

К вопросу интерстициального поражения легких при ревматоидном артрите

Бестаев Д.В.¹, Бестаева Т.Д.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ,
Северная Осетия-Алания, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А;

²362019, Россия, Республика Северная Осетия-Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, для которого характерны хронический эрозивный артрит и внесуставные проявления. Поражение легких является одним из частых внесуставных проявлений РА и может проявляться патологией бронхиального дерева, ревматоидными узелками, синдромом Каплана, поражением плевры, интерстицием легких (интерстициальное поражение легких — ИПЛ). Использование компьютерной томографии высокого разрешения позволяет диагностировать ИПЛ при РА примерно в 70% случаев, хотя частота ИПЛ может быть ниже (от 4 до 30%) в зависимости от методов диагностики, критериев отбора больных. Существует несколько гистопатологических вариантов ИПЛ, дифференциальная диагностика которых может вызывать затруднения. Обычная интерстициальная пневмония (ОИП) и неспецифическая интерстициальная пневмония являются основными вариантами ИПЛ, ассоциированного с РА. ИПЛ с картиной ОИП имеет более тяжелое течение, чем ИПЛ с другими гистологическими вариантами. Картина ИПЛ может осложняться вероятным токсическим эффектом ряда базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), применяемых для лечения РА, например метотрексата и лефлуномида, и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α . Необходимо дальнейшее исследование патогенеза поражения легких при РА, роли синтетических БПВП и ГИБП в развитии ИПЛ. Присутствие такого внесуставного проявления, как ИПЛ, влияет на выбор терапевтической тактики у больных РА. Актуальность изучения ИПЛ при РА не вызывает сомнений. В статье обсуждается современное состояние исследований в данной области.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; интерстициальное поражение легких.

Контакты: Давид Владимирович Бестаев; davidbestaev@rambler.ru

Для ссылки: Бестаев ДВ, Бестаева ТД. К вопросу интерстициального поражения легких при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2014;(4):48–53.

Interstitial lung involvement in rheumatoid arthritis

Bestaev D.V.¹, Bestaeva T.D.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²North-Ossetian State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;

²40, Pushkinskaya St., Vladikavkaz 362019, Republic of North Ossetia-Alania, Russia

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune rheumatic disease of unknown etiology, characterized by chronic erosive arthritis and extraarticular manifestations. Pulmonary involvement is one of the common extraarticular manifestations of RA and may show itself as bronchial tree lesions, rheumatoid nodules, Caplan's syndrome, and lesions in the pleura or pulmonary interstitium (interstitial lung involvement (ILI)). High-resolution computed tomography allows the diagnosis of ILI in RA in nearly 70% of cases although the incidence of ILI may be lower (4 to 30%) depending on diagnostic methods and patient selection criteria. There are several histopathological types of ILI, the differential diagnosis of which can be troublesome. Usual interstitial pneumonia (UIP) and nonspecific interstitial pneumonia are major types of RA-associated ILI. UIP-pattern ILI has a more severe course than ILI with other histological patterns. The clinical presentation of ILI may be complicated by the likely toxic effect of a number of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) used to treat RA, such as methotrexate and leflunomide, and biological agents (BAs), tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors. The pathogenesis of pulmonary involvement in RA and the role of synthetic DMARDs and BAs in the development of ILI call for further investigations.

An extraarticular manifestation, such as ILI, affects the choice of treatment policy in patients with RA.

The relevance of a study of ILI is beyond question. The paper discusses the state-of-the-art of investigations in this area.

Key words: rheumatoid arthritis; interstitial lung involvement.

Contact: David Vladimirovich Bestaev; davidbestaev@rambler.ru

For reference: Bestaev DV, Bestaeva TD. Interstitial lung involvement in rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology Journal. 2014;(4):48–53.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-48-53>

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, для которого характерны хронический эрозивный артрит и внесу-

ставные проявления [1–8]. Поражение легких — одно из частых внесуставных проявлений РА, которое может проявляться патологией бронхиального дерева, ревматоидны-

ми узелками, синдромом Каплана, поражением плевры [9, 10], интерстиция (интерстициальное поражение легких – ИПЛ) [11–14]. Первые сведения о поражении легких при РА были опубликованы в 1948 г. P. Ellman и R. Ball [11], 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 [15–20]. Присутствие такого внесуставного проявления, как ИПЛ, влияет на выбор терапевтической тактики у больных РА [21–23].

