



Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет им. акад.
И.П. Павлова

Оптимизация лечения ХОБЛ и хронического бронхита: применение муколитиков

Д.м.н., проф. В.Ф. ЖДАНОВ, д.м.н., проф. В.И. ТРОФИМОВ

В статье проанализированы возможности применения различных муколитических препаратов при хронической обструктивной болезни легких и хроническом бронхите. Подчеркиваются преимущества и целесообразность использования в комплексной терапии при наличии у пациентов вязкой, трудноотделяемой мокроты препаратов ацетилцистеиновой группы, причем не только в период обострений, но и с профилактической целью.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хронический бронхит (ХБ) в настоящее время рассматриваются как одни из наиболее социально значимых нозологических форм хронической легочной патологии по целому ряду характеристик: распространенности, потери трудоспособности, а при ХОБЛ – инвалидизации и смертности. В основных руководствах по ХОБЛ изложены современные представления об этой патологии и даны рекомендации по диагностике, лечению и профилактике [1, 2]. ХОБЛ – это необратимое, прогрессирующее заболевание, которое характеризуется ограничением скорости воздушного потока в дыхательных путях, что связано с патологическим воспалительным ответом легких на действие ингалируемых патогенных частиц или газов. Воспалительный процесс при ХОБЛ раз-

вивается в дыхательных путях, легочной паренхиме, сосудах. Главные направления лечения и профилактики заболевания заключаются в снижении влияния факторов риска, реализации образовательных и реабилитационных программ, разработке алгоритмов лечения ХОБЛ при стабильном состоянии и в период обострений заболевания. При этом наиболее важной целью лечения является предупреждение прогрессирования болезни. В редакции GOLD 2006 г. в определении ХОБЛ подчеркиваются системный характер происходящих изменений, а также положительная роль превентивных профилактических и лечебных медикаментозных и немедикаментозных мер. Течение ХБ и ХОБЛ характеризуется периодически возникающими обострениями, которые являются основными причинами об-

ращения больных за медицинской помощью, а при ХОБЛ могут послужить поводом для госпитализации или привести к летальному исходу. Известно, что до 80% обострений ХОБЛ имеют инфекционную природу, а из неинфекционных причин, помимо аэрополлютантов, можно назвать тромбоэмболию ветвей легочной артерии, декомпенсацию сердечной недостаточности, ошибочное назначение седативных, наркотических лекарственных средств или β -адреноблокаторов, низкую комплаентность и др. [3]. Доказано, что частые обострения ухудшают качество жизни больного и прогноз заболевания, ускоряют темпы прогрессирования болезни и увеличивают экономические затраты на лечение. Развитие воспаления слизистой трахеобронхиального дерева в ответ на повреждающее действие инфекционного и неинфекционного агентов сопровождается гиперсекрецией слизи. В связи с этим кашель и выделение мокроты представляют собой практически обязательный симптом этих заболеваний в период обострения, а у значительной части больных – и в период клинической ремиссии. Одновременно с повышенной продукцией слизи в большинстве случаев изменяется и состав секрета, образующегося в



трахее и бронхах: в нем уменьшается удельный вес воды и увеличивается концентрация муцинов. Изменение химического состава слизи в сторону увеличения содержания гликопротеинов приводит к преобладанию фракции геля над золей и нарушению вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета. В целом это способствует увеличению вязкости мокроты и приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта [4, 5], так как чем выше вязкость слизи, тем ниже скорость ее продвижения по дыхательному тракту.

Воспаление дыхательных путей может также сопровождаться структурными изменениями клеток мерцательного эпителия, такими как нарушение формы клеток, ультраструктуры ресничек и их пространственной ориентации. Процесс усиления слизеобразования связан с изменением соотношения клеток мерцательного эпителия и слизеобразующих бокаловидных клеток в сторону значительного увеличения количества и площади распространения последних. Формирование в просвете бронхов вязкой, малоподвижной мокроты вместе с морфологическими и функциональными нарушениями мерцательного эпителия приводят к резкому ослаблению очистительной способности бронхов вплоть до полного стаза находящейся в мелких бронхах слизи. Наряду с этим снижается содержание в слизи секреторного IgA, интерферона, лизоцима, лактоферрина, основных компонентов местного иммунитета, что обуславливает резкое ослабление противоинфекционной защиты слизистой, способствуя адгезии и пролиферации в нее микробов и вирусов. У больных ХОБЛ активизация воспалительного процесса на уровне мелких бронхов и альвеол вместе сопровождается усилением процессов свободнорадикального окисления, что приводит к развитию оксидативного стресса, разрушению матрикса респираторного отдела легких и в ито-

