 и 21,6 % случаев соответственно (7). По данным других авторов, вовлечение легких в иммуновоспалительный процесс при суставной форме РА наблюдается реже – лишь в 24,46 % случаев, тогда как при сочетании РА и синдрома Шегрена клинические и КТ-признаки легочного поражения имели место у 63,83 % пациентов [8]. Анализ патологии респираторной системы в амбулаторной группе, состоящей из пациентов с РА, псориатическим артритом и спондилоартритом показал, что при стандартной рентгенографии органов грудной клетки структурная патология бронхолегочной системы обнаружена у 38 %, при этом у 63,2 % пациентов из этой группы не было никакой респираторной симптоматики (9).

Интересные данные были представлены группой турецких исследователей (G. S. Usun et al., 2024), которые проверили анализ результатов КТ 4117 пациентов с РА на предмет наличия у них поражения легких в виде очаговых/узловых образований. Оказалось, что в данной популяции пациентов очаговые поражения легких имели место у 680 человек, при этом у трети из них (30,6 %) структурные изменения в легких были идентифицированы как ревматоидные узлы. При оценке возможной ассоциации между ревматоидными узлами в легких и лечением метотрексатом такая связь не была подтверждена, что, по мнению авторов, делает возможным продолжение терапии метотрексатом при обнаружении ревматоидного поражения легких [10].

С введением в практику КТВР значительно возросла частота выявления поражения легких и при АС [11]. При этом у пациентов с неизменной рентгенограммой легких и без респираторных симптомов КТВР-признаки обнаруживаются уже на ранних стадиях болезни. Наиболее частые находки при КТВР – это апикальный фиброз, эмфизема легких, интерстициальные поражения с различными КТВР-паттернами, лимфаденопатия, утолщение стенок бронхов и бронхоэктазы, а также поражение плевры. Известно, что изменения в паренхиме легких не всегда коррелируют с продолжительностью заболевания, выраженностью респираторных симптомов и показателями функции внешнего дыхания, за исключением одной из типичных форм легочного поражения при АС – апикального фиброза. Поражение паренхимы легких при АС носит прогрессирующий характер [12, 13].

Поражение дыхательной системы при системной склеродермии (ССД) является одной из характерных висцеральных локализаций склеродермического процесса. По данным группы испанских исследователей, ИЗЛ имело место у 33,3 % из 42 пациентов (все женщины) с ССД, при этом легочная гипертензия была подтверждена у 11,9 % (14). В основе легочного поражения лежит ИЗЛ с развитием фиброза, утолщением интимы сосудов с сужением или полной облитерацией их просвета, приводящих к развитию легочной гипертензии. Развитию пневмофиброза предшествуют воспалительные изменения с картиной альвеолита. Степень выраженности фиброза зависит от длительности болезни и степени ее активности (15). При хронизации ИЗЛ нарастает структурная перестройка легочной ткани с формированием полостей, с гиперэластозом в стенках альвеол, периваскулярным склерозом, что является основой формирования так называемого сотового легкого [15, 16]. Зачастую осложнения, обусловленные вовлечением интерстиция легких при ССД, становятся ведущими при определении прогноза, так как развитие легочного фиброза и/или легочного васкулита при ССД является определяющим маркером неблагоприятного исхода заболевания, а по клинической значимости превосходит поражение почек. Особое значение имеет ассоциация с антицентромерными антителами (АТ), при обнаружении которых снижается вероятность ИЗЛ при ССД, в то время как наличие АТ к топоизомеразе-1 (анти-Scl-70) ассоциируется с высоким риском ИЗЛ быстро прогрессирующего течения [17]. По данным литературы, 10-летняя выживаемость пациентов с ССД составляет 74,9 %, а в случае ИЗЛ при ССД выживаемость больных в течение 10 лет значительно ниже – 29–69 % [17, 18].

