

# Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии

Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>, Л.П. Ананьева<sup>1</sup>, С.Н. Авдеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Насонов Евгений Львович,  
nasonov@irramn.ru  
**Contacts:**  
Evgeny Nasonov,  
nasonov@irramn.ru

**Поступила** 19.09.2022  
**Принята** 23.09.2022

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. Особенно важное место среди системных проявлений РА занимают интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — наиболее тяжелая форма легочной патологии при РА, определяемая как РА-ИЗЛ, которая патогенетически связана с факторами риска (курение и др.) и аутоиммунными механизмами, лежащими в основе РА. РА-ИЗЛ, представляет собой субтип РА, характеризующийся тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. В обзоре представлены новые данные, касающиеся факторов риска и биомаркеров РА-ИЗЛ; современные возможности диагностики, основанные на применении функциональных легочных тестов, компьютерной томографии высокого разрешения, ультразвукового исследования легких. Особое внимание уделено эффективности и безопасности фармакотерапии, включая метотрексат, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы JAK и антифиброзную терапию. Предложен алгоритм фармакотерапии РА-ИЗЛ.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, интерстициальные заболевания легких, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы JAK, антифиброзные препараты, нинтеданиб

**Для цитирования:** Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Авдеев СН. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):1.

## INTERSTITIAL LUNG DISEASES IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A MULTIDISCIPLINARY PROBLEM OF RHEUMATOLOGY AND PULMONOLOGY

Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>, Lidia P. Ananyeva<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>2</sup>

Rheumatoid arthritis (RA) is an immune-mediated rheumatic disease (IMRDs) characterized by chronic erosive arthritis and systemic damage to internal organs, leading to early disability and reduced life expectancy in patients. A particularly important place among the systemic manifestations of RA is occupied by interstitial lung diseases (ILD) — the most severe form of pulmonary pathology in RA, defined as RA-ILD, which is pathogenetically associated with risk factors (smoking, etc.) and autoimmune mechanisms underlying RA. RA-ILD is a subtype of RA characterized by a severe course and a poor prognosis and неблагоприятным прогнозом. The review presents new data regarding risk factors and biomarkers for RA-ILD; modern diagnostic capabilities based on the use of functional lung tests, high-resolution computed tomography, ultrasound examination of the lungs. Particular attention is paid to the efficacy and safety of pharmacotherapy, including methotrexate, biologics, JAK inhibitors, and antifibrotic therapy. An algorithm for the pharmacotherapy of RA-ILD has been proposed.

**Key words:** rheumatoid arthritis, interstitial lung disease, methotrexate, biologics, JAK inhibitors, antifibrotic drugs, nintedanib

**For citation:** Nasonov EL, Ananyeva LP, Avdeev SN. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A multidisciplinary problem in rheumatology and pulmonology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):1 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2022-1

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]. Патогенез РА определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе врожденного и приобретенного иммунитета, которые выявляются задолго до развития клинических симптомов болезни [2]. Эволюция РА включает несколько последовательно (или дискретно)

протекающих стадий: «преклиническая», которая трансформируется в «симптоматическую» (клинически подозрительные артралгии, недифференцированный артрит) и завершается формированием клинико-лабораторного симптомокомплекса, характерного для раннего, а затем и развернутого РА [3].

Наряду с поражением суставов при РА наблюдается развитие широкого спектра системных (экстраартикулярных) проявлений и коморбидных заболеваний [4, 5], в спектре которых особое внимание привлекает поражение легких, характеризующееся вовлечением в патологический процесс всех

отделов респираторной системы: плеврит, бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), легочные ревматоидные узелки, а также патология, связанная с инфекциями и лекарственной токсичностью [6–9]. Особенно важное место среди них занимают интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – наиболее тяжелая форма легочной патологии при РА (определяется как РА-ИЗЛ) [10–13], которая патогенетически связана с факторами риска (курение и др.) [14] и аутоиммунными механизмами, лежащими в основе РА [15, 16]. Более того, предполагается, что слизистая ткань легких и других отделов респираторной системы является «первичной мишенью», вовлекающейся в патологический процесс при РА, опережая воспаление суставов [15, 17]. В целом РА-ИЗЛ представляет собой субтип РА, характеризующийся тяжелым течением, высокой воспалительной активностью и неблагоприятным прогнозом [11–13].

Частота клинически значимого ИЗЛ при РА колеблется от 6 до 15%, но по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) признаки ИЗЛ обнаруживаются у 30–70% пациентов [18–20] и могут предшествовать клинической манифестации артрита [21–24]. Продолжительность жизни у пациентов с РА-ИЗЛ варьирует от 3 до 10 лет после постановки диагноза ИЗЛ [20], а риск летальности в 2–10 раз выше, чем при РА без ИЗЛ [25–30], превосходит этот показатель у пациентов РА с кардиоваскулярной патологией (отношение рисков (HR, hazard ratio) – 7,98 и 4,10 соответственно) и соответствует риску летальности при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) [31].

Хотя РА чаще страдают женщины, развитие РА-ИЗЛ более характерно для мужчин (соотношение мужчин и женщин – 2:1). Факторы риска ИЗЛ (некоторые из которых связаны с прогрессированием РА) условно

подразделяются на индивидуальные (пол, возраст, факторы внешней среды и генетическая предрасположенность) и связанные с течением самого заболевания (фенотип РА, воспалительная активность, характер фармакотерапии и др.) (табл. 1).

### Генетическая предрасположенность

К генетическим факторам предрасположенности к развитию РА-ИЗЛ (как и ИЛФ) относится носительство полиморфизма (*rs35705950*) гена *MUC5B* (*mucin 5B*) [35, 36], участвующего в регенерации поврежденного эпителия, мукоцилиарной функции и регуляции состава легочной слизи [37]. Установлено, что носительство этого аллеля *MUC5B* в 3 раза увеличивает риск развития ИЗЛ в целом и в 6 раз – обычной интерстициальной пневмонии, но при этом не ассоциируется с риском развития самого РА. У пациентов с РА-ИЗЛ выявлены мутации и других генов (*TERT*, *RTEL1*, *PARN*, *SFTPC*), ассоциирующиеся с укорочением теломера (концевые участки хромосом) [38–40]. Напомним, что укорочение теломеры развивается при старении, злокачественных новообразованиях и широком круге хронических воспалительных заболеваний. При полногеномном поиске ассоциаций (GWAS, genome-wide association studies) было показано, что к локусу риска РА-ИЗЛ относится *rs12702634 PRA3-UMAD1* (UBAP1-MVB12-Associated (UMA) domain containing 1), участвующий в регуляции длины теломеры [41]. Таким образом, полиморфизмы перечисленных генов объединяют риск развития РА-ИЗЛ с пожилым возрастом пациентов.