Картина ИПЛ может осложняться вероятным токсическим эффектом ряда базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), применяемых для лечения РА, например метотрексата (МТ) и лефлуномида (ЛЕФ) [24, 25], и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α [26, 27].

Использование компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) позволяет диагностировать ИПЛ при РА примерно в 70% случаев, хотя его частота может быть ниже (от 4 до 30%) [6, 14, 28] в зависимости от методов диагностики, критериев отбора больных [17].

В основе классификации ИПЛ при РА лежит консенсус Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (АТО/ЕРО) [29] по идиопатической интерстициальной пневмонии [30, 31].

Существует несколько гистопатологических вариантов ИПЛ [17], дифференциальная диагностика которых может вызывать затруднения [32]. 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 [14, 31, 33]. ИПЛ с картиной ОИП имеет более тяжелое течение, чем ИПЛ с другими гистологическими вариантами [31, 33].

Преобладание модели ОИП отличает ИПЛ при РА от большинства других системных заболеваний соединительной ткани, как правило, характеризующихся преобладанием картины НИП [32, 34].

Хотя РА чаще встречается у женщин, ИПЛ чаще выявляется у мужчин [9, 10, 19, 31], соотношение мужчин и женщин – 2:1 [10]. И если частота тяжелых внесуставных проявлений, таких как ревматоидный васкулит, в последние десятилетия снизилась, то распространенность ИПЛ оста-

лась неизменной [35, 36]. ИПЛ часто является ранней и бессимптомной находкой при РА. В недавно проведенном исследовании [37] у 27% пациентов с длительностью РА 2 года были диагностированы КТВР-признаки ИПЛ. В другом исследовании [17] при длительности РА 3 года признаки ИПЛ были выявлены у 25% пациентов.

ИПЛ при РА наряду с кардиоваскулярными осложнениями является одной из основных причин смерти больных. Медиана выживаемости составляет 2,6 года против 9,9 года при РА без ИПЛ [7, 38, 39]. Смертность при ИПЛ-РА в основном связана с прогрессированием патологического процесса в легких и развитием дыхательной недостаточности [40]. Инфекционные осложнения, развитие рака легких, тромбоэмболия легочной артерии незначительно влияют на уровень смертности [40, 41].

Несмотря на эти данные, больные с ИПЛ при системных заболеваниях соединительной ткани, в том числе при ИПЛ-РА с гистологической картиной ОИП, имеют лучший прогноз, чем пациенты с идиопатическим легочным фиброзом [9, 31, 42]. Хотя, по данным P. Ellman и R. Ball [11], прогноз у больных ИПЛ при РА с картиной ОИП не отличается от прогноза при идиопатическом легочном фиброзе. В другом исследовании [10] продемонстрирована меньшая выживаемость больных ИПЛ-РА с картиной ОИП, чем у пациентов с гистологической картиной НИП.

В ряде работ показана ассоциация различных генетических, иммунологических факторов, а также неблагоприятных факторов окружающей среды с развитием ИПЛ при РА. У пациентов с РА воздействие диоксида кремния на легкие может способствовать возникновению синдрома Каплана, впервые описанного в начале 50-х годов XX в. [43, 44]. Этот синдром характеризуется появлением на всей поверхности легких, но в большей степени по периферии, множественных четко отграниченных закругленных узелков различного диаметра, выявляемых при рентгенологическом исследовании грудной клетки [44, 45]. Узелки могут сливаться и образовывать большой узел, который может кальцифицироваться или трансформироваться в полость [44, 45].