ге – к формированию центрилобулярной эмфиземы. Перестройка структуры бронхиальной и сосудистой сети, эмфизема легких, задержка в просвете бронхиального дерева вязкой мокроты становятся главными факторами необратимой обструкции бронхов у больных ХОБЛ. Таким образом, нормализация процесса слизеобразования и структурного состава слизи является важным звеном в комплексном лечении как хронического необструктивного бронхита, так и ХОБЛ. Именно поэтому наряду с базисной терапией (бронходилатирующие препараты, ингаляционные кортикостероиды, при обострениях – антибактериальные средства) немаловажное значение в лечении ХОБЛ имеет использование препаратов, направленных на нормализацию бронхиального секрета, в частности муколитиков. Особенность муколитических средств заключается в том, что, разжижая мокроту, они практически не увеличивают ее объем. Снижение вязкости слизи и улучшение ее скольжения облегчает выделение мокроты из дыхательных путей.

Известно, что при ХОБЛ непродуктивный (малопродуктивный) кашель чаще всего обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета, недостаточной активностью мерцательного эпителия бронхов и сокращением бронхов. В этом случае важной целью противокашлевой терапии является разжижение мокроты и тем самым усиление продуктивности кашля. Устранение/редукция кашля и уменьшение количества выделяемой мокроты, как правило, свидетельствуют о снижении активности воспалительного процесса в бронхолегочной системе и являются непосредственными показателями эффективности лечения больного.

Применение муколитических средств, так же как и других многочисленных отхаркивающих препаратов, используемых у больных с респираторной патологией, принято считать сим-

птоматической терапией ХОБЛ, поскольку, по данным целого ряда рандомизированных исследований, отсутствуют достаточно убедительные доказательства прямого воздействия этих средств на основной патологический процесс в легких – хроническое персистирующее воспаление [5]. Однако нельзя не учитывать, что широкая практика применения муколитиков, подтверждающая положительную роль улучшения экспекторации мокроты, а также результаты серии рандомизированных плацебоконтролируемых исследо-

Лазолван – оригинальный амброксол – аккумулировал разносторонние положительные свойства современных синтетических муколитиков. По своему фармакологическому действию Лазолван является муколитическим препаратом с выраженным отхаркивающим действием. Кроме того, Лазолван обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами.

ваний, продемонстрировавших клиническую эффективность муколитической терапии, свидетельствуют о целесообразности включения в комплексную терапию ХОБЛ муколитических препаратов. Так, анализ-обзор проведенной в Европе и США серии рандомизированных контролируемых исследований двухмесячного перорального приема муколитических препаратов у амбулаторных больных ХОБЛ показал, что в исследованных группах пациентов отмечалось статистически достоверное уменьшение числа и длительности обострений, продолжительности применения антибиотиков по сравнению с группами плацебо [6]. Отметим, что другие клинические состояния, при которых отмечается кашель с густой, вяз-



кой, трудноотделяемой мокротой, также являются показанием для применения препаратов муколитической группы: профилактика осложнений после операций на органах дыхания, болезни ЛОР-органов, сопровождающиеся выделением слизистого и слизисто-гнойного секрета (риниты, синуситы).