Среди иммунологических биомаркеров особое значение имеет серопозитивность по ревматоидным факторам (РФ), антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и другим цитруллинированным белкам

**Таблица 1.** Факторы риска и биомаркеры интерстициальных заболеваний легких при ревматоидном артрите [32–34]

Индивидуальные		Связанные с РА	
Общие	Генетические	Иммунологические	Белковые/другие
<ul style="list-style-type: none"> <li>• мужской пол;</li> <li>• пожилой возраст (старше 60 лет);</li> <li>• ожирение;</li> <li>• сахарный диабет;</li> <li>• курение;</li> <li>• воспалительная активность РА;</li> <li>• экстраартикулярные проявления (ревматоидные узелки и др.);</li> <li>• задержка в постановке диагноза (&gt; 24 мес.).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• носительство <i>rs35705950</i> Т гена <i>MUC5B</i>;</li> <li>• носительство <i>rs12702634</i> гена <i>PRA3-UMAD1</i>;</li> <li>• мутация <i>TERT</i>, <i>RTEL1</i>, <i>PARN</i>, <i>SFTPC</i>;</li> <li>• редкий вариант гена <i>MUC5B</i>;</li> <li>• аллель HLA-DR?;</li> <li>• микро-РНК (миР-214-5р и миР-7-5р);</li> <li>• длинная некодирующая РНК</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аутоантитела:</li> <li>• IgM РФ;</li> <li>• IgA РФ;</li> <li>• АЦБ;</li> <li>• секреторные IgA АЦБ;</li> <li>• антитела к карбомилированным белкам;</li> <li>• антитела к цитруллинированному пептиду α-енолазы;</li> <li>• антитела к цитруллинированному белку теплового шока 90 (HSP90/70);</li> <li>• антитела к HLA класса I.</li> </ul> <p>Цитокины:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ИЛ-8;</li> <li>• ИЛ-13;</li> <li>• растворимый лиганд программируемой гибели клеток;</li> <li>• хемокины (CXCL10, CXCL16, зотаксин), фракталкин), С-С мотив хемокинового лиганда 18.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KL-6;</li> <li>• белок сурфактанта D;</li> <li>• ММП 7 и 13;</li> <li>• мочевая кислота.</li> </ul>

**Примечание:** РА – ревматоидный артрит; *MUC5B* – *mucin 5B*; *TERT* – *telomerase reverse transcriptase*; *RTEL1* – *regulator of telomere elongation helicase 1*; *PARN* – *poly(A)-specific ribonuclease*; *SFTPC* – *surfactant protein C*; HLA-DR – *Human Leukocyte Antigen – DR isotype*; Ig – иммуноглобулин; РФ – ревматоидный фактор; АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам; ИЛ – интерлейкин; CXCL – C-X-C motif chemokine; KL-6 – *Krebs von den Lungen 6*; ММП – матриксная металлопротеиназа

(АЦБ) [42], в большей степени с обнаружением высоких титров этих аутоантител и их полиреактивностью в отношении широкого спектра цитруллинированных белков [43]. Важнейший вклад в развитие ИЗЛ (как и других коморбидных заболеваний, характерных для РА) вносит воспалительная активность РА. Например, увеличение значения индекса активности DAS28 (Disease Activity Score 28) на 1 балл ассоциируется с возрастанием риска развития РА-ИЗЛ на 35% [44]. Недавно разработан индекс риска развития субклинического РА-ИЗЛ, в который входят: *rs35705950* аллель *MUC5B* (отношение шансов (ОШ) – 3,74); мужской пол (ОШ=3,93); пожилой возраст в дебюте РА (ОШ=1,10); высокие значения DAS28-СОЭ (DAS28 с определением скорости оседания эритроцитов) (ОШ=2,03 на каждую единицу индекса DAS28). Данный индекс обладает чувствительностью 71% и специфичностью 79,6% (площадь под кривой – 0,78) [45].

Факторы внешней среды (инфекции, курение, загрязнение воздуха), дисбиоз слизистой дыхательных путей [46], гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, иммунные нарушения, связанные со старением организма (immunosenescence) вносят вклад в развитие как самого РА, так и поражения легких [16]. У пациентов с РА носительство HLA-DRB1 SE (shared epitope) ассоциируется с гиперцитруллинированием белков, индуцированным курением [14, 47]. У здоровых людей, имеющих риск развития РА-ИЗЛ, АЦБ могут обнаруживаться только в мокроте [48], особенно АЦЦП IgA изотипа, отражающие активацию мукозального иммунитета [49, 50]. Согласно гипотезе «слизистой природы» (mucosal origin) патогенеза РА, нарушение иммунологической толерантности к цитруллинированным белкам развивается в дыхательной системе, а затем распространяется на суставы, приводя к развитию артрита [15, 16]. «Профибротические» механизмы РА-ИЗЛ изучены недостаточно [51, 52], но, вероятно, имеют общие черты с ИЛФ. Они связаны с нарушением регуляции нескольких ключевых факторов роста: трансформирующего фактора роста (ТФР)  $\beta$ , тромбоцитарного фактора роста (ТрФР), фактора роста эндотелия сосудов, – стимулирующих гиперпролиферацию фибробластов и миофибробластов, ведущую к избыточной продукции и отложению коллагена и белков внеклеточного матрикса в ткани легких. Примечательно, что у мышей SKG (модель генетически детерминированного аутоиммунного артрита) развивается интерстициальная пневмония (ИП), напоминающая по морфологическим характеристикам ИП при РА [53]. В целом при РА развитие ИЗЛ в большей степени связывают с иммуновоспалительными механизмами, в то время как ИЛФ рассматривается как «первичная» фибропролиферативная патология.

О роли воспаления и иммунных нарушений в развитии РА-ИЗЛ свидетельствует много фактов. При изучении ткани легких у пациентов с РА выявлено формирование третичных лимфоидных структур, так называемых iBALT (inducible bronchus associated lymphoid tissue), представляющих собой эктопические герминативные центры, локализующиеся в зоне хронического воспаления, состоящие из CD21+ фолликулярных дендритных клеток, CD4+ Т-клеток, CD20+ В-клеток, нейтрофилов и плазматических клеток (ПК), синтезирующих высокоафинные аутоантитела (РФ и АЦБ) [54]. При РА-ИЗЛ концентрация последних в легких значительно выше, чем при ИЛФ, а в бронхоальвеолярном лаваже выше, чем в сыроворотке,

что свидетельствует о выраженном локальном синтезе АЦБ [50]. Важный механизм АЦБ-индуцированного воспаления связан с образованием NETs (neutrophil extracellular trap), которые, располагаясь вблизи к легочным фибробластам, индуцируют их гиперактивацию и дифференцировку в миофибробласты. Совсем недавно было показано, что избыточное образование NETs, содержащих цитруллинированный гистон, наблюдается не только при достоверном РА, но и у пациентов с высоким риском развития РА [55]. Получены данные, свидетельствующие о выраженных «профибротических» эффектах интерлейкина (ИЛ) 17А как при РА-ИЗЛ, так и при ИЛФ, проявляющихся в экспрессии ИЛ-17А рецепторов на фибробластах и способности ИЛ-17А индуцировать их пролиферацию и образование белков внеклеточного матрикса. При биопсии легких у пациентов с РА-ИЗЛ выявлена более выраженная гиперэкспрессия ИЛ-17Р в зонах аккумуляции фибробластов и очагах фиброза по сравнению с пациентами с ИЛФ и нормой [56]. Эти данные представляют особый интерес, учитывая фундаментальную роль оси ИЛ-17/ИЛ-23 в иммунопатогенезе ИВРЗ, в том числе РА, и разработке моноклональных антител, блокирующих активность этого цитокина [57].

#### Формы РА-ИЗЛ и диагностика поражения легких

Выделение морфологических типов поражения легких при РА-ИЗЛ основывается на классификации ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), в соответствии с которой выделяют обычную интерстициальную пневмонию (ОИП), неспецифическую интерстициальную пневмонию (НСИП), криптогенную организующуюся пневмонию (ОП), лимфоцитарную и десквамативную пневмонии, а также диффузные альвеолярные повреждения (ДАП) или геморагии [58]. К основным характеристикам ОИП относят превалирование признаков фиброза паренхимы легких, к основным характеристикам НСИП – воспаления, сочетающиеся с фиброзом разной степени выраженности. При ИВРЗ встречаются все морфологические варианты ИЗЛ. У большинства пациентов с ИВРЗ превалирует «фибротический» тип НСИП [59], при РА-ИЗЛ – ОИП (44–66%), реже – НСИП (22–44%), ОП (0–11%) и ДАБ (<5%) [60–62].