Курение является независимым фактором риска развития ИПЛ при РА [46, 47], особенно при стаже курения ≥ 10 лет [47, 48]. Ассоциация с курением отчетливо прослеживается при ИПЛ с картиной ОИП [30, 49–54]. Тем не менее в недавнем исследовании, в котором участвовали 356 пациентов с РА и поражением легких, связь между стажем курения и

Гистологическая и клиническая классификация ИПЛ при РА

Гистологический тип	Клинический диагноз
ОИП	Идиопатический фиброзирующий альвеолит (синонимы: идиопатический легочный фиброз, криптогенный фиброзирующий альвеолит)
НИП	НИП
Организирующаяся пневмония	Криптогенная организирующаяся 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 организирующаяся пневмония является предпочтительным термином, однако широко используется синоним «идиопатический облитерирующий бронхиолит с организирующейся пневмонией».

развитием ИПЛ не была подтверждена [22]. По данным этого исследования, возможными факторами риска развития ИПЛ при РА являются высокие титры ревматоидного фактора (РФ) и в меньшей степени серопозитивность по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), наличие гена *HLA-DRB1*1502*, а также пожилой возраст [22]. Связь между риском развития ИПЛ-РА и высоким уровнем РФ была подтверждена и в других исследованиях [37, 55]. Данные о влиянии АЦЦП на развитие ИПЛ являются противоречивыми [56–58]. В ряде работ показано, что высокий уровень РФ и АЦЦП может наблюдаться у курильщиков с ИПЛ без клинических признаков РА [59, 60]. В легочной ткани у больных ИПЛ-РА отмечались процессы цитруллинирования [61], а также специфические изоформы белка Hsp90 [62]. Усиленное цитруллинирование белков в легких потенцируется курением и связано с повышенной активностью фермента пептидиларгинин деиминазы, что, возможно, не только влияет на прогрессирование ИПЛ, но и, вероятно, является триггером РА [63].

Один из возможных факторов риска развития ИПЛ при РА — пожилой возраст [17, 19, 22]. G. Koduri и соавт. [17] показали, что чем в более старшем возрасте дебютировал РА, тем выше был риск развития ИПЛ. Аналогичные результаты были получены Т. Bongartz и соавт. [19] и S. Mori и соавт. [22].

Другими факторами риска развития ИПЛ у больных РА являются: высокая клиническая активность [19, 37], наличие функциональных нарушений высокого класса [17], эрозий в суставах и подкожных ревматоидных узелков [19].

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.

Использование МТ может индуцировать развитие пневмонита/ИПЛ у 0,86–6,9% пациентов с РА [64]. Возможным предиктором «метотрексатного» поражения легких может стать обнаружение у пациентов аллеля *HLA-A*31:01* [65]. Данный генетический подтип чаще встречается у японцев по сравнению с кавказоидами (8,7% по сравнению с 3,9%), что, возможно, объясняет повышенный риск «метотрексатного» поражения легких у пациентов с РА в Японии [66].

Применение ЛЕФ может вызвать прогрессирование ИПЛ у больных РА и оказать потенциальное влияние на выживаемость [67–69]. Основным механизмом ЛЕФ-индуцированного пневмонита является реакция гиперчувствительности, аналогичная таковой при «метотрексатном» пневмоните [70]. Развитие ИПЛ, возможно, связано с повышением плазменной концентрации активного метаболита ЛЕФ A771726, что может вызвать трансформацию эпителиальных клеток легочной ткани в фиброзную ткань [71] — процесс, известный как «эпителиально-мезенхимальная трансформация» (ЭМТ) [72]. 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 [71].

В последние годы увеличилось число сообщений о дебюте или прогрессировании ИПЛ после применения

ГИБП, в частности ингибиторов ФНО α [73–75]. Эти препараты занимают важное место в терапии РА [76, 77]. 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 [74, 78, 79]. Механизм возникновения ИПЛ, индуцированного ингибиторами ФНО α , окончательно не изучен. ФНО α , как правило, рассматривается в качестве главного цитокина, участвующего в патогенезе ИПЛ [80–82]. 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 [83]. В экспериментах на мышах с блеомицин-индуцированным легочным фиброзом введение ингибиторов ФНО α позволяло эффективно уменьшить воспаление, что способствовало «заживлению» легочной ткани [84]. Терапия ингибиторами ФНО α может вызывать экспрессию противовоспалительных цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста α , потенциально оказывающий профибротическое действие [85].

