

Ревматоидный артрит и интерстициальные заболевания легких: современные подходы к терапии

Б. С. Белов, Н. В. Муравьева, М. А. Седельникова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) является наиболее тяжелым внесуставным проявлением ревматоидного артрита (РА) и одной из наиболее частых причин смерти этих пациентов. Лечение ИЗЛ при РА до сих пор остается предметом дискуссий. В идеале оно должно быть направлено на контроль активности суставной патологии, предотвращение ИЗЛ или замедление прогрессирования поражения легких, в частности фиброзных изменений. Противоревматические препараты, модифицирующие течение РА, используются в повседневной практике, но их эффективность при ИЗЛ не доказана, хотя хороший контроль системного заболевания может улучшить прогноз для пациентов. Иммунодепрессанты, обычно рекомендуемые для лечения ИЗЛ, связанного с иммуновоспалительным ревматическим заболеванием, часто обладают низкой эффективностью в отношении РА. Поэтому с целью определения оптимальной терапевтической стратегии для конкретного пациента обычно требуется междисциплинарное обсуждение, включающее как минимум ревматолога и пульмонолога. В данной статье будут рассмотрены доступные в настоящее время варианты лечения РА-ИЗЛ с акцентом на их возможное применение в соответствии с современными знаниями о патогенезе и клиническом развитии этого заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, интерстициальные заболевания легких, метотрексат, глюкокортикоиды, генно-инженерные биологические препараты, таргетные базисные противовоспалительные препараты, антифибротические препараты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», № государственного задания РК 125020301268–4. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует.

Rheumatoid arthritis and interstitial lung diseases: modern approaches to therapy

B. S. Belov, N. V. Muravyeva, M. A. Sedelnikova

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

SUMMARY

Interstitial lung disease (ILD) is the most severe extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis (RA) and one of the most frequent causes of death in these patients. Treatment of ED in RA is still a subject of debate. Ideally, it should be aimed at controlling the activity of joint pathology, preventing healing or slowing the progression of lung damage, in particular fibrotic changes. Antirheumatic drugs that modify the course of RA are used in daily practice, but their effectiveness in ILD has not been proven, although good control of systemic disease can improve the prognosis for patients. Immunosuppressants, which are commonly recommended for the treatment of ILD associated with immune-inflammatory rheumatic disease, often have low efficacy against RA. Therefore, in order to determine the optimal therapeutic strategy for a particular patient, an interdisciplinary discussion is usually required, including at least a rheumatologist and a pulmonologist. This article will review the currently available RA-ILD treatment options, with an emphasis on their possible use in accordance with current knowledge about the pathogenesis and clinical development of this disease.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, interstitial lung diseases, methotrexate, glucocorticoids, biological drugs, targeted basic anti-inflammatory drugs, antifibrotic drugs

CONFLICT OF INTEREST. The article was prepared within the framework of the research work of V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, state assignment number RK 125020301268–4. The study had no sponsorship support. There is no conflict of interest.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Наиболее распространенным и тяжелым внесуставным проявлением РА является поражение легких [2], которое может протекать с вовлечением любого отдела нижнего респираторного тракта, включая плеврит, констриктивный и фолликулярный (чаще) бронхит, бронхоэктатическую болезнь, хроническую обструктивную болезнь легких, легочный васкулит, легочные ревматоидные узелки, легочную гипертензию, а также патологические процессы, связанные с инфекциями и токсическими эффектами лекарственных препаратов [2–4]. Ассоциированное с РА интерстициальное заболевание

легких (РА-ИЗЛ) связано со значительной морбидностью и смертностью и является одной из ведущих причин летального исхода (10–20%) у этих пациентов [5]. Следует отметить, что основные причины смерти пациентов с РА-ИЗЛ напрямую связаны с системными или легочными проявлениями РА более чем в 75% случаев, что подтверждает сложность лечения и ведения этих больных [6].

В действительности у пациентов с РА-ИЗЛ терапевтический подход должен основываться не только на активности воспалительного процесса в суставах, но и на комплексной оценке степени и характера ИЗЛ по данным высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ), а также на мониторинге симптоматики и функции легких с течением времени [7–10].

Лечение РА-ИЗЛ до сих пор остается предметом дискуссий и сложной задачей как для ревматологов, так и для пульмонологов. Эта сложность обусловлена не только

отсутствием рандомизированных контролируемых исследований с применением современных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), но и такими факторами, как гетерогенность клинических проявлений РА-ИЗЛ, вариабельность прогрессирования заболевания, а также различия в сопутствующих заболеваниях пациентов и их реакции на терапию. Следовательно, стратегии лечения часто индивидуализированы и основаны на ограниченных данных, мнении экспертов и клиническом суждении. В идеале лечение должно быть направлено на контроль активности воспалительного процесса в суставах и снижение прогрессирования повреждения легких, в частности фиброзных изменений [7, 8, 11]. Ситуацию усложняет то, что лечение поражения суставов не показало эффективности при ИЗЛ, хотя некоторые исследования предполагают, что контроль системной активности заболевания может способствовать улучшению выживаемости при ИЗЛ [12, 13]. Однако иммунодепрессанты, обычно предлагаемые для лечения ИЗЛ, связанных с ИВРЗ, такие как циклофосамид (ЦФ), азатиоприн (АЗА) и микофенолата мофетил (ММФ), во многих случаях неэффективны при РА. Несмотря на то что были получены некоторые данные, подтверждающие эффективность ЦФ и АЗА при РА, эти препараты больше не рекомендуются в качестве средств первой линии из-за неблагоприятного соотношения риска и пользы по сравнению с другими традиционными синтетическими (с-) БПВП [14]. Наконец, информация о потенциальной легочной токсичности, связанной с такими противоревматическими препаратами, как МТ, ингибиторы фактора некроза опухоли- α (иФНО- α) или лефлуномид, еще больше усложняет эту ситуацию [8, 15–17].

Поэтому выбор терапии должен исходить из междисциплинарного обсуждения, включающего как минимум ревматолога и пульмонолога. Решение об оптимальном лечении, как правило, основывается на тяжести и прогрессировании ИЗЛ, рентгенологических признаках, характеристиках пациентов, включая возраст и сопутствующие заболевания, а также особенностях РА. Фармакологическое лечение должно дополняться иными стратегиями, включая программу поддержки отказа от курения, профилактику инфекций, легочную реабилитацию, кислородную терапию и, возможно, трансплантацию легких, если это целесообразно [18, 19].

Данный нарративный (описательный) обзор посвящен обсуждению вариантов лечения РА-ИЗЛ в современных условиях.