Клинические симптомы РА-ИЗЛ включают одышку при физической нагрузке, хронический сухой кашель, ощущение сдавления в груди, выделение скудной мокроты, утомляемость, двустороннюю крепитацию при аускультации на высоте вдоха. Скрининг ИЗЛ на основании клинических проявлений и данных стандартного рентгенологического исследования обладает низкой чувствительностью и специфичностью. Функциональные легочные тесты (ФЛТ), выявляющие нарушения функций внешнего дыхания (ФВД), относятся к важным методам оценки легочной функции, а траектория их изменений в динамике имеет прогностическое значение, однако их чувствительность и специфичность для диагностики ИЗЛ при РА неизвестна [63]. Предполагается, что на ранних стадиях РА у пациентов без респираторных симптомов ФЛТ позволяют выявить пациентов, которым показано проведение КТВР для подтверждения диагноза РА-ИЗЛ. Наиболее типичны для РА-ИЗЛ рестриктивные изменения, сопровождающиеся снижением диффузионной способности легких (ДСЛ)

[64]. Нарушения ФЛТ, особенно ДСЛ, являются не только показателем развития ИЗЛ, но и предиктором неблагоприятного прогноза [65, 66]. По нашим данным, нарушение ФВД выявляется у большинства больных с РА-ИЗЛ [67]. Так, среди пациентов с РА-ИЗЛ ( $n=113$ ; средняя длительность болезни – 14 лет) рестриктивные нарушения были выявлены 36% пациентов, обструктивные – у 32%, изолированное снижение ДСЛ – у 27%, и только у 5% пациентов показатели ФВД был в норме. Наиболее ранним показателем было снижение ДСЛ, которое встречалось в 95% случаев. У 81% больных снижение ДСЛ составило более 10% от должных величин. Снижение ДСЛ у больных РА-ИЗЛ ассоциировалось с позитивностью по АЦП. Выявлена обратная зависимость величины ДСЛ от степени активности РА ( $p<0,001$ ), отрицательная корреляция форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ;  $p<0,05$ ), ДСЛ ( $p<0,05$ ) и общей емкости легких ( $p<0,05$ ) с распространенностью КТ-изменений легких. Показатели ФЛТ в определенной степени позволяют прогнозировать течение РА-ИЗЛ. Так, через 5 лет после постановки диагноза ИЗЛ у 40% пациентов отмечалось значительное снижение ДСЛ, у 22% – выраженное снижение ФЖЕЛ, а треть пациентов нуждалась в кислородной поддержке [18]. Более низкие исходные показатели ФЖЕЛ и ДСЛ и их снижение в течение 6 месяцев ассоциируются с неблагоприятным течением заболевания [66].

Ведущим методом выявления ИЗЛ является КТВР («золотой стандарт»), картина легочной патологии при которой в определенной степени отражает характер морфологических изменений в легких. Напомним, что основными признаками ОИП при КТВР являются преобладание изменений в кортикальных и базальных отделах легких; диффузные двусторонние, часто ассиметричные ретикулярные изменения в сочетании с признаками фиброза в виде мелких субплевральных воздушных кист («сотовое легкое») и/или периферических тракционных бронхоэктазов или бронхиолоэктазов; уменьшение объема пораженных частей легких; нарушения архитектоники легочной ткани. К признакам, не типичным для ОИП или позволяющим исключить эту патологию, относят преобладание симптома «матового стекла», участки консолидации, одиночные очаги и очаговые диссеминации, превалирование изменений в верхних и средних отделах легких, перибронховаскулярное распределение изменений, воздушные кисты вне кортикальных отделов, буллезную эмфизему. При РА-ИЗЛ КТВР достаточно точно выявляет паттерн ОИП, ассоциирующийся с неудовлетворительным прогнозом [68]. С меньшей эффективностью КТВР позволяет диагностировать НСИП и ОП.

Наиболее частыми формами РА-ИЗЛ, выявляемыми при КТВР, являются ОИП (13–56%), затем – НСИП (12–30%) и ОП (11–15%), реже – сочетания этих паттернов [60, 62, 68]. Развитие ОИП при РА ассоциируется с быстрым снижением функции легких, более частой потребностью в госпитализации и кислородной поддержке. Если средняя продолжительность жизни у пациентов с РА-ИЗЛ составляет 5 лет, то у пациентов с ОИП по данным КТВР – около 3 лет [62]. Учитывая трудности интерпретации данных КТВР, связанные с необходимостью высокой квалификации рентгенолога, и значимость ОИП для прогноза, было предложено классифицировать картину ОИП при КТВР как «типичную» (соответствующую классической ОИП), «вероятную», «сомнительную» и «нехарактерную» [69]. Применение этого

подхода при РА-ИЗЛ показало, что 6-летняя выживаемость у пациентов с типичной картиной ОИП составила 18%, с вероятной картиной ОИП – 45%, с сомнительной картиной ОИП – 58%, с нехарактерной картиной ОИП (т. е. не соответствующей типичной ОИП) – 75% [70]. Большое значение имеет оценка распространенности легочного поражения, поскольку общий объем поражения  $\geq 20\%$  является независимым фактором риска неблагоприятного прогноза при РА-ИЗЛ [71, 72].

В настоящее время для выявления ИЗЛ при РА все шире используется ультразвуковое исследование (УЗИ) легких. Анализ изображения при УЗИ легких основывается на визуальном выявлении и характеристике двух основных акустических феноменов, связанных с повышением воздушности легочной ткани: горизонтальных А-линий и вертикальных Б-линий [73]. Эти изменения отражаются в акустическом окне в виде артефактов, имеющих на экране вид хвоста кометы, получивших название ультразвуковых «комет» (УЗК) или Б-линий. При обследовании пациента суммируют число УЗК в 64 (или более) ультразвуковых полях – эта сумма составляет общий счет УЗК. У пациентов с РА частота УЗК была статистически значимо выше, чем в контрольной группе ( $p<0,029$ ) [74]. При этом количество Б-линий (общий счет УЗК) хорошо коррелировало с данными КТВР (с чувствительностью 97,1%, и специфичностью 97,3%; положительные прогностические значения 94,3%, отрицательные прогностические значения –98,6%;  $p<0,001$ ). Сходные результаты, включая статистически значимые корреляции между счетом УЗК и данными КТВР ( $r=0,97$ ), получены другими авторами, которые выявили статистически значимую связь между счетом УЗК и KL-6 [75]. KL-6 – высокомолекулярный гликопротеин, кодирующийся геном *MUC1* (Mucin 1), локализующийся главным образом на мембране альвеолярных эпителиальных клеток типа II; увеличение его концентрации коррелирует с тяжелым прогрессирующим течением ИЗЛ и летальностью [76]. В алгоритме обследования пациентов с РА-ИЗЛ предложено использовать оба показателя, определив в качестве точки разделения для KL-6 значение 277,5 ед/мл (чувствительность 86,7%, специфичность 88%) и для счета УЗК  $\geq 5,5$  (чувствительность и специфичность 100%) [76]. В другом исследовании в процессе динамического наблюдения было показано, что факторами, связанными с неблагоприятным прогнозом, были уровень KL-6 (ОШ=1,016) и счет УЗК (ОШ=1,535) [77]. Исследование УЗИ легких, кроме важной информации в отношении паренхимы легких, достаточно информативно для оценки плевральной линии. Так, изучение 64 пациентов с РА-ИЗЛ идентифицировало такие патологии плевральной линии, как расслоение (в 4% случаев), узлы плевральной линии (в 18%) и её утолщение (в 38%) [74].