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 [74]. Смертность у таких пациентов составляет 30% и повышается до 60% при прогрессировании ранее существовавшего ИПЛ [74]. Пожилой возраст больных (старше 60–65 лет) является неблагоприятным прогностическим фактором [74, 79]. 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 [86]. Для подтверждения этих результатов необходимо дальнейшее исследование большего числа пациентов.

Несмотря на имеющиеся факты, свидетельствующие о связи между использованием ингибиторов ФНО α и развитием ИПЛ, в последующем были получены противоречивые данные. Крупное исследование, включавшее 8417 пациентов, страдающих РА, болезнью Бехтерева, псориазическим артритом, не показало повышения уровня ИПЛ у 4200 пациентов, получавших ингибиторы ФНО α , по сравнению с больными, использовавшими синтетические БПВП (ОР 1,03; 95% ДИ 0,51–2,07) [87]. Результаты данного исследования позволяют предположить отсутствие повреждающего действия на легкие терапии ИНФ [88–90] и ЭТЦ [91]. Своеобразную и неоднозначную связь между применением ингибиторов ФНО α и течением ИПЛ представили К. Komiya и соавт. [92], которые отметили положительную динамику ИПЛ у больного с РА в начале тера-

О Б З О Р Ы

пии АДА. Однако оценка ИПЛ в динамике, свидетельствовала о его прогрессировании.

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 [93]. В одной из работ [27] сообщается о развитии ИПЛ *ex novo* после инфузии РТМ. В другом исследовании [94] авторы отмечают развитие ИПЛ при лечении РТМ лимфопролиферативных заболеваний. 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 цито-

токсических Т-клеток с последующим сосудисто-альвеолярным повреждением [95].

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.

Таким образом, актуальность изучения ИПЛ при РА не вызывает сомнений. Для окончательного уточнения патогенеза поражения легких при РА, определения роли синтетических БПВП и ГИБП в развитии ИПЛ необходимы дополнительные крупные многоцентровые клинические исследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Насонов ЕЛ. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. Клиническая фармакология и терапия. 2006;1–5:55–8. [Nasonov EL. Perspective of administration of monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in rheumatoid arthritis in Russia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2006;1–5:55–8. (In Russ.).]
- Caporali R, Cavagna L, Montecucco C. Pain in arthritis. *Eur J Pain Suppl*. 2009;3(2):123–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eujps.2009.07.009>.
- Govoni M, Caporali R. Predicting and managing the progression of structural damage in rheumatoid arthritis: where do we stand? *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4):459–63.
- Krishnan E, Lingala B, Bruce B, Fries J F. Disability in rheumatoid arthritis in the era of biological treatments. *Annals Rheum Dis*. 2012;71(4):213–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200354>.
- Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):54–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10705>.
- Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2000;19(6):213–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/PL00006853>.
- Cavagna L, Boffini N, Cagnotto G, et al. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: more than a simple association. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:147354. Epub 2012 Sep 13.
- Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(3):360–6. DOI: [10.1097/BOR.0b013e32835f693f](http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835f693f).
- Gauhar UA, Gaffo AL, Alarcon GS. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(4):430–40. DOI: [10.1055/s-2007-985664](http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-985664).