Признавая значимость проблемы РА-ИЗЛ, в течение последних трех лет увидели свет посвященные этому вопросу рекомендации ряда национальных и международных ассоциаций ревматологов и пульмонологов, но они по-прежнему базируются на ограниченном количестве данных. Однако только итальянское и испанское руководства [9, 20] предлагают рекомендации по лечению поражения как суставов, так и легких у пациентов с РА-ИЗЛ, в то время как эксперты Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) и Европейского респираторного общества (ERS) [10], а также руководство Американской коллегии ревматологов (ACR)/Американской коллегии

пульмонологов (CHEST) 2023 г. по ведению ревматических заболеваний, связанных с ИЗЛ [7], предлагают рекомендации только по лечению ИЗЛ у пациентов с ИВРЗ. В частности, последнее руководство предупреждает о потенциальных рисках, связанных с использованием сБПВП и ГИБП для лечения пациентов с РА-ИЗЛ. Однако оно не рассматривает использование этих препаратов, как отдельно, так и в сочетании с другими иммунодепрессантами или антифибротическими средствами, для лечения собственно поражения суставов при РА [7].

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоидная (ГК) терапия остается краеугольным камнем стратегии лечения во многих случаях, особенно при наличии предполагаемого воспалительного ИЗЛ, диагностируемого по данным компьютерной томографии грудной клетки высокого разрешения (КТВР), а именно неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) и организуемой пневмонии (ОП) [7, 14, 20]. ГК оказывают симптоматическое действие во многих случаях, в том числе при запущенных стадиях заболевания легких, но их роль в долгосрочном лечении РА-ИЗЛ обсуждается до сих пор. Согласно последним рекомендациям по лечению РА, международные и национальные руководства предлагают ограничивать использование ГК минимальной дозой и в течение как можно более короткого периода времени [4, 14, 20], в то время как применение высоких доз ГК внутривенно в настоящее время ограничено лечением обострения и быстро прогрессирующего ИЗЛ. Однако продолжительность лечения, а также время и способ снижения дозы неизвестны и меняются в зависимости от опыта врача [7, 10, 21].

В недавнем исследовании, проведенном в Дании, была проанализирована динамика функции легких у 101 пациента с РА-ИЗЛ, получавших или не получавших лечение ГК. Хотя исследование не позволило сделать окончательный вывод, авторы отметили, что ГК не смогли затормозить снижение функции легких у пациентов с РА-ИЗЛ независимо от рентгенологической картины легочных изменений [22].

Метотрексат

МТ остается препаратом первой линии лечения РА и основным препаратом для многих комбинированных схем терапии других ИВРЗ [14]. В течение многих лет предполагалось, что МТ может быть потенциальной причиной возникновения ИЗЛ у пациентов с РА, его прогрессирования и развития токсической пневмонии [15, 16, 23, 24]. Однако метаанализ, включавший более 8000 пациентов с РА, получавших лечение МТ, поставил под сомнение частоту и стабильность МТ-индуцированной острой пневмонии [25]. Примечательно, что с 2001 г. в контролируемых исследованиях не было зарегистрировано ни одного случая МТ-индуцированной острой пневмонии [26].

Следует отметить, что при оценке потенциальной эффективности низких доз перорального МТ в предотвращении сердечно-сосудистых событий у пациентов с ранее перенесенной ишемической болезнью сердца,

сахарным диабетом или метаболическим синдромом была продемонстрирована крайне низкая частота пневмонии – 0,25 % [27].

В отличие от ранее распространенного мнения, МТ ассоциируется с улучшением выживаемости пациентов с РА-ИЗЛ [28]. Кроме того, два разных исследования продемонстрировали, что МТ способен как уменьшить, так и замедлить развитие РА-ИЗЛ [29, 30].

В этом плане имеющиеся рекомендации содержат противоречивые предложения. В то время как итальянские, испанские руководства и рекомендации EULAR условно рекомендуют продолжать применение МТ при РА-ИЗЛ, если не подозревается легочная токсичность [9, 10, 20], рекомендации ACR/CHEST 2023 г. условно не рекомендуют использовать этот препарат для лечения ИЗЛ [7]. Хотя врачи должны помнить о риске пневмонии, вызванной МТ, лечение артрита следует рассматривать как первоочередную задачу, включая пациентов с РА-ИЗЛ. Лечение МТ не следует запрещать пациентам со стабильным ИЗЛ или в случаях, когда ИЗЛ обнаруживается у больного с хорошо контролируемым РА на фоне стабильной терапии МТ. Временная связь между началом терапии МТ и первичной диагностикой ИЗЛ или ее прогрессированием является решающим фактором при принятии решения о том, продолжать или прекратить прием препарата. Следовательно, при прогрессировании ИЗЛ или других легочных осложнений необходимо решение *ex consilio* для оценки вероятной причинной роли МТ и возможности прекращения приема препарата.

Ингибиторы ФНО- α

ИФНО- α были первым классом ГИБП, одобренных для лечения РА. Они обычно назначаются при первичной неэффективности МТ, во многих случаях в комбинации с ним [14, 31, 32]. В экспериментальных моделях ФНО- α демонстрировал как антифибротическое, так и профибротическое действие с возможным развитием противоположных эффектов у предрасположенных пациентов, вызывая фиброз или стабилизируя ИЗЛ. У трансгенных мышей сверхэкспрессия ФНО- α была связана с развитием интерстициальной пневмонии, подобной идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ). ФНО- α повышает синтез изоформы трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- β 1) в моделях *in vitro* и *in vivo*, что приводит к хроническому воспалению и фиброзу легких. Однако добавление ФНО- α улучшает функцию и структуру легочной паренхимы при блеомицин-индуцированном фиброзе легких у мышей с дефицитом ФНО- α [33, 34].

С момента внедрения иФНО- α для лечения РА в начале 2000-х гг. ни одно исследование, будь то рандомизированное, наблюдательное или ретроспективное, не продемонстрировало эффективности этих препаратов в лечении поражения легких у пациентов с РА-ИЗЛ. Напротив, во многих отчетах о случаях и сериях случаев сообщалось о большом количестве фактов острого ухудшения ИЗЛ у пациентов с РА, получавших лечение иФНО- α . В частности, в проекте BIOGEAS, разработанном в начале 2000-х гг. для мониторинга безопасности ГИБП, сообщалось о более чем 100 случаях РА с подозрением на легочную токсичность

и обострение (*acute exacerbation*) ИЗЛ, связанное с терапией иФНО- α [35]. В то же время, по данным крупного ретроспективного исследования, различия в частоте новых диагнозов ИЗЛ в зависимости от используемого ГИБП для лечения РА, включая иФНО- α , отсутствовали [36]. Другое ретроспективное исследование, проведенное Британским обществом ревматологов на основе регистра биологических препаратов, показало отсутствие различий в летальности и причинах смерти у пациентов с РА-ИЗЛ, получавших лечение иФНО- α или ритуксимабом (РТМ) [37].