Основными муколитическими средствами считаются производные цистеина (ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол, бромгексин), протеолитические ферменты (трипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза) и др. Сразу отметим, что протеолитические ферменты в настоящее время практически не используются из-за нередко возникающих аллергических реакций и вызываемых ими деструктивных процессов в легочной ткани. Гвайфенезин, который иногда относят к группе муколитиков, занимает промежуточное положение между отхаркивающими и муколитическими препаратами. Известно, что гвайфенезин деполимеризирует кислые мукополисахариды в мокроте, повышает двигательную активность ресничек мерцательного эпителия дыхательных путей, уменьшает поверхностное натяжение и адгезивные свойства мокроты, в результате чего снижается ее вязкость и облегчается отхаркивание. Эффект снижения адгезивности и вязкости мокроты сближает гвайфенезин с муколитиками, а способность увеличивать секрецию слизи – с отхаркивающими препаратами. Ацетилцистеин (АЦЦ) (препараты АЦЦ, Мукобене, Мукосольвин, Флуимуцил и др.) является производным природной аминокислоты цистеина (N-ацетил-L-цистеин). Благодаря наличию в структуре сульфгидрильных групп ацетилцистеин разрывает дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполимеризации макромолекул и уменьшению вязкости слизи. Разжижая густой вязкий секрет, АЦЦ облегчает отделение мокроты и значитель-

но смягчает кашель. Он проявляет муколитическую активность в отношении любого вида мокроты – слизистой, слизисто-гнойной, гнойной. Благодаря уменьшению вязкости мокроты и увеличению мукоцилиарного транспорта АЦЦ способен снижать адгезию бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов. Кроме муколитического действия препарат оказывает антиоксидантный эффект. Как средство, воздействующее на биосинтез глутатиона – важный фактор химической детоксикации, АЦЦ обладает неспецифической антиоксидантной активностью. Эффективен при отравлениях органическими и неорганическими соединениями и, в частности, является основным антидотом при отравлении парацетамолом. Основным механизмом антиоксидантного действия связан с тем, что тиоловая SH-группа в структуре ацетилцистеина способна легко отдавать водород и тем самым нейтрализовать окислительные радикалы. АЦЦ способствует синтезу глутатиона, важного компонента антиоксидантной системы организма. Антиоксидантное действие усиливает защиту клеток от свободнорадикального повреждения, свойственного интенсивной воспалительной реакции. Учитывая роль оксидативного стресса в патогенезе ХОБЛ, программа GOLD 2006 г. рассматривает этот факт как положительное свойство препарата, позволяющее рекомендовать его при ХОБЛ как антиоксидантный препарат. Препараты ацетилцистеина назначают внутрь в порошках или таблетках, в растворе, а также в виде интубронхиальных инстилляций при лечебных бронхоскопиях. Курс лечения при ХОБЛ обычно составляет 2–3 недели. При необходимости курсы лечения могут быть повторены. Инъекционные формы АЦЦ могут быть использованы для внутривенного, внутримышечного, ингаляционного и эндобронхиального вве-

дения. Важно иметь в виду, что ацетилцистеин относится к активным муколитикам, поэтому в некоторых случаях, особенно при выраженной обструкции бронхов, назначение большой дозы препарата может вызвать избыточное увеличение жидкой части мокроты (феномен так называемого «затопления легких») и даже потребовать активного отсасывания мокроты.

Карбоцистеин (препараты Бронкатар, Флюдитек, Мукопронт, Мукодин) относится к лекарственным средствам с муколитическим и мукоурегилирующим эффектами. Основным механизмом действия – нормализация количественного соотношения кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета, регенерация слизистой оболочки, восстановление ее структуры, уменьшение (нормализация) количества бокаловидных клеток, восстановление нормальной активности секреторных клеток. Имеются данные о повышении уровня секреторного IgA на фоне приема карбоцистеина. Карбоцистеин действует во всех поврежденных отделах дыхательных путей, вместе с тем, в отличие от ацетилцистеина, не обладает свойствами предшественника глутатиона. Препарат выпускается только в форме для приема внутрь (капсулы, сироп). Не рекомендуется для приема больными сахарным диабетом (из-за содержащейся в сиропе сахарозы), а также беременным и кормящим матерям.