- De Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis*. 2011;8(1):53–82. DOI: [10.1177/1479972310393758](http://dx.doi.org/10.1177/1479972310393758).
- Ellman P, Ball R. Rheumatoid arthritis with joint and pulmonary manifestations. *Br Med J*. 1948;2(4583):816–20. DOI: [10.1136/bmj.2.4583.816](http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.4583.816).
- Rubin EH. Pulmonary lesions in «rheumatoid disease» with remarks on diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *Am J Med*. 1955;19(4):569–82. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(55\)90347-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(55)90347-8).
- Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1322–8. DOI: [10.1183/09031936.00092309](http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00092309).
- Ascherman DP. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(5):363–9. DOI: [10.1007/s11926-010-0116-z](http://dx.doi.org/10.1007/s11926-010-0116-z).
- Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119(3):471–503.
- Cervantes-Perez P, Toro-Perez AH, Rodriguez-Jurado P. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *J Am Med Association*. 1980;243(17):1715–9. DOI: [10.1001/jama.243.17.1715](http://dx.doi.org/10.1001/jama.243.17.1715).
- Nogee LM, Dunbar AE, Wert SE, et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *New Engl J Med*. 2011;344(8):573–9. DOI: [10.1056/NEJM200102223440805](http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200102223440805).
- Grutters JC, du Bois RM. Genetics of fibrosing lung diseases. *Eur Respir J*. 2005;25(5):915–27. DOI: [10.1183/09031936.05.00133404](http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00133404).
- Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med*. 2012;106(11):1591–9. DOI: [10.1016/j.rmed.2012.07.006](http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.07.006).
- Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum*. 1996;39(10):1711–9.
- Koduri G, Norton S, Young A, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1483–9. DOI: [10.1093/rheumatology/keq035](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq035).
- Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. Best practice and research. *Clin Rheumatol*. 2007;21(5):907–27. DOI: [10.1016/j.berh.2007.05.007](http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2007.05.007).
- 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: [10.1002/art.27405](http://dx.doi.org/10.1002/art.27405).
- Toyoshima M, Chida K, Suda T, Sato M. Methotrexate might increase mortality from interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(9):1024.
- Inokuma S. Leflunomide-induced interstitial pneumonitis might be a representative of disease-modifying antirheumatic drug-induced lung injury. *Exp Opin Drug Safety*. 2011;10(4):603–11. DOI: [10.1517/14740338.2011.560835](http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2011.560835).
- Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):256–64. DOI: [10.1016/j.semarthrit.2010.11.002](http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.11.002).
- Panopoulos ST, Sfikakis PP. Biological treatments and connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(5):362–7. DOI: [10.1097/MCP.0b013e3283483ea5](http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283483ea5).
- Richman NC, Yazdany J, Graf J, et al. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis in a multiethnic cohort of predominantly Hispanic and Asian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(2):92–7. DOI: [10.1097/MD.0b013e318289ce01](http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e318289ce01).
- Agust T C. American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277–304.
- Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H,