Поражение легких при системных АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела)-ассоциированных васкулитах обычно сопровождается капилляритами. В легочной паренхиме выявляют внесосудистые инфильтраты с микроабсцессами, зонами некроза, геморрагии, а также признаки эозинофильной и организующейся пневмонии. По данным литературы, ИЗЛ встречаются чаще при микроскопическом полиангиите (МПА) (до 45 %), реже при гранулематозе с полиангиитом (ГПА) (менее 5 %), а при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (ЭГПА) описаны лишь единичные случаи развития интерстициального поражения легких [19]. Стоит отметить, что при АНЦА-ИЗЛ отмечается значительное преобладание антител к миелопероксидазе (МПО-АНЦА) – в 46–71 % случаев по сравнению с антителами к протеиназе 3 (ПР3-АНЦА) – в 0–29 % случаев. К настоящему времени существует несколько потенциальных патогенетических механизмов АНЦА-ассоциированного ИЗЛ. Согласно одной из гипотез, формирование интерстициального легочного фиброза при АНЦА-васкулитах может быть следствием рецидивирующих эпизодов диффузного альвеолярного кровотечения. В соответствии со второй гипотезой МПО-АНЦА могут сами по себе играть роль в патогенезе ИЗЛ. Исследования показали, что активация нейтрофилов антителами к МПО приводила к выработке большого количества окислительных соединений. Повреждение, вызванное внеклеточными

нейтрофильными ловушками, которые выделяются АНЦА-активированными нейтрофилами при их гибели, также может вносить вклад в легочный патологический процесс. Внеклеточные нейтрофильные ловушки способны активировать легочные фибробласты и стимулировать их дифференцировку в миофибробласты. АНЦА-ИЗЛ можно разделить на две основные группы: интерстициальные поражения легких при наличии развернутой картины системного васкулита (как правило, МПА), требующего проведения стандартной иммуносупрессивной терапии, и случаи идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП), установленной в качестве первичного диагноза и сочетающейся с АНЦА. У пациентов второй группы необходимо оценить уровень воспалительных маркеров, а также провести поиск внелегочных проявлений васкулита, таких как поражения почек, нервной системы, кожи, дыхательных путей, суставов. В случае наличия классификационных критериев АНЦА-васкулита необходимо проводить стандартную иммуносупрессивную терапию. Если же такие данные отсутствуют, то назначение иммуносупрессивной терапии зависит от КТ-паттерна поражения легких [19, 20].

К числу РЗ с частым вовлечением респираторной системы относится болезнь Шегрена. Респираторные проявления синдрома Шегрена многообразны и различаются по степени тяжести, чем объясняется широкая вариабельность их регистрации: от 9 до 20 % с преобладанием женщин. Частота респираторных проявлений оценивается в среднем 10 % через 1 год после постановки диагноза и увеличивается к 5-му году заболевания до 20 %. Поражение легких ассоциировано с другими системными проявлениями, с гипергаммаглобулинемией, антиядерными антителами, ревматоидным фактором, антителами против SS-A и SS-B [21].

Структурные нарушения, которые наблюдаются по данным КТ, представлены повреждениями центральных и периферических бронхов и бронхиол: бронхоэктазы (5–54 %), мозаичные участки обеднения легочного рисунка (22 %), утолщение бронхиальной стенки (8–68 %), а также центродольные узелки и разветвления (6–29 %). При фолликулярном бронхиолите может наблюдаться умеренное утолщение междольковых перегородок и воздушных кист в совокупности с лимфоцитарной интерстициальной пневмонией. При синдроме Шегрена часто отмечается гиперреактивность бронхов, характеризующаяся усилением кашля при воздействии раздражителей. Наиболее частым заболеванием дыхательных путей у пациентов с синдромом Шегрена является бронхиолит, который может быть как изолированным, так и ассоциированным с интерстициальным пневмонитом. Частота бронхоэктазов у пациентов с синдромом Шегрена по оценке КТ, по данным литературы, варьирует от 7 до 54 %. В большинстве случаев это касается цилиндрических бронхоэктазов [22]. У 10–35 % больных синдромом Шегрена имеют место рецидивирующие легочные инфекции, обусловленные нарушением мукоцилиарного клиренса, дефицитом местного иммунитета, желудочно-пищеводным рефлюксом, наличием бронхоэктазов, пародонтопатии и применением иммуносупрессивных препаратов [23].