Тем не менее вследствие противоречивых данных остается много вопросов, связанных с применением иФНО- α у пациентов с РА-ИЗЛ [24]. Эти препараты следует назначать с осторожностью независимо от сопутствующей терапии МТ [38, 39]. В настоящее время нет единого мнения относительно прекращения приема иФНО- α у пациентов с впервые диагностированным ИЗЛ. Поэтому рекомендации не предполагают прекращения приема у пациентов с РА с хорошим контролем симптомов со стороны суставов и случайно выявленной ИЗЛ. Однако отмену препарата необходимо предусмотреть у пациентов с симптоматическим или ухудшающимся ИЗЛ [7–9, 40].

В настоящее время абатацепт (АБА) и РТМ считаются наиболее безопасными вариантами лечения РА-ИЗЛ, а в случае противопоказаний или недостаточного ответа на указанные препараты рекомендуется рассмотреть ингибиторы интерлейкина-6 (иИЛ-6) или таргетные (т-) БПВП [7–10, 15, 40].

Абатацепт

На мышинной модели ИЗЛ АБА продемонстрировал способность значительно снижать уровни фиброгенных маркеров, пролиферацию Т-клеток и инфильтрацию макрофагов М1/М2 в легких. Одновременно он улучшал показатель фиброза, по данным гистологического исследования, и плотность легких, по данным КТВР [41, 42].

В последние годы многие ретроспективные исследования продемонстрировали безопасность АБА при РА-ИЗЛ [43–45]. Метаанализ, включавший девять исследований, показал, что применение АБА приводило к значимо более низким показателям ухудшения ИЗЛ, чем иФНО- α , и было связано с 90 % снижением относительного риска ухудшения ИЗЛ через 24 месяца наблюдения по сравнению с иФНО- α и традиционными синтетическими (с-) БПВП. Стабилизация или улучшение состояния при ИЗЛ были отмечены более чем в 85 % случаев независимо от рентгенологической картины легочной патологии. Согласно данному метаанализу, комбинированная терапия с МТ позволила снизить дозу ГК, но не изменила скорость прогрессирования ИЗЛ [46].

Ритуксимаб

РТМ – это препарат, представляющий собой химерное моноклональное антитело, направленное против поверхностного антигена В-клеток CD20. Он применяется для лечения РА в комбинации с МТ. В отличие от АБА, применение РТМ специально для лечения РА-ИЗЛ изучалось лишь в нескольких небольших исследованиях [37, 40, 47, 48].

Поэтому многие предположения были сделаны на основе исследований ИЗЛ, связанных с ИВРЗ, включая РА, системный склероз и воспалительные идиопатические миопатии [15, 49, 50]. Возможная роль анти-В-клеточных препаратов в лечении ИЗЛ была продемонстрирована на мышцах с системным склерозом, вызванным блеомицином, где истощение В-клеток ингибировало развитие фиброза, что предполагает возможную роль этого феномена и при других ИВРЗ [51, 52].

В недавнем метаанализе, включавшем 314 пациентов из 15 исследований, сообщалось о стабильности или улучшении РА-ИЗЛ в результате применения РТМ у значительной части пациентов (в среднем 88%, 95% доверительный интервал [ДИ] 76–96%) [53]. Более того, исследование, включавшее 290 пациентов из Британского регистра, продемонстрировало снижение общей смертности на 48% у больных РА-ИЗЛ, получавших РТМ, по сравнению с иФНО- α [54]. По данным ретроспективного наблюдательного исследования, включавшего 31 пациента с РА-ИЗЛ, у которых имело место снижение показателей функции легких более чем на 10% за последние 2 года, применение РТМ позволило реверсировать снижение указанных параметров у значительной части больных, независимо от рентгенологической картины ИЗЛ. При этом у 25 пациентов (80,6%), завершивших 2-летний период лечения, статистически значимое улучшение параметров функции легких, наблюдаемое через год, сохранялось ($p < 0,001$) [55]. Однако остаются некоторые опасения по поводу риска нежелательных явлений при лечении РТМ, главным образом инфекций [56].

Ингибиторы янус-киназ

Янус-киназы (JAK) представляют собой группу внутриклеточных тирозин-киназ, участвующих в передаче сигнала, индуцированного многими мембранными рецепторами [57]. В легочной ткани мышей с фиброзом, вызванным блеомицином, JAK1 чрезмерно экспрессируется в воспалительных и эпителиальных клетках [58]. Более того, гистологический анализ образцов от пациентов с ИФЛ показал, что JAK2 преимущественно обнаруживается в гиперпластических альвеолярных эпителиальных клетках типа II, фибробластах и интима, а также в среднем слое мелких легочных артерий [59, 60]. Среди различных изоформ JAK/STAT, по-видимому, преобладают JAK2/STAT3, способствующие клеточным изменениям, наблюдаемым при ИЗЛ.

Путь JAK/STAT может быть активирован большим количеством профибротических/провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-11 и ИЛ-13, уровень которых повышается в различных моделях ИЗЛ. JAK2 ингибирует реакцию фибробластов, индуцированную ИЛ-17, что приводит к увеличению пролиферации клеток, дифференцировке фибробластов в миофибробласты и продукции коллагена типа I и фибронектина в моделях фибробластов легких человека [60–62].

Имеющиеся данные об использовании ингибиторов JAK (иJAK) при РА-ИЗЛ ограничены; барицитиниб (БАРИ) и тофацитиниб (ТОФА) – первые два препарата этого

класса, которые в настоящее время имеют наибольшее количество доказательств, подтверждающих их применение. Недавнее ретроспективное исследование из Испании, проведенное на 72 пациентах с РА-ИЗЛ, получавших БАРИ, подтвердило результаты двух предыдущих итальянских работ, включавших 31 и 43 пациента соответственно и получавших различные иJAK [63–65]. В целом примерно у 10–20% пациентов наблюдалось ухудшение ИЗЛ, по данным КТВР или измерения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), в то время как функция легких оставалась стабильной у большинства из них. Улучшение было выявлено примерно в 10% случаев [63, 66, 67].

В метаанализе, включавшем 318 пациентов с РА-ИЗЛ из десяти исследований, были подтверждены указанные результаты и также отмечен сопоставимый благоприятный эффект иJAK и АБА при РА-ИЗЛ [67]. Хотя большая часть имеющихся данных относится к БАРИ и ТОФА, небольшие серии случаев предполагают, что упадацитиниб и филготиниб могут давать аналогичные результаты как по безопасности, так и по эффективности при РА-ИЗЛ [68–70].