- et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1411–7. DOI:10.1183/09031936.00019210.
31. Lee HK, Kim DS, Yoo BY, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127(6):2019–27. DOI: 10.1378/chest.127.6.2019.
32. Cavagna L, Caporali R, Abdi-Ali L, et al. Cyclosporine in anti-Jo1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2013;40(4):484–92. DOI: 10.3899/jrheum.121026.
33. Manjunatha YC, Seith A, Kandpal H, Das CJ. Rheumatoid arthritis: spectrum of computed tomographic findings in pulmonary diseases. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2010;39(6):235–46. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2009.06.002.
34. Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a review. *Curr Respir Care Rep*. 2012;1(4):224–32. DOI: 10.1007/s13665-012-0028-7.
35. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, et al. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in olmsted county, Minnesota, in 1995–2007 versus 1985–1994: a population-based study. *J Rheumatol*. 2011;38(6):983–9. DOI: 10.3899/jrheum.101133.
36. Bartels CM, Bell CL, Shinki K, et al. Changing trends in serious extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis among united state veterans over 20 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1670–5. DOI: 10.1093/rheumatology/keq135.
37. Habib HM, Eisa AA, Arafat WR, Marie M. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2011;30(2):217–21. DOI: 10.1007/s10067-010-1492-5.
38. Young A, Koduri G, Batley M, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):350–7. DOI: 10.1093/rheumatology/ke1253.
39. Khan EA, Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT. Cardiovascular morbidity in rheumatoid arthritis patients in North Canterbury, New Zealand 1999–2008. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(1):19–23.
40. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):372–8. DOI: 10.1164/rccm.201004-0622OC.
41. Hamblin MJ, Horton MR. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma. *Pulm Med*. 2011;2011:872120. DOI: 10.1155/2011/872120.
42. Stolt P, KKillberg H, Lundberg I, et al. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):582–6. DOI: 10.1136/ard.2004.022053.
43. Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax*. 1953;8(1):29–37.
44. Schreiber J, Koschel D, Kekow J, et al. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Eur J Intern Med*. 2010;21(3):168–72. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.02.004.
45. Yahya A, Bengtsson C, Lai TC, et al. Smoking is associated with an increased risk of developing ACPA-positive but not ACPA-negative rheumatoid arthritis in Asian populations: evidence from the Malaysian MyEIRA case-control study. *Mod Rheumatol*. 2012;22(4):524–31. DOI: 10.1007/s10165-011-0544-2.
46. Mikuls TR, Sayles H, Yu F, et al. Associations of cigarette smoking with rheumatoid arthritis in African Americans. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):3560–8. DOI: 10.1002/art.27716.
47. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, et al. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(3):223–7. DOI: 10.1002/art.27716.
48. Thorley AJ, Tetley TD. Pulmonary epithelium, cigarette smoke, and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(4):409–28.
49. Balbi B, Cottin V, Singh S, et al. Smoking-related lung diseases: a clinical perspective. *Eur Respir J*. 2010;35(2):231–3. DOI: 10.1183/09031936.00189309.
50. Vassallo R, Ryu JH. Smoking-related interstitial lung diseases. *Clin Chest Med*. 2012;33(1):165–8. DOI: 10.1183/09031936.00189309.
51. Westedt ML, Hazes JMW, Breedveld FC, et al. Cigarette smoking and pulmonary diffusion defects in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1998;18(1):1–4. DOI: 10.1007/s002960050045.
52. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, et al. Rheumatoid arthritis lung disease: determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum*. 1996;39(10):1711–9.
53. 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.
54. Sakaida H. IgG rheumatoid factor in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *Ryumachi*. 1995;35(4):671–7.
55. Alexiou I, Germenis A, Koutroumpas A, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide-2 (CCP2) autoantibodies and extra-articular manifestations in Greek patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(4):511–3. DOI: 10.1007/s10067-007-0800-1.
56. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, et al. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(6):979–82. DOI: 10.3899/jrheum.101261.
57. Inui N, Enomoto N, Suda T, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in lung diseases associated with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem*. 2008;41(13):1074–7. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.06.014.
58. Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, et al. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med*. 2012;106(7):1040–7. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.03.006.
59. 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.
60. Bongartz T, Cantaert T, Atkins SR, et al. Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):70–5. DOI: 10.1093/rheumatology/ke1202.
61. Harlow L, Rosas IO, Gochuico BR, et al. Identification of citrullinated hsp90 isoforms as novel autoantigens in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2013;65(4):869–79. DOI: 10.1002/art.37881.
62. Klareskog L, Malmström V, Lundberg K, et al. Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin Immunol*. 2011;23(2):92–8. DOI: 10.1016/j.smim.2011.01.014.
63. Saravanan V, Kelly C. Drug-related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(7):787–9. DOI: 10.1093/rheumatology/ke1075.
64. Furukawa H, Oka S, Shimada K. HLA-A*31:01 and methotrexate-induced interstitial lung disease in Japanese rheumatoid arthritis patients: a multidrug hypersensitivity marker? *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):153–5. DOI: 10.1371/journal.pone.0033133.
65. Shidara K, Hoshi D, Inoue E, et al. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. *Mod Rheumatol*. 2010;20(3):280–6.
66. Ju JH, Kim SI, Lee JH, et al. Risk of interstitial lung disease associated with leflunomide treatment in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):2094–6. DOI: 10.1002/art.22666.
67. Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1065–8. DOI: 10.1093/rheumatology/kep050.