Среди ИЗЛ неспецифическая интерстициальная пневмония является наиболее распространенной, она наблюдается у 45 % пациентов с респираторной патологией и характеризуется следующей картиной при КТ: двухбазальные и симметрично преобладающие ретикулярные аномалии с тракционной бронхоэктазией, перибронховаскулярные расширения, субплевральные и легочные уплотнения. Острая интерстициальная пневмония, как правило, встречается у пациентов пожилого возраста и проявляется на КТ двусторонними зонами интралобулярного ретикулярного ослабления с тракционными бронхоэктазами и небольшими кистозными изменениями [5].

Что касается других РЗ, то, по данным современных исследований, частота поражения респираторной системы при смешанном заболевании соединительной ткани достигает 50,9 %. В число респираторных поражений наряду с плевральным выпотом, ИЗЛ и легочным фиброзом авторами была включена внутригрудная лимфоаденопатия, которая имела место у 26,9 % пациентов [24]. Полиморфизм легочных поражений характерен и для системных заболеваний соединительной ткани, в частности при системном васкулите – артериите Такаэсу. По данным Z. Li et al. [25], при ретроспективном анализе результатов КТВР у 237 пациенток с артериитом Такаэсу в КНР поражение легких было диагностировано в 57,8 % случаев. В число этих поражений были включены легочная гипертензия с окклюзией либо стенозом артерий, гиперплазия легочного интерстиция, очаговые и инфильтративные тени, поражения плевры. Следует отметить, что в 9 случаях был верифицирован туберкулез легких, риск которого при аутоиммунных заболеваниях, как известно, возрастает.

В последние годы появились многочисленные доказательства того, что иммуновоспалительные РЗ сопровождаются развитием легочной гипертензии. Так, повышение систолического давления в легочной артерии было обнаружено у 34,2 % пациентов с РА в испанской популяции [26]. В группе пациентов с СКВ (87 больных) легочная гипертензия была документирована у 38 %, все пациенты имели симптомы, главным образом одышку и тахикардию. Масштабный анализ частоты регистрации легочной гипертензии у пациентов госпитальной группы с верифицированным диагнозом ССД был проведен исследователями из США (F. Sami et al., 2023). Из 21930 пациентов, включенных в национальный регистр, у 17 % была диагностирована легочная гипертензия, которая в значительной мере определяет прогноз и риск неблагоприятного исхода при ССД [27].

Как следует из представленного анализа данных литературы, поражения респираторной системы весьма характерны для иммуновоспалительных РЗ. При этом форма и тяжесть поражения в значительной мере определяют прогноз, а также являются основанием для применения более активной иммуносупрессивной терапии, включающей наряду с традиционными цитостатиками биологические агенты и таргетные препараты.

В связи с клинической значимостью данного аспекта ревматологии нами была изучена распространенность бронхолегочной патологии у пациентов ревматологического профиля.

Цель исследования заключалась в анализе частоты и спектра поражения респираторной системы у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ), анкилозирующим спондилитом (АС), системной склеродермией (ССД), АНЦА-системными васкулитами, болезнью Шегрена.