### Варианты течения РА-ИЗЛ

Течение ИЗЛ при РА варьирует от острого до хронического бессимптомного, может быть волнообразным (с эпизодами обострений и периодами стабилизации) или прогрессирующим. Скорость прогрессирования зависит от морфологических вариантов ИЗЛ, распространенности поражения и скорости снижения функции легких [59]. В зависимости от проявлений в дебюте РА-ИЗЛ предлагают выделять острое/подострое и хроническое течение ИЗЛ [78]. При РА преобладает хроническое течение

ИЗЛ; острые формы встречаются реже. Развитие острого/подострого ИЗЛ может быть связано с ДАП – критическим состоянием, проявляющимся острой дыхательной недостаточностью. По данным ретроспективного исследования (2702 пациента с РА), хроническое течение ИЗЛ имело место у 9,7% пациентов [78] и в половине случаев ассоциировалось с ОИП. Наиболее частой причиной летальности были острая интерстициальная пневмония и обострение (acute exacerbation) ИЗЛ. Отрицательная динамика клинических симптомов и клинические исходы при РА-ИЗЛ связаны со скоростью прогрессирования легочного фиброза. Прогрессирующее течение (фенотип) ИЗЛ ассоциирующееся с нарастанием фиброза легочной ткани (по данным КТВР), снижением легочной функции, ухудшением газообмена, увеличением выраженности клинических симптомов, снижением переносимости физической нагрузки и ухудшением качества жизни [79–82], наблюдается у половины пациентов с РА-ИЗЛ, приводя к неконтролируемой дыхательной недостаточности [18, 81]. Критерии прогрессирующего фенотипа РА-ИЗЛ не унифицированы. Применяемые в клинических испытаниях лекарственных препаратов критерии прогрессирования ИЗЛ включают следующие [83]:

1. Сравнительное снижение ФЖЕЛ  $\geq 10\%$  в течение 24 месяцев, несмотря на лечение.

2. Сравнительное снижение ФЖЕЛ  $\geq 5\%$  в сочетании со снижением ДСЛ  $>15\%$  в течение 24 недель, несмотря на лечение.

3. Сравнительное снижение ФЖЕЛ  $\geq 5\%$  в сочетании с увеличением фиброза по данным КТВР в течение 24 недель, несмотря на лечение.

4. Сравнительное снижение ФЖЕЛ  $\geq 5\%$  в сочетании с прогрессированием легочных симптомов в течение 24 недель, несмотря на лечение.

5. Прогрессирование симптомов на фоне нарастания фиброза по данным КТВР в течение 24 недель, несмотря на лечение.

В недавних исследованиях было показано, что динамика уровня CXCL11/I-TAC (IFN-inducible T cell alpha chemoattractant) и матриксной металлопротеиназы (ММП) 13 (наряду с возрастом и серопозитивностью по IgM РФ) ассоциируется с прогрессированием ИЗЛ при РА в течение 5 лет наблюдения (площадь под кривой – 0,772;  $p < 0,01$ ) [26].

Особого внимания заслуживает патология, определяемая как обострение РА-ИЗЛ (О-РА-ИЗЛ) – потенциально смертельное осложнение, признаками которого являются необъяснимое ухудшение или развитие одышки в течение последних 30 дней, появление новых двусторонних очагов по типу «матового стекла» (с консолидацией или без нее) по данным КТВР, отсутствие признаков инфекции и исключение других причин, например левожелудочковой недостаточности и легочной эмболии [84]. Развитие этого осложнения имеет место примерно у 20% пациентов с РА-ИЗЛ и у 50% из них приводит к летальному исходу. Факторами риска этого осложнения являются наличие ОИП и высокая воспалительная активность РА [85].

### Лечение и профилактика РА-ИЗЛ

Разработка высокоэффективных противоревматических препаратов – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и «таргетных» базисных противовоспалительных

препаратов (тБПВП), блокирующих JAK (Janus kinase), – позволила достигнуть значительного прогресса в отношении улучшения прогноза у пациентов с РА [86, 87]. Напомним, что спектр ГИБП включает моноклональные антитела (мАТ) к фактору некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , ИЛ-6 (тоцилизумаб (ТЦЗ) и др.), блокатор ко-стимуляции Т-клеток (абатацепт (АБА)), анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ); к тБПВП относятся ингибиторы JAK – тофациниб (ТОФА), барицитиниб (БАРИ), упадацитиниб (УПА). Стратегия лечения РА базируется на концепции «Лечение до достижения цели» (Т2Т, «treat-to-target»), в основе которой лежат ранняя диагностика РА и контролируемая (tight control) противовоспалительная терапия стандартными БПВП (в первую очередь метотрексатом (МТ)) и ГИБП (или тБПВП) до достижения ремиссии [1]. В то же время в рамках этой стратегии тактика лечения РА-ИЗЛ разработана недостаточно [12, 88–90], а научно обоснованные рекомендации отсутствуют [91, 92]. Реализация стратегии Т2Т при РА-ИЗЛ затруднена в силу ряда обстоятельств. РА-ИЗЛ чаще развивается у лиц пожилого возраста, имеющих различные коморбидные и мультиморбидные состояния (нарушения функции почек и др.), затрудняющие проведение активной противовоспалительной терапии. Противоревматические препараты могут вызывать лекарственно-индуцированную патологию легких и увеличивать риск развития инфекционных пневмоний. Таким образом, пациенты с РА-ИЗЛ входят в категорию «трудных для лечения» (difficult to treat) [93–95], подходы к фармакотерапии которых требуют специальных исследований. Очевидно, что при выборе терапии необходимо принимать во внимание характер течения как РА, так и ИЗЛ. Учитывая связь между активностью воспалительного процесса и риском развития РА-ИЗЛ, важнейшее значение имеет подбор адекватной противовоспалительной терапии, позволяющей контролировать активность РА (в идеале – достижение ремиссии), но при прогрессирующем течении ИЗЛ следует отдавать предпочтение препаратам, подавляющим (или по крайней мере нейтральным в этом отношении) развитие легочного фиброза в комбинации со специфической антифиброзной терапией. В серии систематических обзоров суммированы данные (главным образом, небольшие серии пациентов и клинические наблюдения), касающиеся «легочных» эффектов иммуномодулирующих препаратов: циклофосфида (ЦФ), микофенолата мофетила (МФМ), азатиоприна, ингибиторов кальциневрина, сульфасалазина, гидроксихлорохина и пенициллина в отношении течения ИЗЛ при РА [10–13, 88, 89]. Полученные данные свидетельствуют о минимальной эффективности или отсутствии эффекта этих препаратов в отношении прогрессирования РА-ИЗЛ.

Применение глюкокортикоидов (ГК) входит в алгоритмы лечения РА. Однако доказательства эффективности ГК при РА-ИЗЛ отсутствуют, а лечение ГК характеризуется развитием широкого спектра нежелательных лекарственных реакций (НЛР), зависящих от дозы препаратов и продолжительности терапии [96]. У пациентов с РА-ИЗЛ отмечено увеличение частоты серьезных инфекций, в том числе легочных, при приеме преднизолона  $>10$  мг/сут. [97]. ЦФ продемонстрировал определенную эффективность у пациентов с ИЗЛ, связанными с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) [98, 99], но его применение ассоциируется с развитием НЛР (тошнота, геморрагической цистит, рак мочевого пузыря,

костномозговая супрессия, увеличение риска оппортунистических инфекций, гематологические и солидные опухоли). В качестве альтернативы ЦФ при СЗСТ-ИЗЛ рассматривается МФМ, реже вызывающий НЛР [100]. Имеются единичные сообщения о стабилизации функции легких у пациентов с РА-ИЗЛ на фоне лечения МФМ [100–102].