Однако остается определенное беспокойство относительно безопасности и JAK. В исследовании ORAL сообщалось о превышении числа случаев онкологических заболеваний и сердечно-сосудистых событий у пациентов с РА, получавших ТОФА, по сравнению с иФНО- α [71]. В последних рекомендациях EULAR по лечению РА указывается на возможность назначения иJAK во 2-й фазе терапии (при неэффективности МТ), но только после оценки ряда факторов сердечно-сосудистого и онкологического рисков независимо от наличия ИЗЛ [14].

В дополнение к вышеизложенному Р-С. Shih и соавт. ретроспективно проанализировали данные о смертности 1624 пациентов с РА-ИЗЛ, получавших лечение иJAK или иФНО- α , и установили, что риск летальности от всех причин в первой группе был на 50% выше, чем во второй. Однако смертность увеличилась у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, но не в подгруппе без кардиоваскулярного риска. Анализ чувствительности показал значимо более высокий риск смертности от всех причин для группы иJAK по сравнению с группой иФНО- α среди пациентов в возрасте 65 лет и старше [72]. Поэтому следует проявлять осторожность при назначении иJAK пациентам с РА-ИЗЛ старше 65 лет или с высоким сердечно-сосудистым риском до получения более достоверных данных.

Ингибиторы интерлейкина-6

Эффективность сарилумаба при РА-ИЗЛ оценивалась в серии случаев [73], тоцилизумаба (ТЦЗ) – в ретроспективных исследованиях [74, 75]. Из-за ограниченного количества доступных данных и ИЛ-6 обычно рассматриваются как препараты второй линии для лечения РА-ИЗЛ [7–10]. В итальянском исследовании с участием 28 пациентов с РА-ИЗЛ в результате применения ТЦЗ к концу 30-месячного периода наблюдения показатели ФЖЕЛ и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (ДЛСО) оставались стабильными у 14 (56%) больных, улучшились у 5 (20%) и ухудшились у 6 (24%) [75]. В японском

проспективном исследовании, включавшем 55 больных РА-ИЗЛ, получавших ТЦЗ, сообщалось о значимом снижении уровней высокомолекулярного муциноподобного гликопротеина Krebs von den Lungen-6 (который рассматривается как потенциальный биомаркер для оценки тяжести и прогрессирования ИЗЛ), а также матриксной металлопротеиназы-3 в течение 6-месячного периода исследования. Однако со временем отмечали нарастание риска обострения ИЗЛ и летального исхода, при этом через 3 года смертность составила 32,4% [74].

Недавно Н. Frideres и соавт. сопоставили результаты лечения РА-ИЗЛ у пациентов, начавших лечение РТМ, АБА, ТЦЗ и ТОФА, с использованием модели имитации целевых клинических исследований и не обнаружили существенных различий между препаратами по комбинированному показателю, включающему среди прочего смертность и госпитализацию по поводу респираторных заболеваний [40].

Иммунодепрессанты

Иммунодепрессивные препараты были предложены в качестве терапии первой линии в соответствии с рекомендациями ACR/CHEST [7]. Данные получены в основном из опыта лечения ИЗЛ при ИВРЗ, главным образом, системного склероза. Хотя некоторые иммунодепрессанты, а именно ЦФ и АЗА, показали небольшую эффективность в лечении поражения суставов при РА, важно помнить, что они больше не рекомендуются в качестве препаратов первой линии из-за их неблагоприятного соотношения риска и пользы по сравнению с другими традиционными сБПВП. Поэтому иммунодепрессанты следует назначать только пациентам с хорошо контролируемым артритом или в комбинации с сБПВП или ГИБП [8–10].

В ретроспективном исследовании, выполненном в рамках реальной клинической практики с участием 212 пациентов с РА-ИЗЛ, наблюдалось улучшение динамики показателей ФЖЕЛ и ДЛСО у пациентов с РА-ИЗЛ, получавших иммунодепрессанты, по сравнению с исходным состоянием функции легких. Однако в этой же когорте примерно у 70% пациентов проводилась комбинированная терапия сБПВП и/или ГИБП для лечения артрита, в то время как 67,9% всей когорты также получали преднизолон в средней дозе более 10 мг в день. Данные об исходе артрита не представлены [47].

Независимо от вида иммуномодулирующего лечения ИЗЛ, бронхоэктатическая болезнь и другие заболевания дыхательных путей способствуют повышению риска инфекций у пациентов [61]. В частности, комбинация ГК и ГИБП/сБПВП была связана с самым высоким риском инфекций у лиц с РА-ИЗЛ [76, 77]. Поэтому вакцинацию и иные профилактические стратегии следует рекомендовать всем пациентам с РА-ИЗЛ до начала иммуносупрессивного лечения.

Антифибротические препараты

Исследование INBUILD продемонстрировало эффективность нинтеданиба в уменьшении снижения ФЖЕЛ у пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом

(ПЛФ), отличающимся от идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), включая большое количество пациентов с ИВРЗ. Хотя нинтеданиб был более эффективен в группе пациентов с рентгенологическим паттерном, подобным обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), препарат тормозил снижение функции легких и у пациентов с другими фиброзными паттернами [78]. После исследования INBUILD все большее число пациентов с ИВРЗ, протекающими с ПЛФ, включая РА, стало получать лечение антифибротическими препаратами [79–81].

Пирфенидон, другой доступный в настоящее время антифибротический препарат, был изучен в РПКИ фазы 2 TRAIL1, в котором участвовали пациенты с РА с фиброзным типом ИЗЛ независимо от прогрессирования заболевания. После набора примерно половины ожидаемого числа пациентов исследование было преждевременно завершено из-за пандемии COVID-19. Хотя основная конечная точка не была достигнута, показано, что препарат замедляет снижение ОФВ1 в группе лечения, особенно у пациентов с типом ОИП [82].

Однако указанные антифибротические препараты не обладают известной иммуномодулирующей активностью, поэтому пациентам с РА-ИЗЛ часто требуется комбинированная терапия с с/тБПВП/ГИБП для целостного подхода к заболеванию [7, 8, 61, 83]. Недавний опыт реальной клинической практики показал, что уровень удержания нинтеданиба не изменяется при его сочетании с указанными препаратами. В двух ретроспективных наблюдательных исследованиях с участием 74 и 65 пациентов с РА показатель удержания нинтеданиба в течение 1 года был очень схожим (78,4 и 76,7% соответственно) и не зависел от сочетания с сБПВП или ГИБП примерно в 80% случаев [80, 84]. Наиболее часто наблюдались желудочно-кишечные нежелательные явления, а доля пациентов, прекративших прием препарата в течение первого года, составляла менее 20%, причем большинство случаев прекращения приема происходило в течение первых 6 месяцев терапии. В настоящее время специальные исследования относительно пирфенидона отсутствуют, поэтому его следует предлагать только пациентам, которые не переносят нинтеданиб.