Бромгексин (препараты Бизолвон, Флексоксин, Сольвин, Флегамин, Бромгексин), синтетическое производное алкалоида вазицина – муколитика непрямого действия, относится к муколитическим препаратам с отхаркивающим эффектом. Действует через активный метаболит амброксол. Чаще используется в педиатрической практике, поскольку у взрослых проявляет свою эффективность в достаточно больших дозах (не менее 8–16 мг на прием). Вместе с тем при исполь-

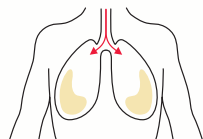


1-2-3: кашлю не место в груди!

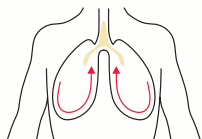


со вкусом МАЛИНЫ

- Лечит кашель при острых и хронических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей у взрослых и детей
- Безопасность препарата подтверждена клиническими исследованиями и многолетним опытом применения¹
- Может применяться с осторожностью у беременных (II и III триместр)
- Может применяться у детей до двух лет
- Обладает результативным муколитическим и мукорегуляторным эффектом
- Способствует проникновению антибиотиков в очаги инфекции²
- Является оригинальным препаратом



1. Разжижает



2. Очищает



3. Защищает



Таблетки 30мг – П N014992/01 от 04.03.2010. Сироп 15мг/5мл 100мл – П N014992/03 от 17.03.2010.
Сироп 30мг/5 мл 100мл – П N014992/02 от 04.03.2010. Раствор 7.5мг/мл 100мл – П N016159/01 от 06.05.2010



Boehringer
Ingelheim

125 years more health

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 411 7801; факс: +7 (495) 411 7802
С вопросами и предложениями обращаться по адресу:
119049, РФ, Москва, ул. Донская, д. 29/9, стр. 1

Для медицинских работников и специалистов здравоохранения

www.lasolvan.ru

¹ Barattini D. et al. Prevention of chronic bronchitis exacerbations with Ambroxol. An open long-term multicenter study in 5 635 patients. Respiration 1989; 55:84-96
² Fraschini F. et al. Effects of a Mucolytic Agent on the Bioavailability of Antibiotics in Patients with Chronic Respiratory Diseases. Curr Ther Res. 1988; 43: 734-42.



зовании таких доз способен провацировать бронхиальную обструкцию, что заметно ограничивает возможности применения этого препарата.

Амброксол (препараты Лазолван, Амброгексал, Амробене) является активным метаболитом бромгексина, превосходит его по скорости наступления эффекта и клинической эффективности. Обладает муколитическим и отхаркивающим действием, облегчая удаление мокроты и устраняя кашель. Амброксол (Лазолван) и препараты ацетилцистеина в настоящее время в России являются наиболее часто используемыми муколитиками как при острых, так и при хронических воспалительных заболеваниях респираторной системы. Лазолван – оригинальный амброксол – аккумулировал разносторонние положительные свойства современных синтетических муколитиков. Более чем за 30-летний период практического использования и изучения были установлены различные фармакологические характеристики Лазолвана. По своему фармакологическому действию Лазолван (амброксол) является муколитическим препаратом с выраженным отхаркивающим действием. Он стимулирует выработку ферментов, расщепляющих связи между мукополисахаридами мокроты, разжижая ее, а за счет стимуляции серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов изменяет соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты. Тем самым уменьшается вязкость и адгезивные свойства мокроты. Кроме того, Лазолван стимулирует образование и замедляет распад сурфактанта в альвеолах II порядка, что также нормализует реологические свойства бронхолегочного секрета, улучшает его «скольжение» по эпителию, снижает вязкость слизи, повышает функциональную активность ресничек эпителия бронхов и в конечном итоге усиливает эвакуацию мокроты, способствуя очищению бронхиальной систе-

мы. Поскольку легочный сурфактант является антиателектазным фактором, Лазолван применяется для профилактики дистресс-синдрома у новорожденных при угрозе преждевременных родов, начиная с 28-й недели беременности, и для лечения дистресс-синдрома у недоношенных детей. Изучение данного аспекта применения Лазолвана позволило показать высокую степень безопасности использования его у детей раннего возраста и беременных женщин.