Материалы и методы

В исследование было включено 120 пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, проходивших стационарное лечение в ГУЗ «Клиническая больница № 4» г. Волгограда в период с 2019 по 2023 г. Среди наблюдаемой группы было 78 женщин (65 %) в возрасте от 22 до 84 лет (средний возраст 56,1 года) и 42 мужчины (35 %) в возрасте от 31 до 80 лет (средний возраст 53,5 года). Пациентам было выполнено стандартное клиническое обследование с обязательным проведением КТ органов грудной клетки. Была детально проанализирована медицинская документация наблюдаемых пациентов, включая амбулаторные карты и результаты предшествующих исследований. На основании имеющихся документов и результатов проведенного дополнительного обследования в общей группе пациентов с РЗ поражение органов дыхания было верифицировано у 33 (27,5 %) человек, из которых было 23 женщины (69,7 %) и 10 мужчин (30,3 %), средний возраст – 57,6 года. Изменения в легких были выявлены на основании данных компьютерной томографии с высоким разрешением (КТВР), рентгенографии органов грудной клетки и спирометрии. Среди пациентов с легочными проявлениями 13 человек (39,4 %) страдали РА (9 (69 %) женщин, 4 (31 %) мужчины), средний возраст – 58,5 года. Диагноз РА устанавливался на основании критериев EULAR 2010. Активность заболевания оценивалась по индексу DAS-28. Низкая активность наблюдалась у 1 (7,7 %) пациента, умеренная – у 7 (53,8 %), а высокую активность имели 5 больных (38,5 %). Все пациенты были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ) и АЦЦП. В качестве базисной противовоспалительной терапии (БПВП) 8 (61,5 %) принимали метотрексат (МТ) в средней дозировке 13,5 мг/нед, 2 пациента (15,4 %) – лефлуномид (20 мг). 9 пациентов принимали глюкокортикостероиды (ГКС) (69,2 %) в средней дозе 3 мг в сутки (в пересчете на преднизолон). Таргетную и генно-инженерную биологическую терапию (ГИБП) получали 4 (30,7 %) пациента: 2 (15,4 %) – тофацитиниб, 1 (7,7 %) – тоцилизумаб, 1 (7,7 %) – сарилумаб. В структуре заболеваний легких лидирующее место занимала интерстициальная пневмония, которая была диагностирована у 7 (53,9 %) пациентов, на втором месте оказалась ХОБЛ – 3 (23,1 %) пациента, 1 пациент (7,7 %) имел бронхоэктатическую болезнь, у 1 (7,7 %) диагностирован инфильтративный туберкулез и у 1 (7,7 %) – рак легкого.

У 7 (21,2 %) пациентов с легочной патологией (все женщины, средний возраст – 55,3 года) была системная склеродермия (ССД), диагноз устанавливался на основании критериев ACR-EULAR 2013 г. Все получали в качестве терапии ГКС в средней дозировке 3,5 мг в пересчете

на преднизолон, 3 пациентки (42,9%) получали микофенолата мофетил. В группе пациентов с легочными проявлениями ССД у всех наблюдались интерстициальные изменения, легочная гипертензия имела место у 1 пациентки (16,7%).

В группе пациентов с поражением дыхательной системы 5 пациентов (15,2%) (4 мужчины, 1 женщина) страдали анкилозирующим спондилитом (АС). Диагноз АС устанавливался согласно критериям ASAS 2009 г. Средний возраст составил 52,2 года. Среди них 4 (80%) были носителями антигена HLA-B27. Активность заболевания определялась по индексу ASDAS-СРБ: низкая активность болезни отсутствовала в исследуемой популяции, умеренная отмечалась у 1 (20%) пациента, высокая – у 3 (60%), очень высокая – у 1 (20%). Из БПВП 1 (20%) пациент принимал сульфасалазин. Терапию ГИБП получали 3 (60%) человека (2 – этанерцепт, 1 – секукинумаб). Все принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В структуре патологии легких интерстициальная пневмония и ХОБЛ встречались чаще всего, ими страдали по 2 (по 40%) пациента соответственно, а у 1 (20%) был диагностирован хронический необструктивный бронхит.

Из числа пациентов с признаками поражения респираторной системы 5 (15,2%) человек страдали АНЦА-ассоциированным васкулитом, из которых было 3 (60%) женщины и 2 (40%) мужчины, средний возраст составил 58,75 года. Диагнозы устанавливались согласно критериям ACR/EULAR 2022. 4 (80%) пациента получали преднизолон, терапия традиционными БПВП была назначена всем: 3 (60%) пациента получали микофенолата мофетил, 2 (40%) – азатиоприн. Бронхолегочные проявления распределились следующим образом: 3 (60%) пациента имели очаговые и инфильтративные тени в легких, характерные для гранулематозного поражения, у 1 (20%) пациента описана картина интерстициальной пневмонии, у 1 (20%) пациента с синдромом Чарджа – Стросса имела место бронхиальная астма.