Новый антифибротический препарат – нерандомиласт был исследован в двух РПКИ 3-й фазы у пациентов с ИФЛ и ПФЛ. Среди 325 пациентов с ИВРЗ, включенных в исследование, 119 страдали РА-ИЗЛ. Интересно, что включенные в исследование пациенты могли продолжать фоновое лечение нинтеданибом и/или иммунодепрессантами, за исключением ЦФ, ТЦЗ, ММФ и РТМ. В течение 52 недель нерандомиласт замедлял прогрессирование легочного фиброза у пациентов с ПФЛ при низкой частоте нежелательных явлений. В отличие от нинтеданиба и пирфенидона, нерандомиласт продемонстрировал значимое удлинение времени до наступления летального исхода, в частности, при дозе 18 мг два раза в день [85, 86]. Ингибирование фосфодиэстеразы 4В этим препаратом потенциально вызывает антифибротические и иммуномодулирующие эффекты, в то время как предполагаемое влияние на сосудистые

эндотелиальные клетки требует дальнейшего исследования [87]. Поэтому механизм действия нерандомиласта представляется особенно актуальным при лечении ИЗЛ у пациентов с ИВРЗ.

Лечение обострения ИЗЛ

Обострение ИЗЛ (ОИЗЛ) представляет собой наиболее тяжелое осложнение РА-ИЗЛ и одну из наиболее частых причин смерти у этих пациентов наряду с онкопроцессом и инфекциями [88]. ОИЗЛ – это острое, клинически значимое ухудшение дыхательной функции, характеризующееся появлением новых распространенных альвеолярных аномалий, впервые описанных при идиопатическом фиброзе легких (ИФЛ), но встречающихся также у пациентов с ИВРЗ с фиброзным типом ИЗЛ. Частота ОИЗЛ у пациентов с ИВРЗ составляет от 3,19 до 5,77 на 100 пациенто-лет [18, 88, 89]. Краткосрочная летальность при РА-ОИЗЛ остается высокой, варьируя от 30,0 до 58,3% [88, 89].

Рациональная терапевтическая стратегия при РА-ОИЗЛ до сих пор неизвестна и основана преимущественно на лечении обострения ИЛФ [90]. Главное различие между пациентами с ИЛФ и пациентами с РА заключается в том, что последние, как правило, уже получают иммуномодулирующую терапию при возникновении ОИЗЛ; по этой причине перед определением терапевтической стратегии необходимо рассмотреть некоторые важные аспекты. В частности, всегда следует исключать причинную роль БПВП, а также возможность инфекции. Чтобы избежать риска токсического воздействия лекарственных препаратов на легкие, прием БПВП часто прекращают после постановки диагноза ОИЗЛ. Аналогичным образом обычно назначают антибиотики широкого спектра действия [90]. Однако выраженные патофизиологические воспалительные процессы при РА и других ИВРЗ предполагают необходимость иммуномодулирующего лечения [88, 90].

Как правило, используется внутривенное введение ГК в высоких дозах, несмотря на отсутствие рекомендаций относительно наиболее подходящего типа, дозы или продолжительности. Предложен ряд методов лечения, включая ЦФ, циклоспорин и РТМ, в сочетании с плазмаферезом и внутривенным иммуноглобулином или без таковых, однако их эффективность не доказана [90].

В крупном ретроспективном японском исследовании комбинированное лечение ЦФ и ГК, вводимых внутривенно, не показало никаких преимуществ по сравнению с монотерапией ГК [91].

Некоторые авторы сообщают о возможной эффективности РТМ при лечении ОИЗЛ, отличного от ИЛФ, но опыт применения при РА-ОИЗЛ остается весьма ограниченным [92].

Приоритеты будущих исследований

Многие аспекты лечения при РА-ИЗЛ остаются неизученными. Естественное течение заболевания в значительной степени неизвестно из-за отсутствия надежных биомаркеров и общих показаний для скрининга ИЗЛ. Антифибротическое лечение нинтеданибом может быть полезно пациентам с прогрессирующим и часто запущенным

заболеванием легких, в то время как исследования возможных преимуществ терапии на ранней стадии не проводились. Раннее выявление прогрессирующего ИЗЛ с помощью биомаркеров, радиомикки или программного обеспечения на основе машинного обучения может улучшить терапевтическую стратегию, предполагая более строгое наблюдение и более агрессивное лечение [93].

Отсутствуют убедительные доказательства того, что контроль системного воспаления с помощью БПВП или иммунодепрессантов может замедлить прогрессирование ИЗЛ, а также что комбинированная терапия БПВП и нинтеданибом может быть более эффективной, чем монотерапия нинтеданибом.

Помимо новых антифибротических средств, в настоящее время исследуются и другие терапевтические стратегии. Среди них терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) стала прорывом в лечении гематологических злокачественных новообразований. Если поисковые исследования подтвердят предварительные данные об эффективности CAR-Т-терапии при ИВРЗ-ИЗЛ, в будущем она может стать потенциальным вариантом лечения тяжелого и быстро прогрессирующего РА-ИЗЛ.

Выводы

Лечение РА-ИЗЛ в значительной степени по-прежнему базируется на мнении экспертов, в то время как стратегии, основанные на доказательствах, скудны или отсутствуют. Терапевтический подход является результатом междисциплинарного обсуждения, в котором участвуют как минимум ревматологи и пульмонологи и который должен учитывать как активность суставного заболевания, так и особенности легочной патологии.

В ожидании результатов специальных контролируемых исследований у пациентов с РА-ИЗЛ препаратами первого выбора для лечения артрита остаются АБА и РТМ, а также иЖАК в отдельных случаях; однако лечение поражения легких должно оцениваться *ex consilio* в каждом конкретном случае. Поэтому ведение таких сложных пациентов желательно осуществлять в специализированных центрах с участием опытных ревматологов и пульмонологов.