Лазолван обладает целым рядом других свойств, позволяющих использовать его при воспалительных процессах бронхолегочной системы [7]. В частности, по данным литературы, Лазолван оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Известно, что он активирует тканевые макрофаги, усиливает продукцию секреторного IgA, подавляет продукцию медиаторов воспаления – интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли- α , усиливает макрофагальную активность, что в целом повышает местный иммунитет и создает дополнительную защиту легких. Положительными свойствами Лазолвана являются также противоотечное действие, установленная способность подавлять высвобождение гистамина, лейкотриенов и цитокинов из лейкоцитов и тучных клеток, с чем связывается способность препарата уменьшать гиперреактивность бронхов [8].

Особого рассмотрения требует сочетание лечения Лазолваном с антибактериальной терапией, поскольку известно, что антибиотики ухудшают реологические свойства мокроты. Этот вопрос был изучен как в эксперименте, так и в клинических исследованиях. При этом было показано, что в условиях эксперимента и при пероральном и парентеральном применении антимикробных средств в сочетании с Лазолваном средние концентрации ампициллина, эритромицина и амоксициллина в легких были

более высокими, чем в контрольных группах без амброксола. Подобные результаты были установлены также при использовании антибиотиков других групп: цефалоспоринов и фторхинолонов. У больных пневмонией, получавших Лазолван в сочетании с антибиотиками (ампициллин, эритромицин, доксицилин, цефуроксим), была установлена более быстрая регрессия заболевания, чем в группах без муколитика. Хотя механизмы подобного взаимодействия препаратов остаются до конца неясными, результаты исследований являются благоприятными для проведения сочетанной антибактериальной и муколитической терапии у больных с респираторной патологией. Лазолван обладает также незначительным противокашлевым действием, что является благоприятным фактором в случаях, когда нежелательно стимулировать кашлевой рефлекс.

Лазолван выпускается в различных лекарственных формах: таблетки, раствор для приема внутрь и ингаляций, сироп в двух концентрациях для различных возрастных категорий. Раствор для приема внутрь и ингаляций может использоваться вместе с бронхолитиками в одной небулайзерной камере, что особенно важно при обструктивных заболеваниях легких и, в частности, ХОБЛ.

Таким образом, муколитическая терапия современными препаратами и, в частности, Лазолваном является важной составной частью комплексного лечения различных бронхолегочных заболеваний, как острых, так и хронических. При наличии вязкой, трудноотделяемой мокроты Лазолван может использоваться не только в период обострений, но и с профилактической целью. У больных ХОБЛ, когда процессы дискринии являются типичными проявлениями заболевания, включение в комплексную терапию муколитиков позволяет повысить эффективность проводимого лечения.



Литература

В.Ф. ЖДАНОВ, В.И. ТРОФИМОВ

Оптимизация лечения ХОБЛ и хронического бронхита: применение муколитиков

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) // Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop report. 2001. URL: <http://goldcopd.com>.
2. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М., 1999. С. 15–36.
3. Чучалин А.Г., Синопольников А.И., Козлов Р.С. и др. Инфекционное обострение ХОБЛ. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. М., 2005.
4. Зайцева О.В. Муколитическая терапия в комплексном лечении болезней органов дыхания у детей // *Consilium medicum. Педиатрия*. 2002. Т. 5. № 10.
5. Овчаренко С.И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких // *РМЖ*. 2002. Т. 10. № 4. С.153–157.
6. Pela R., Calcagni A.M., Subiaco S. et. al. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD // *Respiration*. 1999. Vol. 66 (6). P. 495–500.
7. Чучалин А.Г., Княжеская Н.П., Кравченко Н.Ю. Место муколитического препарата Лазолван (амброксол) в клинической практике // *РМЖ*. 2005. Т. 13. № 26. С. 1736–1739.
8. Княжеская Н.П., Чучалин А.Г. Обоснование выбора препарата для лечения кашлевого синдрома и заболеваний, сопровождающихся выделением мокроты // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15. № 18. С.1312–1316.