Однако, поскольку ЦФ и МФМ не оказывают влияния на воспаление суставов, их применение при РА-ИЗЛ крайне ограничено.

Материалы, касающиеся влияния применяющихся для лечения ревматоидного артрита БПВП и ГИБП на риск развития и течение ИЗЛ, суммированы в таблице 2.

**Таблица 2.** Влияние противоревматических препаратов на развитие интерстициальных заболеваний легких при ревматоидном артрите

Авторы	Тип исследования	Выводы
<b>Метотрексат</b>		
Conway R. et al. [103]	Метаанализ (22 РКИ; $n=8584$ ); МТ против группы сравнения	Увеличение риска неинфекционных заболеваний респираторной системы или летальности, связанной с заболеваниями легких, отсутствует
Conway R. et al. [104]	Метаанализ (8 РКИ; $n=4579$ ); лефлуномид против МТ	Увеличение частоты НЛР, связанных с респираторной системой, отсутствует
Juge P.A. et al. [105]	Ретроспективное, случай – контроль; РА-ИЗЛ ( $n=410$ ), РА без ИЗЛ ( $n=673$ )	Снижение частоты и задержкой развития РА-ИЗЛ
Robles-Pérez A. et al. [106]	Проспективное, когортное; РА ( $n=40$ )	Не ассоциируется с развитием и прогрессированием ИЗЛ
Ibfelt E.H. et al. [107]	Ретроспективное, когортное (Датский национальный регистр)	Не ассоциируется с развитием ИЗЛ
Li L. et al. [108]	Ретроспективное когортное; РА без ИЗЛ ( $n=923$ )	Не ассоциируется с развитием и прогрессированием ИЗЛ
Kiely P. et al. [109]	Проспективное; всего ( $n=2692$ ), МТ ( $n=1578$ ), другие БПВП ( $n=1114$ )	Не ассоциируется с развитием ИЗЛ; отмечена тенденция к замедлению дебюта ИЗЛ
Rojas-Serrano J. et al. [110]	Метотрексат Ретроспективное; РА-ИЗЛ	Улучшение показателей ЛФТ
Rojas-Serrano J. et al. [111]	Ретроспективное ( $n=78$ ); МТ ( $n=52$ ), контроль ( $n=26$ )	Лучшая выживаемость на фоне МТ, наличие ОИП не ухудшает прогноз
Detorakis E.E. et al. [112]	МТ в сравнении с ингибиторами ФНО- $\alpha$ Проспективное; РА-ИЗЛ ( $n=42$ ), РА без ИЗЛ ( $n=40$ )	Не ассоциируется с развитием или обострением ИЗЛ
Dixon W.G. et al. [113]	Ретроспективное БПВП (МТ) в сравнении с ингибиторами ФНО- $\alpha$ РА-ИЗЛ ( $n=367$ ), ингибиторы ФНО- $\alpha$ ( $n=299$ ), БПВП ( $n=68$ )	Снижение летальности
<b>Ингибиторы ФНО-<math>\alpha</math></b>		
Huang Y. et al. [114]	Метаанализ (7 исследований; $n=22981$ )	Прогрессирование ИЗЛ у лиц пожилого возраста, имеющих признаки ИЗЛ
Cassone G. et al. [89]	Систематический обзор (4 ретроспективных исследования, 5 описаний случаев; $n=96$ )	Улучшение – 48,4%; стабилизация – 36,1%; ухудшение – 15,5%
Perez-Alvarez R. et al. [115]	Клинические наблюдения, 2 пост-маркетинговых исследования, 2 ретроспективных исследования	Дебют и обострение ИЗЛ чаще на фоне лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$ (58 – этанерцепт, 56 – инфликсимаб); не рекомендуется использовать ингибиторы ФНО- $\alpha$ у пациентов с РА-ИЗЛ
<b>Абатацепт</b>		
Nelson D. et al. [116]	Систематический обзор (21 исследование, 8 РПКИ; $n=4149$ )	Увеличение риска ИЗЛ отсутствует
Cassone G. et al. [89]	Систематический обзор (6 ретроспективных исследований, 3 описания случаев; $n=187$ )	Улучшение – 16,6%; стабилизация – 74,9%; ухудшение – 8,5%
Mena-Vázquez N. et al. [117]	Проспективное ( $n=57$ )	Улучшение/стабилизация – 71,9%; ухудшение – 22,8%; летальность – 5,3%
Fernández-Díaz C. et al. [118, 119]	Ретроспективное ( $n=263$ )	Стабилизация/улучшение – 77–92% Стабилизация/улучшение ЛФТ и КТВР – 80%
Cassone G. et al. [120]	Ретроспективное ( $n=44$ )	Стабилизация/улучшение ФЖЕЛ – 86%, ДСЛ – 89%. Эффективность монотерапии АБА, комбинированной терапии АБА с МТ и другими БПВП не различалась
Tardella M. et al. [121]	Проспективное ( $n=44$ )	Улучшение – 16%; стабилизация – 72,6%; ухудшение – 11,4%
Kurata I. et al. [122]	Ретроспективное, когортное ( $n=12$ )	Стабилизация/улучшение (динамика КТВР) – 92%

Авторы	Тип исследования	Выводы
<b>Тоцилизумаб</b>		
Cassone G. et al. [89]	Систематический обзор (3 ретроспективных исследования, 4 описания случаев; $n=41$ )	Улучшение – 17,0%; стабилизация – 65,8%; ухудшение – 17,0%
Kurata I. et al. [122]	Ретроспективное, когортное ( $n=7$ )	Стабилизация/улучшение (динамика КТВР) – 57%
Manfredi A. et al. [123]	Ретроспективное ( $n=28$ )	По данным ЛФЦ: стабилизация – 56%; улучшение – 20%; ухудшение – 24% По данным КТВР: стабилизация – 90%
Akiyama M. et al. [124]	Проспективное ( $n=78$ )	Стабилизация/улучшение – 92%
Tardella M. et al. [125]	Ретроспективное ( $n=44$ )	Улучшение – 16,0%; стабилизация – 72,7%; ухудшение – 11,3%
<b>Ритуксимаб</b>		
Hadjinicolaou A.V. et al. [126]	Систематический обзор (65 исследований); всего ( $n=316$ ), ТЦЗ (3 РКИ, $n=589$ ), голимумаб (3 РКИ)	Связь между лечением ТЦЗ, РТМ и ГЛМ и развитием ИЗЛ
Cassone G. et al. [89]	Систематический обзор (1 проспективное открытое, 3 ретроспективных, 1 наблюдательное, 6 описаний случаев; $n=201$ )	Улучшение – 5,4%; стабилизация – 76,6%; ухудшение – 16,9%
Mena-Vázquez N. et al. [127]	Проспективное, когортное ( $n=19$ )	Улучшение – 5,3%; стабилизация – 47,4%; ухудшение – 28,69%; летальность – 31,6%
Matteson E. et al. [128]	Открытое, пилотное ( $n=10$ ; 7 завершили исследование)	Улучшение – 2 пациента; стабилизация – 4 пациента; ухудшение – 1 пациент
Vadillo C. et al. [129]	Регистр NEREA ( $n=68$ )	Снижение риска обострений (HR=0,51), летальности и улучшение функции легких по сравнению с другими препаратами (ингибиторы ФНО- $\alpha$ )
Md Yusof M.Y. et al. [130]	Наблюдательное ( $n=56$ )	Стабилизация или улучшение – 68%
Druce K.L. et al. [131]	Регистр BSRBG ( $n=43$ )	Снижение летальности по сравнению с ингибиторами ФНО- $\alpha$ (HR=0,53; $p>0,05$ )
Roubille C. et al. [132]	БПВП, ГИБП 88 случаев	Частота лекарственной патологии легких – 1%. Летальность: МТ – 13%; ЛЕФ – 18%; ингибиторы ФНО- $\alpha$ – 35,5%. Увеличение частоты респираторных инфекций
<b>Ингибиторы JAK</b>		
Tardella M. et al. [125]	Ретроспективное ( $n=31$ )	Улучшение – 19,4%; стабилизация – 64,5%; ухудшение – 16,1%
Cronin O. et al. [133]	Ретроспективное ( $n=28$ ) Группа сравнения РТМ ( $n=19$ )	Частота респираторных осложнений (госпитализация или летальность в связи с патологией легких) – 18% в группе ингибиторов JAK, 21% в группе РТМ ( $p=0,64$ )