Список литературы / References

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016; 388 (10055): 2023–2038. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16) 30173-8
- David M, Dieude P, Juge PA, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A review. *Respir Med Res*. 2026; 89: 101260. DOI: 10.1016/j.resmer.2026.101260
- Laria A, Lurati AM, Zizzo G, et al. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Practical Review. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 837133. DOI: 10.3389/fmed.2022.837133
- Насонов Е. Л., 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 disease in rheumatoid arthritis: A multidisciplinary problem in rheumatology and pulmonology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022; 60 (6): 517–534. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2022-1
- Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76 (10): 1700–1706. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211138
- Jeganathan N, Nguyen E, Sathananthan M. Rheumatoid Arthritis and Associated Interstitial Lung Disease: Mortality Rates and Trends. *Ann Am Thorac Soc*. 2021; 18 (12): 1970–1977. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202102-115OC
- Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR) / American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2024; 76 (8): 1051–1069. DOI: 10.1002/acr.25348
- Narváez J, Díaz Del Campo Fontecha P, Briño García N, et al. SER-SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 2: Treatment. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2022 Nov; 18 (9): 501–512. DOI: 10.1016/j.reumaec.2022.03.004

9. Crofti C, Ughi N, Scirè CA, et al. The Italian Society for Rheumatology guidelines for the treatment of patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Rheumatismo*. 2026 Mar 16; 78 (1). DOI: 10.4081/rheumatismo.2025.1865
10. Antoniou KM, Distler O, Gheorghiu AM, et al. ERS/EULAR clinical practice guidelines for connective tissue disease-associated interstitial lung disease developed by the task force for connective tissue disease-associated interstitial lung disease of the European Respiratory Society (ERS) and the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) Endorsed by the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Ann Rheum Dis*. 2026; 85 (1): 22–60. DOI: 10.1016/j.ard.2025.08.021
11. Luppi F, Manfredi A, Faverio P, et al. The usual Interstitial pneumonia pattern in autoimmune rheumatic diseases. *BMC Pulm Med*. 2023; 23 (1): 501. DOI: 10.1186/s12890-023-02783-z
12. Song YJ, Kim H, Cho SK, et al. Risk factors of mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a single-centre prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2024; 26 (1): 137. DOI: 10.1186/s13075-024-03362-1
13. Cano-Jiménez E, Vázquez Rodríguez T, Martín-Robles I, et al. Diagnostic delay of associated interstitial lung disease increases mortality in rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 9184. DOI: 10.1038/s41598-021-88734-2
14. Smolen JS, Edwards CJ, Konzeff V, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: 2025 update. *Ann Rheum Dis*. 2026 Mar 12; S0003-4967 (26) 00075-0. DOI: 10.1016/j.ard.2026.01.023
15. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Lights and Shadows. *J Clin Med*. 2020; 9 (4): 1082. DOI: 10.3390/jcm9041082
16. Carlidge MK, Brown KK, Chaudhuri N, et al. A modified Delphi exercise in physician-perceived risk factors for drug-induced pneumotoxicity in patients with rheumatological disease. *BMC Pulm Med*. 2024 Oct 31; 24 (1): 547. DOI: 10.1186/s12890-024-03287-0
17. Lewandowska AA, Waśniowska D, Rybacki C, et al. Pulmonary Complications in Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. *Clin Respir J*. 2025; 19 (8): e70116. DOI: 10.1111/crj.70116
18. Manfredi A, Cassone G, Luppi F, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021; 17 (5): 485–497. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1905524
19. Wells A, Devaraj A, Renzoni EA, Denton CP. Multidisciplinary Evaluation in Patients with Lung Disease Associated with Connective Tissue Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019; 40 (2): 184–193. DOI: 10.1055/s0039-1684020
20. Narváez J, Díaz Del Campo Fontecha P, Nieto MA, et al. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: What is new since the 2022 SER-SEPAR recommendations? *Rheumatol Clin (Engl Ed)*. 2026; 502:104. DOI: 10.1016/j.reuma.2026.502.104
21. Vacchi C, Sebastiani M, Cassone G, et al. Therapeutic Options for the Treatment of Interstitial Lung Disease Related to Connective Tissue Diseases. A Narrative Review. *J Clin Med*. 2020; 9 (2): 407. DOI: 10.3390/jcm9020407
22. Hyldgaard C, Pedersen AR, Ellingsen T, Bendstrup E. Pulmonary function trajectories in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Scand J Rheumatol*. 2025; 54 (5): 339–345. DOI: 10.1080/03009742.2025.2503054
23. Coffin V, Bendstrup E, Bonniard P, et al. The case of methotrexate and the lung: Dr Jekyll and Mr Hyde. *Eur Respir J*. 2021; 57 (2): 2100079. DOI: 10.1183/13993003.00079-2021
24. Park E, Iqbal R, Giles JT, Bernstein EJ, et al. Use of methotrexate and TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a survey of rheumatologists. *Clin Rheumatol*. 2024; 43 (9): 3029–3032. DOI: 10.1007/s10067-024-07068-2
25. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Apr; 66 (4): 803–12. DOI: 10.1002/art.38322
26. Fragoulis GE, Conway R, Nikiphorou E. Methotrexate and interstitial lung disease: controversies and questions. A narrative review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Nov 1; 58 (11): 1900–1906. DOI: 10.1093/rheumatology/kez337
27. Solomon DH, Glynn RJ, Aronoff E, et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020; 172 (6): 369–380. DOI: 10.7326/M19-3369
28. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol*. 2011; 36 (7): 1493–1500. DOI: 10.1007/s10067-017-3707-5
29. Juge PA, Lee JS, Lau J, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021; 57 (2): 2000337. DOI: 10.1183/13993003.00337-2020
30. Ibfelt EH, Jacobsen RK, Kopp I, et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60 (1): 346–352. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa327
31. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (7): 1108–1123. DOI: 10.1002/art.41752
32. Zhang Q, McDermott GC, Juge PA, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs and risk of incident interstitial lung disease among patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2024; 69: 152561. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2024.152561
33. Miyazaki Y, Araki K, Vesin C, et al. Expression of a tumor necrosis factor- α transgene in murine lung causes lymphocytic and fibrosing alveolitis. A mouse model of progressive pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*. 1995; 96 (1): 250–9. DOI: 10.1172/JCI118029
34. Sueoka N, Sueoka E, Miyazaki Y, et al. Molecular pathogenesis of interstitial pneumonitis with TNF- α transgenic mice. *Cytokine*. 1998; 10 (2): 124–31. DOI: 10.1006/cyto.1997.0267
35. 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
36. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, et al. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17:319. DOI: 10.1186/s13075-015-0835-7
37. Druce KL, Iqbal K, Watson KD, et al. Mortality in patients with interstitial lung disease treated with rituximab or TNF α as a first biologic. *RMD Open*. 2017; 3 (1): e000473. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000473