На болезнь Шегрена в структуре легочных поражений при РЗ пришлось 9,1%. Это были 3 пациентки с типичной клинической картиной сухого синдрома. Диагноз устанавливался на основании критериев ACR/EULAR 2016. Все больные получали ГКС в средней дозе в пересчете на преднизолон 3,75 мг в сутки. У всех 3 пациенток выявлялась интерстициальная пневмония, у одной из них имела место легочная гипертензия.

В качестве примера приводим клиническое наблюдение развития поражения легких у пациентки с РА

Пациентка Н., 55 лет, с 2013 г. наблюдалась у ревматолога с диагнозом ревматоидный артрит, серопозитивный, поздняя клиническая стадия. Первоначально в качестве базисной противовоспалительной терапии (БПВП) принимала плаквенил в дозе 400 мг/сут. В 2014 г. препарат был заменен на метотрексат (МТ) 15 мг/нед с положительным эффектом. При усилении активности заболевания периодически получала инъекции ГКС до 4 раз в год. В 2022 г. ухудшение состояния – усилились боли и скованность в суставах, появилась припухлость, была госпитализирована для коррекции терапии. Учитывая высокую активность

РА к терапии, был добавлен голимумаб (Г) 50 мг 1 раз в 4 недели подкожно. На фоне комбинации МТ и Г была достигнута умеренная активность по индексу DAS28, однако через 8 месяцев появилась сыпь папулезного характера на коже лица и груди, пациентка была госпитализирована. При поступлении была осмотрена дерматологом, выставлен диагноз токсикодермии. Проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование, в ходе которого до данным КТ ОГК от 08.06.2023 были выявлены справа во всех долях и слева в нижней доле множественные (не менее 10) округлые мягкотканые субплевральные образования с нечеткими контурами, максимальный диаметр до 2 см. Жалобы со стороны дыхательной системы отсутствовали. Не исключался специфический процесс, онкопатология, что потребовало отмены МТ и Г. Пациентка была направлена для дообследования к онкологу, фтизиатру, пульмонологу. В течение июня–сентября проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование, дважды выполнено КТ ОГК, консультирована онкологом, фтизиатром – данных за специфический процесс, онкопатологию выявлено не было.

На основании результатов проведенного обследования подтвержден факт поражения легких в форме интерстициальной пневмонии. В связи с вероятностью развития этого поражения вследствие воздействия базисной терапии препараты МТ и Г не рассматривались как рациональная терапевтическая опция в последующем. По данным КТ ОГК, на фоне отмены лекарственной терапии МТ и Г наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения интерстициальных поражений легких. Однако после базисной и биологической терапии отмечена высокая клинико-лабораторная активность РА: нарастал суставной, появился лихорадочный синдром, активность РА по индексу DAS28 составила 6,44. В связи с этим коллегиально было принято решение о переключении пациентки на монотерапию ингибитором интерлейкина-6 (ИЛ-6) – сарилумабом в дозе 200 мг п/к 1 раз в 2 недели. Через 4 недели от момента инициации была достигнута умеренная активность РА по индексу DAS28 3,8, а через 8 недель – низкая активность по DAS28 3,1. На КТ ОГК от декабря 2023 г. – интерстициальных изменений в легких не выявлено. Связаны ли в данном клиническом наблюдении интерстициальные изменения в легких с приемом лекарственных препаратов (МТ или Г) или с высокой активностью РА – вопрос остается открытым. Вместе с тем, по нашему мнению, более вероятно, что легочные проявления явились следствием сохраняющейся активности РА и недостаточной эффективности предыдущей терапии. Смена болезнь-модифицирующей терапии на ингибитор ИЛ-6, рекомендованный к применению при наличии системных проявлений в виде ИЗЛ, позволила снизить активность заболевания и устранить изменения в легких.