**Примечание:** РКИ – ретроспективное контролируемое исследование; МТ – метотрексат; НЛР – нежелательная лекарственная реакция; РА – ревматоидный артрит; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ЛФТ – легочные функциональные тесты; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ – диффузионная способность легких; АБА – абатацепт; ЛФЦ – легочные функциональные тесты; ТЦЗ – тоцилизумаб; РТМ – ритуксимаб; ГЛМ – голимумаб; HR – отношение рисков (hazard ratio); ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ЛЕФ – лефлуномид; JAK – Janus kinase

До недавнего времени роль МТ в развитии поражения легких при РА оставалась предметом дискуссий, в первую очередь в связи с возможностью развития лекарственного пневмонита («метотрексатное легкое»). Поэтому в клинической практике поражение легких при РА рассматривалось как относительное противопоказание для назначения МТ. Однако недавние исследования показали, что применение МТ не ассоциируется с увеличением риска развития РА-ИЗЛ и даже может способствовать замедлению прогрессирования этой патологии. Поскольку МТ относится к числу наиболее эффективных БПВП для лечения РА [134, 135], отмена МТ у пациентов с РА-ИЗЛ не рекомендуется. В то же время при наличии факторов риска развития лекарственного пневмонита (низкий вес, хроническая почечная недостаточность, сниженные легочные функции, признаки сотового легкого по КТВР) лечение МТ следует назначать с осторожностью, а тяжелое течение РА-ИЗЛ

является противопоказанием для назначения МТ [136, 137]. Как и лечение МТ, применение ЛЕФ ассоциируется с риском развития пневмонита [104, 138], а данные, касающиеся его влияния на течение РА-ИЗЛ, противоречивы.

Имеются данные как о «профибротическом», так и о «антифибротическом» эффекте ФНО- $\alpha$  на легочную ткань [139–141]. Данные наблюдательных исследований и регистров свидетельствуют об отсутствии существенных различий, касающихся влияния ингибиторов ФНО- $\alpha$  на течение и летальность у пациентов с РА-ИЗЛ по сравнению с лечением стандартными БПВП [113]. В противоположность этому имеются данные о прогрессировании на фоне лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$  ИЗЛ у пациентов с РА [114, 115, 126, 142]. В клинических рекомендациях профессиональных ассоциаций подчеркивается, что у пациентов с РА-ИЗЛ применение этих препаратов относительно противопоказано [143, 144] или должно проводиться с осторожностью [145].

В рамках проблемы фармакотерапии РА-ИЗЛ большой интерес представляет АБА (блокатор ко-стимуляции Т-клеток). По данным экспериментальных исследований, у мышей Fga-2, у которых наблюдаются спонтанное развитие ИЗЛ и ремоделирование сосудов легких, ведущие к развитию легочной гипертензии, лечение АБА ассоциируется со снижением биомаркеров фиброза, пролиферации Т-клеток и инфильтрации М1-/М2-макрофагами в легких [146]. Кроме того, у мышей АБА подавляет развитие индуцированного блеомицином экспериментального фиброза [147] и гиперчувствительного пневмонита [148]. Данные систематических обзоров свидетельствуют об улучшении или стабилизации ИЗЛ у большинства пациентов с РА, получающих АБА.

Интерес к ингибции ИЛ-6 связан с многочисленными данными о «профибротических» эффектах этого цитокина [149]. Применение ТЦЗ (мАТ к рецептору ИЛ-6) продемонстрировало эффективность у пациентов с ИЗЛ с ранней системной склеродермией (ССД) [150, 151]. Предполагается, что ингибиторы ИЛ-6 могут вызывать улучшение или стабилизацию ИЗЛ при РА.

Среди многообразных механизмов иммунопатогенеза РА особое внимание привлечено к патологической активации В-клеток, ведущей к гиперпродукции «патогенных» аутоантител (РФ, АЦБ и др.), активации аутореактивных Т-клеток, синтезу «провоспалительных» цитокинов и хемокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-12 и др.) [152, 153]. Это послужило теоретической базой для применения препарата РТМ (химерные мАТ к CD20-антигену В-лимфоцитов) при РА. Отмечена тенденция к лучшей выживаемости у пациентов с РА-ИЗЛ, получавших РТМ по сравнению с пациентами, леченными ингибиторами ФНО- $\alpha$  [131], улучшению или стабилизации прогрессирования легочного фиброза. Кроме того, в многочисленных исследованиях продемонстрирована эффективность терапии РТМ у пациентов с ССД-ИЗЛ [154–157].

Новое направление фармакотерапии РА связано с применением ингибиторов JAK. Имеются данные об участии JAK/STAT в сигнализации широкого спектра провоспалительных/профибротических цитокинов, включая ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-13, а также ТФР и ТФР- $\alpha/\beta$  [158]. По данным экспериментальных исследований, у SGS-мышей назначение ТОФА подавляло прогрессирование ИЗЛ, ассоциирующееся с увеличением экспансии миелоидных супрессорных клеток и снижением образования Th17 (T-helper 17) клеток, врожденных иммунных клеток I, в том числе синтезирующих гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [159]. В биоптатах легких пациентов с РА-ИЗЛ идентифицирован «генный автограф», отражающий активацию сигнального пути JAK/STAT; селективный ингибитор JAK2 блокирует развитие фиброза легких на модели блеомицин-индуцированного фиброза [160]. Накапливаются позитивные данные, касающиеся применения ингибиторов JAK у пациентов с СЗСТ-ИЗЛ [161]. Материалы, касающиеся применения ингибиторов JAK (РПКИ и пострегистрационные исследования), свидетельствуют о низкой частоте патологии легких в спектре НЛР этих препаратов [162–164]. При анализе РПКИ ТОФА ( $n=7061$ ) выявлено, что общая частота развития ИЗЛ составила 0,6% (0,18 на 100 пациенто-лет) и ассоциировалась с классическими факторам риска РА-ИЗЛ (пожилой возраст, курение, активность РА). Описано 3 пациента (2 пациента с РА-ИЗЛ, 1 – с ХОБЛ), у которых на фоне лечения ТОФА не отмечено

обострения патологии легких и не выявлено потребности в госпитализации при хорошем контроле воспалительной активности РА [165]. Еще у одного пациента с РА-ИЗЛ, резистентного к ГК, гидроксихлорохину, МТ, ТЦЗ и РТМ, назначение ТОФА позволило контролировать активность воспаления суставов и стабилизировать течение ИЗЛ [166]. Имеются данные о снижении концентрации провоспалительных цитокинов и KL-6 у пациентов с РА-ИЗЛ на фоне лечения БАРИ [167]. Таким образом, ингибиторы JAK имеют определенные перспективы в лечении ИЗЛ при СЗСТ и, вероятно, РА-ИЗЛ.