38. Fassio A, Sebastiani M, Pollastri F, et al. Updated systematic literature review and meta-analysis to inform the Italian Society of Rheumatology Recommendations on the treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Autoimmun Rev*. 2025; 24 (12): 103922. DOI: 10.1016/j.autrev.2025.103922
39. Yuan H, Cui S, Yang L, et al. Efficacy of non-conventional synthetic DMARDs for patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2023; 9 (4): e003487. DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003487
40. Frideres H, Wichman CS, Dong J, et al. Non-TNFi biologic and targeted synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A propensity score-matched, active-comparator, new-user study. *Semin Arthritis Rheum*. 2025; 73: 152735. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2025.152735
41. Boleto G, Guignabert C, Pezet Set al. T-cell costimulation blockade is effective in experimental digestive and lung tissue fibrosis. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20 (1): 197. DOI: 10.1186/s13075-018-1694-9
42. Jiménez-Alvarez L, Arreola JL, Ramírez-Martínez G, et al. The effect of CTLA-4lg, a CD28/B7 antagonist, on the lung inflammation and T cell subset profile during murine hypersensitivity pneumonitis. *Exp Mol Pathol*. 2011; 91 (3): 718–22. DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.09.010
43. Fernández-Díaz C, Atienza-Mateo B, Castañeda S, et al. Abatacept in monotherapy vs combined in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis-multicentre study of 263 Caucasian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 61 (1): 299–308. DOI: 10.1093/rheumatology/keab317
44. Cassone G, Manfredi A, Atzeni F, et al. Safety of Abatacept in Italian Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Med*. 2020; 9 (1): 277. DOI: 10.3390/jcm9010277
45. Shih PC, Wang SI, Wei JCC. Association of Abatacept With Lower Mortality Risk Compared to Rituximab in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: An Emulated Target Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2026; 78 (3): 592–602. DOI: 10.1002/art.43332
46. Vicente-Rabareda EF, Atienza-Mateo B, Blanco R, et al. Efficacy and safety of abatacept in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2021; 20 (6): 102830. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102830
47. Matson SM, Baqir M, Moua T, et al. Treatment Outcomes for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Real-World, Multisite Study of the Impact of Immunosuppression on Pulmonary Function Trajectory. *Chest*. 2023; 163 (4): 861–869. DOI: 10.1016/j.chest.2022.11.035
48. Vadillo C, Nieto MA, Romero-Bueno F, et al. Efficacy of rituximab in slowing down progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: data from the NEREA Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59 (8): 2099–2108. DOI: 10.1093/rheumatology/keaz673
49. Vacchi C, Manfredi A, Cassone G, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Drugs Context*. 2021; 10: 2020-8-7. DOI: 10.7573/dic.2020-8-7
50. Atienza-Mateo B, Remuzgo-Martínez S, Prieto-Peña D, et al. Rituximab in the Treatment of Interstitial Lung Disease Associated with Autoimmune Diseases: Experience from a Single Referral Center and Literature Review. *J Clin Med*. 2020; 9 (10): 3070. DOI: 10.3390/jcm9103070
51. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013; 5 (178): 178ra40. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005580
52. Numajiri H, Kuzumi A, Fukasawa T, et al. B Cell Depletion Inhibits Fibrosis via Suppression of Profibrotic Macrophage Differentiation in a Mouse Model of Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (11): 2086–2095. DOI: 10.1002/art.41798
53. Krishna Boppana T, Mittal S, Madan K, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Arch Rheumatol*. 2024; 39 (2): 317–329. DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2024.10199
54. Kelly CA, Nisar M, Arthanari S, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease – improving outcomes over 25 years: a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60 (4): 1882–1890. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa577
55. Narváez J, Robles-Pérez A, Molina-Molina M, et al. Real-world clinical effectiveness of rituximab rescue therapy in patients with progressive rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50 (5): 902–910. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.08.008
56. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56 (8): 1348–1357. DOI: 10.1093/rheumatology/kez072
57. Bousaik E, Montazeri Aliabadi H. «Do We Know Jack» About JAK? A Closer Look at JAK/STAT Signaling Pathway. *Front Oncol*. 2018; 8: 287. DOI: 10.3389/fonc.2018.00287
58. Ma X, Chen R, Liu X, et al. Effects of mafine on JAK-STAT signaling transduction pathways in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2013; 10 (3): 442–8. DOI: 10.4314/ajtcam.v10i3.10
59. Milara J, Hernandez G, Ballester B, et al. The JAK2 pathway is activated in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2018; 19 (1): 24. DOI: 10.1186/s12931-018-0728-9
60. Wang S, Liu M, Li X, et al. Canonical and noncanonical regulatory roles for JAK2 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *FASEB J*. 2022; 36 (6): e22336. DOI: 10.1096/fj.2021101436R
61. Sebastiani M, Manfredi A, Croci S, et al. Rheumatoid arthritis extra-articular lung disease: new insights on pathogenesis and experimental drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2024; 33 (8): 815–827. DOI: 10.1080/13543784.2024.2376567
62. Liu Y, Hu M, Fan G, et al. Effect of Baricitinib on the epithelial-mesenchymal transition of alveolar epithelial cells induced by IL-6. *Int Immunopharmacol*. 2022; 110: 109044. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109044
63. Venerito V, Manfredi A, Carletto A, et al. Evolution of Rheumatoid-Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease in Patients Treated with JAK Inhibitors: A Retrospective Exploratory Study. *J Clin Med*. 2023; 12 (3): 957. DOI: 10.3390/jcm12030957
64. Tardella M, Di Carlo M, Carotfi M, et al. A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. *Inflammopharmacology*. 2022; 30 (3): 705–712. DOI: 10.1007/s10787-022-00936-w
65. Serrano-Combarro A, Atienza-Mateo B, Martín-Gutiérrez A, et al. Baricitinib in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: a literature review and national multicentre study of 72 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2025; 64 (10): 5471–5480. DOI: 10.1093/rheumatology/keaf314
66. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Radiological evaluation of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept or JAK inhibitors for 1 year. *Respir Investig*. 2023; 61 (3): 359–363. DOI: 10.1016/j.resinv.2023.02.007
67. Narváez J, Aguilar-Coll M, Roig-Kim M, et al. Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2024; 23 (10): 103636. DOI: 10.1016/j.autrev.2024.103636
68. Nishii Y, Okamoto M, Zaizen Y, et al. Successful Treatment of a Patient with Drug-Refractory Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease with Upadacitinib: A Case Report. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59 (11): 1960. DOI: 10.3390/medicina59111960
69. Lv Y, Zhang G, Kong D, Jiang W. Filgotinib Improves Experimental Pulmonary Fibrosis by Modulating JAK1/STAT3/SOCS3/IL-17A Signaling. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2025; 136 (4): e70012. DOI: 10.1111/bcpt.70012
70. Sunaga A, Inoue T. Successful treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease with filgotinib: a case report on janus kinase 1 inhibition. *Respirol Case Rep*. 2024; 12 (9): e70023. DOI: 10.1002/rcr2.70023

71. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls T, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tocilizumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022; 386 (4): 316–326. DOI: 10.1056/NEJMoa2109927
72. Shih PC, Zou QH, Lai CC, et al. Mortality and medical utilization in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: A real-world, large-scale retrospective study comparing Janus kinase inhibitors and tumor necrosis factor inhibitors. *Semin Arthritis Rheum*. 2025; 71: 152636. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2025.152636
73. Suzuki K, Akiyama M, Kaneko Y. Long-term efficacy of sarilumab on the progression of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: the KEIO-RA cohort and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2025; 43 (3): 451–458. DOI: 10.55563/clinexp/rheumatol/pc2kq1
74. Otsuji N, Sugiyama K, Owada T, et al. Safety of Tocilizumab on Rheumatoid Arthritis in Patients with Interstitial Lung Disease. *Open Access Rheumatol*. 2024; 16: 127–135. DOI: 10.2147/OARRR.S462662
75. Manfredi A, Cassone G, Furini F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with infections of lower respiratory tract in immunocompromised rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35 (3): 542.
76. Sebastiani M, Manfredi A, Cassone G, et al. Interstitial lung disease is associated to infections of lower respiratory tract in immunocompromised rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35 (3): 542.
77. Simon TA, Suissa S, Skovron ML, et al. Infection outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept and other disease-modifying antirheumatic drugs: Results from a 10-year international post-marketing study. *Semin Arthritis Rheum*. 2024; 64: 152313. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2023.152313
78. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019; 381 (18): 1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681
79. Juge PA, Hayashi K, McDermott GC, et al. Effectiveness and tolerability of antifibrotics in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2024; 64: 152312. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2023.152312
80. Afienza-Mateo B, Serrano-Combarro A, Loarce Martos J, et al. Real-world evidence of the antifibrotic nintedanib in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. National multicenter study of 74 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2025; 72: 152710. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2025.152710
81. Narváez J, Aguilar-Coll M, Roig-Kim M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of antifibrotic agents in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2025; 24 (6): 103804. DOI: 10.1016/j.autrev.2025.103804
82. Solomon JJ, Danoff SK, Woodhead FA, et al. Safety, tolerability, and efficacy of pifenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2023; 11 (1): 87–96. DOI: 10.1016/S2213-2600 (22) 00260-0
83. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации РФ 2024. *Rheumatoid Arthritis. Clinical Guidelines of the Russian Federation* 2024. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%80%D0%B5%D0%B2%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%B8%D0%B4%D0%BD%D1%8B%D0%B9-%D0%B0%D1%80%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%82-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D1%84-2024/18506?ysc lid=mofm0318zx688943843/> (дата обращения: 25.04.2026).
84. Sebastiani M, Lepri G, Iannone C, et al. Nintedanib in Rheumatoid Arthritis-Related Interstitial Lung Disease: Real-World Safety Profile and Risk of Side Effects and Discontinuation. *J Rheumatol*. 2025; 52 (5): 420–425. DOI: 10.3899/jrheum.2024-0976
85. Maher TM, Assassi S, Azuma A, et al. Nerandomilast in Patients with Progressive Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2025; 392(22): 2203–2214. DOI: 10.1056/NEJMoa2503643
86. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, et al. Nerandomilast in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2025; 392 (22): 2193–2202. DOI: 10.1056/NEJMoa2414108
87. Reininger D, Fundel-Clemens K, Mayr CH, et al. PDE4B inhibition by nerandomilast: Effects on lung fibrosis and transcriptome in fibrotic rats and on biomarkers in human lung epithelial cells. *Br J Pharmacol*. 2024; 181 (23): 4766–4781. DOI: 10.1111/bph.17303
88. Luppi F, Sebastiani M, Salvarani C, et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2022; 18 (2): 85–96. DOI: 10.1038/s41584-021-00721-z
89. Manfredi A, Sebastiani M, Cerri S, et al. Acute exacerbation of interstitial lung diseases secondary to systemic rheumatic diseases: a prospective study and review of the literature. *J Thorac Dis*. 2019; 11 (4): 1621–1628. DOI: 10.21037/jtd.2019.03.28
90. Luppi F, Manfredi A, Faverio P, et al. Treatment of acute exacerbation in interstitial lung disease secondary to autoimmune rheumatic diseases: More questions than answers. *Autoimmun Rev*. 2024; 23 (12): 103668. DOI: 10.1016/j.autrev.2024.103668
91. Nakamura K, Ohbe H, Ikeda K, et al. Intravenous cyclophosphamide in acute exacerbation of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: A propensity-matched analysis using a nationwide inpatient database. *Semin Arthritis Rheum*. 2021; 51 (5): 977–982. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2021.07.008
92. León Román F, Pintado-Cort B, García-Casado D, et al. Rituximab for the treatment of acute exacerbation of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *RMD Open*. 2023; 9 (3): e003479. DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003479
93. Sebastiani M, Luppi F, Bendstrup E. Developments and Challenges in Treating Rheumatoid Arthritis-Related Interstitial Lung Disease: From Pathogenesis to Treatment Opportunities. *Drugs*. 2026; 86 (3): 287–299. DOI: 10.1007/s40265-025-02282-x

Статья поступила / Received 27.04.2026
Получена после рецензирования / Revised 28.04.2026
Принята в печать / Accepted 28.04.2026

Сведения об авторах

Белов Борис Сергеевич, д.м.н., зав. лабораторией ревматоидного артрита и коморбидных инфекций. ORCID: 0000-0001-7091-2054

Муравьева Наталья Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ревматоидного артрита и коморбидных инфекций. ORCID ID: 0000-0003-4327-6720

Седельникова Мария Андреевна, врач 3-го ревматологического отделения. ORCID: 0009-0003-7319-8345

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

Автор для переписки: Белов Борис Сергеевич. E-mail: belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Белов Б. С., Муравьева Н. В., Седельникова М. А. Ревматоидный артрит и интерстициальные заболевания легких: современные подходы к терапии. *Медицинский алфавит*. 2026; (12): 49–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-49-56>

About authors

Belov Boris S., Dr Med Sci (habil.), head of the Laboratory of Rheumatoid Arthritis and Comorbid Infections. ORCID: 0000-0001-7091-2054

Muravyeva Natalia V., PhD Med Sc, Senior Researcher at Laboratory of Rheumatoid Arthritis and Comorbid Infections. ORCID: 0000-0003-4327-6720

Sedelnikova Marija A., physician of the 3rd Rheumatology Dept. ORCID: 0009-0003-7319-8345

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

Corresponding author: Belov Boris S. belovbor@yandex.ru

For citation: Belov B. S., Muravyeva N. V., Sedelnikova M. A. Rheumatoid arthritis and interstitial lung diseases: modern approaches to therapy. *Medical alphabet*. 2026; (12): 49–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-49-56>