Заключение

Приведенный клинический пример наглядно демонстрирует, что при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, в т.ч. при РА, патологический процесс является системным и характеризуется вовлечением легких. В ряде случаев развитие ИЗЛ или обнаружение очаговой

диссеминации в легких связывают с побочным действием метотрексата либо ингибитора ФНО-альфа, однако чаще этот феномен обусловлен сохраняющейся активностью аутоиммунного процесса. В случае манифестации легочных поражений возникает необходимость включения ингибитора ИЛ-6 в базисную терапию либо переключение пациента на монотерапию ингибитором ИЛ-6. Следует отметить, что в последние годы изучается влияние ингибиторов янус-киназ на ИЗЛ. В частности, было показано, что барицитиниб редуцирует развитие легочного и кожного фиброза у мышей с блеоминин-индуцированным фиброзом. В связи с этим сделан вывод о перспективе использования барицитиниба в лечении системного склероза [28].

Таким образом, современные исследования по анализу системных проявлений РЗ подтверждают, что иммуновоспалительные процессы характеризуются вовлечением респираторной системы. Поражение легких наблюдается практически при каждом заболевании из спектра аутоиммунных и иммуновоспалительных РЗ. Расширение представлений о механизмах развития бронхолегочных поражений и их клинических проявлений при РЗ является необходимым для совершенствования способов диагностики, рациональной терапии и профилактики.

Список литературы / References

- Насонов Е.А., Гордеев А.В., Галушко Е.А. Ревматические заболевания и мультиморбидность. *Терапевтический архив*. 2015; 87 (5): 4–9. Nasonov E.L., Gordeev A.V., Galushko E.A. Rheumatic diseases and multi-morbidity. *Therapeutic Archive*. 2015; 87 (5): 4–9.
- Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.А. Поражение легких при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 526 (4): 451–457. Bestaev D.V., Karateev D.E., Nasonov E.L. Lung damage in rheumatoid arthritis. *Scientific and practical rheumatology*. 2014; 526 (4): 451–457.
- Pinheiro FA, Souza DC, Sato EI. A study of multiple causes of death in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2015 Dec;42(12):2221–8
- Насонов Е.А., Ананьева Л.П., Авдеев С.Н. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022; 60 (6): 517–534. Nasonov E.L., Ananyeva L.P., Avdeev S.N. Interstitial lung diseases in rheumatoid arthritis: a multidisciplinary problem of rheumatology and pulmonology. *Scientific and practical rheumatology*. 2022; 60 (6): 517–534.
- Ананьева Л.П. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом. Ананьева Л.П. [и др.]. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58 (6): 631–636. Ananyeva L.P. Chronic fibrotic interstitial lung diseases with progressive phenotype. Ananyeva L.P. [et al.]. *Scientific and practical rheumatology*. 2020; 58 (6): 631–636.
- Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, Giacomelli R, Cipriani P. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 2021 Feb; 20 (2): 102735.
- Tanaka A. et al. Cluster analysis of pulmonary lesions in RA: airway disease is shared and critical pulmonary abnormality in RA/ DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.5828
- Halidou AR. et al. Pulmonary involvement in Rheumatoid arthritis and secondary Sjogren syndrome. DOI: 10/1136/annrheumdis-2022-eular.630
- Winter L. et al. BONN Pulsa: pulmonary screening in arthritis – prevalence of pulmonary manifestations in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and peripheral spondyloarthritis. DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.2221
- Uzun G.S. et al. Progression of rheumatoid pulmonary nodules: what are the predictive factors? DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.1945
- El Maghraoui A. Extraarticular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur. J. Intern. Med.* 2011; 22 (6): 554–560. DOI: 10.1016/j.ejim.2011.06.006
- Kanathur N., Lee Chiong T. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin. Chest Med.* 2010; 31 (3): 547–554. DOI: 10.1016/j.ccm.2010.05.002
- Трофименко И.Н., Нашатырева М.С., Черняк Б.А. Поражение легких при анкилозирующем спондилите. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 97–102. Trofimenko I.N., Nashatyreva M.S., Chernyak B.A. Lung damage in ankylosing spondylitis. *Pulmonology*. 2017; 27 (1): 97–102. DOI: 10.18093/08690189201727197102
- Rodríguez J.E.O. et al. Pulmonary involvement and functional limitation in Systemic sclerosis. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6576
- Ананьева Л.П. Диагностика и лечение интерстициального поражения легких при системной склеродермии. *Современная ревматология*. 2018; 12 (2): 12–21. Ananyeva L.P. Diagnosis and treatment of interstitial lung damage in systemic scleroderma. *Modern rheumatology*. 2018; 12 (2): 12–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-2-12-21
- Лесняк В.Н., Ананьева Л.П., Конева О.А. и др. Полуколичественные визуальные методы оценки выраженности интерстициальных поражений легких по данным компьютерной томографии при системной склеродермии. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 41–50. Lesnyak V.N., Ananyeva L.P., Koneva O.A. and others. Semi-quantitative visual methods for assessing the severity of interstitial lung lesions according to computed tomography in systemic scleroderma. *Pulmonology*. 2017; 27 (1): 41–50. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-41-50
- Coffin V. Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: a review. *Respirology*. 2016; 21 (2): 245–258. DOI: 10.1111/resp.12588
- Нашатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Интерстициальное поражение легких при системной склеродермии (обзор литературы и собственное клиническое наблюдение). *Пульмонология*. 2020; 30 (1): 102–108. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-102-108
- Анаев Э.Х. Легочные васкулиты: дифференциальная диагностика. *Практическая пульмонология*. 2017; 1: 51–57. Анаев Э.Х. Pulmonary vasculitis: differential diagnosis. *Practical pulmonology*. 2017; 1: 51–57.
- Волошинова Е.В., Кароли Н.А., Никитина Н.М., Махина В.И., Ребров А.П. Особенности течения и поражения органов при АНЦА-ассоциированных васкулитах. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/Терапия. 2019; 2 (28): 110–116. Voloshinova E.V., Karoli N.A., Nikitina N.M., Makhina V.I., Rebrov A.P. Features of the course and organ damage in ANCA-associated vasculitis. (In Russ.). DOI: https://dx.doi.org/10.18565/Therapy. 2019; 2 (28): 110–116.
- Kreider M., Highland K. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35: 255–264.
- Flament T., Bigot A., Chaigne B., Henique H. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *European Respiratory Review* 2016; 25: 110–178.
- Cornec D., Devauchelle-Pensec V., Tobón G.J. et al. B cells in Sjögren's syndrome: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *J. Autoimmun.* 2012; 39: 161–167.
- Amri R. et al. Epidemiological profile of the pulmonary diseases in mixed connective tissue disease: about 55 cases. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.6207
- Li Z. et al. Imaging manifestations of pulmonary involvement in Takayasu arteritis. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5102
- Azpiri-Lopez J.R. et al. Pulmonary hypertension among Hispanic patients with rheumatoid arthritis. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7184
- Sami F. et al. Pulmonary arterial hypertension in Systemic sclerosis: a national interpatient analysis. DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.333
- Gulle S. et al. Baricitinib ameliorates bleomycin-induced pulmonary and skin fibrosis via JAK1/2 inhibition. DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.5329