### Лечение обострения ИЗЛ

Фармакотерапия обострения ИЗЛ (О-ИЗЛ) при РА-ИЗЛ не разработана и основана на адаптации рекомендаций, касающихся лечения этого состояния при ИЛФ [168]: применение высоких доз ГК, внутривенное применение ЦФ или РТМ, а при РА-ИЗЛ – отмена БПВП, – однако доказательства, касающиеся эффективности этой тактики, ограничены [84, 85]. Поскольку трудно дифференцировать О-ИЗЛ от бронхолегочной инфекции, рекомендуется эмпирическая терапия антибиотиками широкого спектра действия. К сожалению, уровень прокальцитонина не позволяет дифференцировать О-ИЗЛ от легочной инфекции [169]. Попытки использования циклоспорина, РТМ в комбинации с плазмаферезом, внутривенным иммуноглобулином, ЦФ, такролимуса, тромбомодулина не дали позитивных результатов [170–173]. Описаны случаи развития О-ИЗЛ у пациентов с РА на фоне лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$  и ТЦЗ [174–177]. Несмотря на развитие острой дыхательной недостаточности у большинства пациентов, в рекомендациях ATS/ERS/JRS/ALAT (Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Association) подчеркивается неэффективность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [178].

### Антифибротические препараты

Новое направление лечения ИЗЛ связано с антифибротической терапией [179–181]. Одним из перспективных препаратов, оказывающих многофакторное влияние на различные звенья процессов фиброобразования, является нинтеданиб [182, 183]. Нинтеданиб – «мультиаргетный» ингибитор тирозинкиназы, конкурентно взаимодействующий с аденозинтрифосфат-связывающим «карманом» рецепторов между  $\text{NH}_2$ - и  $\text{COOH}$ -терминальным участком киназного домена, подавляет сигнализацию, опосредованную рецепторами ТФР- $\beta$ , ТФР- $\alpha/\beta$ , фактором роста фибробластов и фактором роста эндотелия сосудов 1–3 [182], участвующими в реализации ведущих патологических механизмов легочного фиброза. Кроме того, нинтеданиб подавляет активность киназ, участвующих в развитии воспаления (SRS-семейство киназ и др.). Получены данные о способности нинтеданиба подавлять развитие легочного фиброза у мышей линии SKG [184]. Выявлены многочисленные иммуномодулирующие эффекты нинтеданиба: подавление активации CD3-/CD28-клеток и синтеза интерферона (ИФН)  $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-12 [185]. Однако значение этого механизма в реализации эффективности нинтеданиба при ИЗЛ не ясно. Данные, касающиеся эффективности нинтеданиба в отношении прогрессирования ИЗЛ при ССД-ИЗЛ и СЗСТ-ИЗЛ, суммированы в таблице 3.

**Таблица 3.** Эффективность антифиброзной терапии нинтеданибом и пирфенидоном при интерстициальных заболеваниях легких

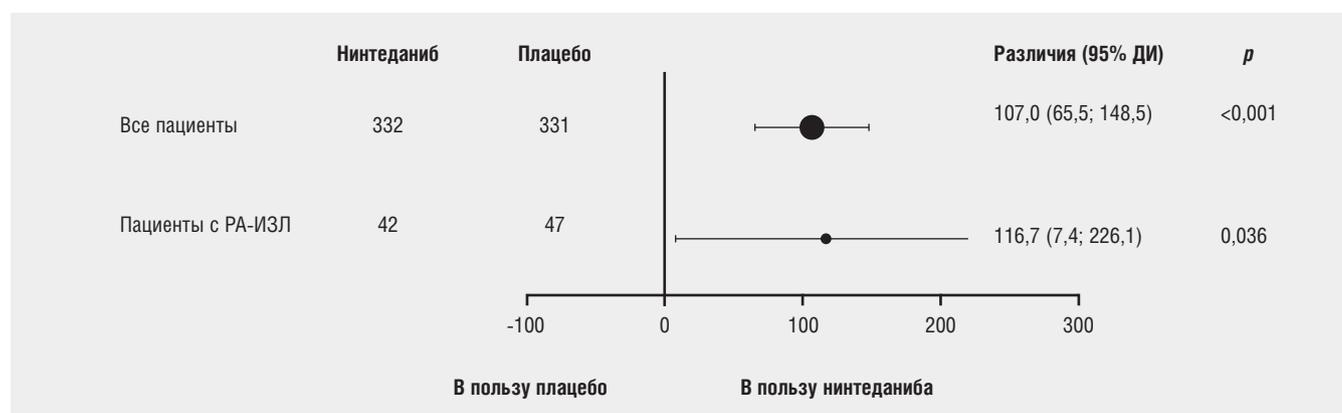
РПКИ	Характеристика	Число пациентов	Результаты
SENSCIS (РПКИ фазы III; 52 нед.)	Нинтеданиб 150 мг 2 раза в день Первичная конечная точка: ежегодное снижение ФЖЕЛ	ССД – 576 пациентов: нинтеданиб (n=288), ПЛ (n=288)	Скорректированное годовое снижение ФЖЕЛ: нинтеданиб –52,5 мл/год; ПЛ –93,3 мл/год (p=0,04)
INBUILD (РПКИ фазы III; 52 нед.)	Нинтеданиб 150 мг 2 раза в день Первичная конечная точка: ежегодное снижение ФЖЕЛ	Прогрессирующий субтип ИЗЛ (n=633; 25,6% – аутоиммунная форма ИЗЛ): нинтеданиб (n=332); ПЛ (n=331) РА-ИЗЛ (n=89): нинтеданиб (n=42); ПЛ (n=47)	Скорректированное годовое снижение ФЖЕЛ – РА-ИЗЛ: нинтеданиб –82,6 мл/год; ПЛ –199,3 мл/год (p<0,037)
TRAIL 1 (РПКИ фазы II; 52 нед.)	Пирфенидон 2403 мг/день Первичная конечная точка: ежегодное снижение ФЖЕЛ на 10%	РА-ИЗЛ (n=123): пирфенидон (n=63); ПЛ (n=60)	Снижение ФЖЕЛ >10% или летальность: пирфенидон 11,1%; ПЛ 15,0% (p=0,4823) Снижение ФЖЕЛ Все пациенты: пирфенидон –66 мл; ПЛ –146 мл (p=0,0082) Пациенты с ОИП: пирфенидон –43 мл; ПЛ –169 мл (p=0,0014)

**Примечание:** РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ССД – системная склеродермия; ПЛ – плацебо; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; РА – ревматоидный артрит; ОИП – обычная интерстициальная пневмония