В.И. ТРОФИМОВ, Н.А. ФИЛИППОВА, Т.Г. ШЕМЕРОВСКАЯ, Е.А. БРУЧКУС, М.В. МАКСИМОВ, И.И. НЕСТЕРОВИЧ, О.А. СМУЛЬСКАЯ, В.В. ИВАНОВА, Г.К. МАЦИЕВСКАЯ, Н.А. БРАЖЕНКО, О.Н. БРАЖЕНКО, В.И. ШЕВЦОВ

Поражения легких у больных ревматоидным артритом и серонегативными спондилоартритами

1. Мазуров В.И., Богданов А.Н. Поражения легких при диффузных болезнях соединительной ткани. СПб., 2002. 120 с.
2. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М., 2008. 720 с.
3. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. М., 2010. 288 с.
4. Lioté H. Pulmonary manifestation of rheumatoid arthritis // *Revue des Maladies Respiratoires*. 2008. Vol. 25 (8). P. 973–988.
5. Teh C.L., Wong J.S. The pattern and clinical manifestations of rheumatoid arthritis in Sarawak General Hospital // *Clinical Rheumatology*. 2008. Vol. 27 (11). P. 1437–1440.
6. Rockall A.G., Rickards D., Shaw P.J. Imaging of the pulmonary manifestations of systemic disease // *Postgrad. Med. J.* 2001. Vol. 77. P. 621–638.
7. Kim E.J., Collard H.R., King T.E. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern // *Chest*. 2009. Vol. 136 (5). P. 1397–1405.
8. Kim D.S. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006. Vol. 12 (5). P. 346–353.
9. Mori S., Cho I., Koga Y., Sugimoto M. A simultaneous onset of organizing pneumonia and rheumatoid arthritis, along with a review of the literature // *Mod. Rheumatol.* 2008. Vol. 18 (1). P. 60–66.
10. Norman D., Piecyk M., Roberts D.H. Eosinophilic Pneumonia as an Initial Manifestation of Rheumatoid Arthritis // *Chest*. 2004. Vol. 126. P. 993–995.
11. Seong S.S., Choi C.B., Woo J.H. et. al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers // *J. Rheumatol.* 2007. Vol. 34 (4). P. 706–711.
12. Asklings J., Fored C.M., Brandt L. et. al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52 (7). P. 1986–1992.
13. Kim S.H., Yoo W.H. Recurrent pneumothorax associated with pulmonary nodules after leflunomide therapy in rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature // *Rheumatol. Int.* 2009. Vol. 31 (7). P. 919–922.
14. Horvath I.F., Szanto A., Csiki Z. et. al. Intrapulmonary rheumatoid nodules in a patient with long-standing rheumatoid arthritis treated with leflunomide // *Pathol. Oncol. Res.* 2008. Vol. 14 (1). P. 101–104.
15. Pai S., Panda M. Limited Wegener's granulomatosis presenting as lung nodules in a patient with rheumatoid arthritis: a case report // *Cases J.* 2008. Vol. 1 (1). P. 417.
16. Kanathur N., Lee-Chiong T. Pulmonary Manifestations of Ankylosing Spondylitis // *Clinics in chest medicine*. 2010. Vol. 31 (3). P. 547–554.
17. Maghraoui A.El., Chaouir S., Bezza A. Thoracic high resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis and without respiratory symptoms // *Ann. Rheum. Dis.* 2003. Vol. 62. P. 185–186.
18. Mayberry J.P., Primack S.L., Müller N.L. Thoracic Manifestations of Systemic Autoimmune Diseases: Radiographic and High-Resolution CT Findings // *Radiographics*. 2000. Vol. 20 (6). P. 1623–1635.
19. Balbir-Gurman A., Guralnik L., Best L.A. et. al. Accelerated pulmonary nodulosis and sterile pleural effusion in a patient with psoriatic arthropathy during methotrexate therapy: a case report // *J. Clin. Rheumatol.* 2009. Vol. 15 (1). P. 29–30.
20. Watson P., Simler N., Screaton N., Lillcrap M. Management of accelerated pulmonary nodulosis following etanercept therapy in a patient with rheumatoid arthritis // *Rheumatology*. 2008. Vol. 47 (6). P. 928–929.