Статья поступила / Received 13.11.2024

Получена после рецензирования / Revised 14.11.2024

Принята к публикации / Accepted 14.11.2024

Сведения об авторах

Калинина Елена Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии. ORCID: 0000-0002-1762-6056

Голоскова Виктория Павловна, клинический ординатор по специальности «терапия», ИНМФО. ORCID: 0009-0007-7862-2132

Бабеева Аида Руфатовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии. ORCID: 0000-0002-7588-8089

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Автор для переписки: Бабеева Аида Руфатовна. E-mail: arbabaeva@list.ru

About authors

Kalinina Elena V., PhD Med, associate professor, associate professor at Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0002-1762-6056

Goloskova Victoria P., clinical resident in the internal diseases speciality. ORCID: 0009-0007-7862-2132

Babaeva Aida R., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0002-7588-8089

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Babaeva Aida R. E-mail: arbabaeva@list.ru

Для цитирования: Калинина Е.В., Голоскова В.П., Бабеева А.Р. Поражения респираторной системы при ревматических заболеваниях: анализ литературы и собственные данные. *Медицинский алфавит*. 2024; (29): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-29-7-12>

For citation: Kalinina E.V., Goloskova V.P., Babaeva A.R. Respiratory system involvement in rheumatic diseases: literature analysis and original data. *Medical alphabet*. 2024; (29): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-29-7-12>