68. Sawada T, Inokuma S, Sato T, et al. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1069–72. DOI: 10.1093/rheumatology/kep052.
69. Martin N, Innes JA, Lambert CM, et al. Hypersensitivity pneumonitis associated with leflunomide therapy. *J Rheumatol*. 2007;34(9):1934–7.
70. Namba T, Tanaka K, Ito Y, et al. Induction of EMT-like phenotypes by an active metabolite of leflunomide and its contribution to pulmonary fibrosis. *Cell Death Differ*. 2010;17(12):1882–95. DOI: 10.1038/cdd.2010.64.
71. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, et al. The myofibroblast: one function, multiple origins. *Am J Pathol*. 2007;170(6):1807–16. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070112.
72. Peno-Green L, Lluberas G, Kingsley T, Brantley S. Lung injury linked to etanercept therapy. *Chest*. 2002;122(5):1858–60. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070112.
73. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):256–64. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.002.
74. Pearce F, Johnson SR, Courtney P. Interstitial lung disease following certolizumab pegol. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):578–80. DOI: 10.1093/rheumatology/ker309.
75. Caporali R, Pallavicini FB, Filippini M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF- α agents: a reappraisal. *Autoimmun Rev*. 2010;8(3):274–80. DOI: 10.1016/j.autrev.2008.11.003.
76. Montecucco C, Caporali R, Matucci-Cerinic M. Updating the Italian society for rheumatology recommendations for biologic therapy in adult patients with inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatology*. 2011;29(3 Suppl.66):S3–6.
77. Schuller A, Coudurier M, Lega JC, et al. Interstitial lung disease and anti-TNF- α therapy in rheumatoid arthritis: two different patterns? *Rev Mal Respir*. 2010;27(3):232–7. DOI: 10.1016/j.rmr.2010.01.011.
78. Mori S, Imamura F, Kiyofuji C, Sugimoto M. Development of interstitial pneumonia in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab, an anti-tumor necrosis factor α -neutralizing antibody. *Mod Rheumatol*. 2006;16(4):251–5. DOI: 10.1007/s10165-006-0491-5.
79. Ye Q, Dai H, Sarria R, et al. Increased expression of tumor necrosis factor receptors in cryptogenic organizing pneumonia. *Respir Med*. 2011;105(2):292–7. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.10.022.
80. Thomson EM, Williams A, Yauk CL, Vincent R. Overexpression of tumor necrosis factor- α in the lungs alters immune response, matrix remodeling, and repair and maintenance pathways. *Am J Pathol*. 2012;180(4):1413–30. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.12.020.
81. Mikami Y, Yamauchi Y, Horie M, et al. Tumor necrosis factor superfamily member LIGHT induces epithelial-mesenchymal transition in A549 human alveolar epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;428(4):451–7. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.10.097.
82. Sen S, Peltz C, Jordan K, Boes TJ. Infliximab-induced nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Med Sci*. 2012;344(1):75–8. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31824c07e8.
83. Kuroki M, Noguchi Y, Shimono M, et al. Repression of bleomycin-induced pneumopathy by TNF. *J Immunol*. 2003;170(1):567–74.
84. Wynn T A. Fibrotic disease and the TH1/TH2 paradigm. *Nature Rev Immunol*. 2004;4(8):583–94.
85. 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: 10.1136/ard.2009.120626.
86. Herrinton LJ, Harrold LR, Liu L, et al. Association between anti-TNF- α therapy and interstitial lung disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(4):394–402. DOI: 10.1002/pds.3409.
87. Vassallo R, Matteson E, Thomas CF Jr. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor- α inhibition. *Chest*. 2002;122(3):1093–6. DOI: 10.1378/chest.122.3.1093.
88. Bargagli E, Galeazzi M, Rottoli P. Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis and pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2004;24(4):708. DOI: 10.1183/09031936.04.00076904.
89. Antoniou KM, Mamoulaki M, Malagari K, et al. Infliximab therapy in pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(1):23–8.
90. Wang Y, Xu SQ, Xu JH, Ding C. Treatment with etanercept in a patient with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Med Insights Case Rep*. 2011;4:49–52. DOI: 10.4137/CCRep.S8150.
91. Horai Y, Miyamura T, Shimada K, et al. Etanercept for the treatment of patients with rheumatoid arthritis and concurrent interstitial lung disease. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(1):117–21. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2010.01234.x.
92. Komiya K, Ishii H, Fujita N, et al. Adalimumab-induced interstitial pneumonia with an improvement of pre-existing rheumatoid arthritis-associated lung involvement. *Intern Med*. 2011;50(7):749–51. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4748.
93. Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol*. 2007;82(10):916–9. DOI: 10.1002/ajh.20910.
94. Ram R, Ben-Bassat I, Shpilberg O, et al. The late adverse events of rituximab therapy – rare but there! *Leuk Lymphoma*. 2009;50(7):1083–95. DOI: 10.1080/10428190902934944.
95. Wu Y, Jia Y, Xu J, et al. Fatal interstitial lung disease induced by rituximab-containing chemotherapy, treatment with TNF- α antagonist and cytokine profiling: a case-report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(3):249–53. DOI: 10.1111/jcpt.12052.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.