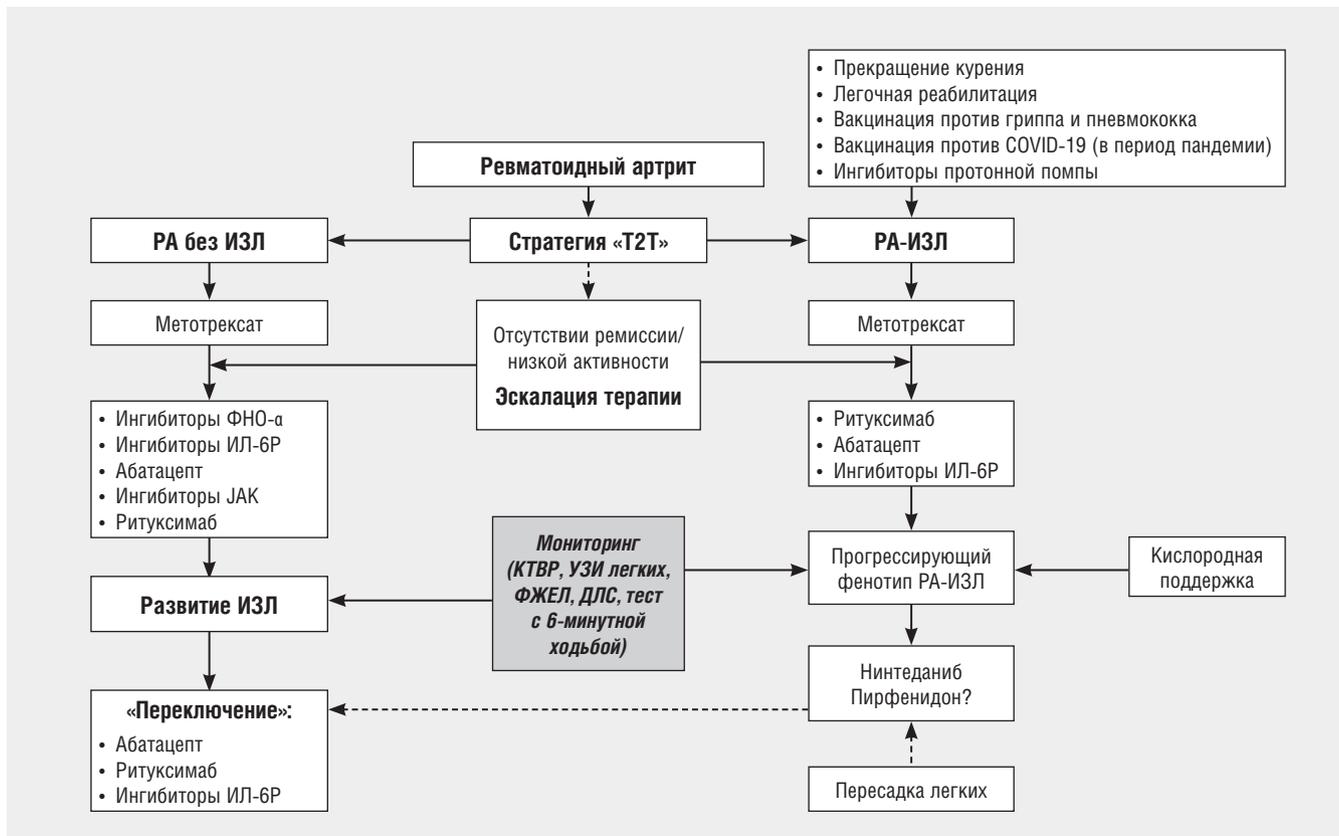
Завершены крупные РПКИ нинтеданиба у больных ССД-ИЗЛ (SENSCIS; n=576) [90, 186–192] и другими СЗСТ-ИЗЛ, включая РА-ИЗЛ (INBUILD; более 600 пациентов) [193–196] и ИФЛ (TOMORROW, INPULSIS) [197], в которых продемонстрировано замедление отрицательной динамики показателей ФЖЕЛ в группах нинтеданиба по сравнению с плацебо (ПЛ) в общей популяции пациентов с ИЗЛ и ССД-ИЗЛ и в подгруппе пациентов с аутоиммунными заболеваниями. При субанализе данных РПКИ INBUILD была выделена группа пациентов (n=89) с РА-ИЗЛ (42 пациента получали нинтеданиб, 47 – ПЛ). Средний возраст пациентов составил 66,9 года, 60,7% были мужчинами, 64% – курильщиками, 85,6% страдали ОИП (по данным КТВР). 21,3% обследованных получали ГИБП, 53,9% – БПВП, 73,0% – ГК (≤20 мг/день) [196]. Как видно из рисунка 1, замедление снижения ФЖЕЛ в такой же степени имело место в группе пациентов с РА-ИЗЛ, как и у всех включенных в РПКИ пациентов. Наиболее частой НЛР была диарея – у 63,4% и 27,3% пациентов в группах нинтеданиба и ПЛ соответственно. Однако переносимость препарата послужила причиной отмены терапии только в 17% случаев при приеме нинтеданиба по сравнению с 10%

в группе ПЛ. Во многих странах, в том числе в России, нинтеданиб зарегистрирован для лечения ИЗЛ различной этиологии и применяется при фиброзирующем варианте ИЗЛ у пациентов с ССД, РА, дерматомиозитом и др.

Новые возможности антифиброзной терапии связаны с применением препарата пирфенидон, обладающего как антифиброзными, так и противовоспалительными эффектами [198, 199], который зарегистрирован для лечения ИЛФ [200–203]. Пирфенидон представляет собой малую молекулу, по структуре являющуюся модифицированным фенилперидином. Механизмы действия препарата до конца не ясны, но, вероятно, связаны с ингибированием стресс-активированных киназ, модулирующих экспрессию «профибротических» факторов и «провоспалительных» цитокинов, включая ТФР-β, ТФР-α/-β, стромального фактора/С-Х-С лиганд 12, ФНО-α, ИЛ-1β, и «профиброзных» цитокинов Th 2-го типа (ИЛ-4, ИЛ-13). Клеточные эффекты пирфенидона проявляются подавлением пролиферации фибробластов, активации альвеолярных макрофагов и отложения белков внеклеточного матрикса. Имеются данные о способности пирфенидона подавлять развитие коллагенового артрита [199].



**Рис. 1.** Скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (мл/год) через 52 недели у всех пациентов и у пациентов с РА-ИЗЛ на фоне лечения нинтеданибом по сравнению с плацебо: РА-ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких на фоне ревматоидного артрита



**Рис. 2.** Алгоритм терапии ревматоидного артрита в зависимости от развития интерстициального заболевания легких: РА – ревматоидный артрит; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; T2T – «лечение до достижения цели» («*treat-to-target*»); ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ИЛ – интерлейкин; JAK – Янус-киназа (*Janus kinase*); КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; УЗИ – ультразвуковое исследование; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ – диффузная способность легких

Эффективность пирфенидона при РА-ИЗЛ изучалась в рамках РПКИ фазы II (TRAIL1) (табл. 3), которое было приостановлено из-за невозможности набрать достаточное число пациентов в запланированные сроки на фоне пандемии COVID-19 [204]. Тем не менее результаты, касающиеся 123 пациентов с РА-ИЗЛ, свидетельствуют о том, что лечение пирфенидоном приводит к замедлению снижения ФЖЕЛ на 55%, а в подгруппе пациентов с ОИП-паттерном фиброза – на 75%.

**Заключение**

ИЗЛ – тяжелое экстраартикулярное (системное) проявление РА, которое может развиваться в течение всей болезни – от доклинической до развернутой стадии. Обнаружение АЦБ в ткани легких и мокроте, в том числе до клинического дебюта заболевания, позволяет предположить участие патологии легких в патогенезе РА [15]. Обсуждаются «перекрещивающиеся» механизмы патогенеза РА-ИЗЛ и ИЛФ, связанные с «дисрегуляцией» синтеза «профибротических» и «провоспалительных» цитокинов и факторов роста [205, 206].

Получены данные, подтверждающие центральное место МТ в лечении РА в целом [135] и РА-ИЗЛ в частности (снижение риска развития и прогрессирования ИЗЛ). При эскалации терапии у пациентов с РА-ИЗЛ предпочтение следует отдавать АБА и РТМ, ингибиторы ФНО-α стоит назначать с осторожностью, а эффективность и безопасность ингибиторов ИЛ-6 и ингибиторов

JAK требует дополнительных исследований. При прогрессирующем субтипе РА-ИЗЛ рекомендуется инициировать антифиброзную терапию (нинтеданиб), в то время как место пирфенидона пока не определено. Следует подчеркнуть, что предлагаемый нами алгоритм терапии пациентов с РА-ИЗЛ (рис. 2) носит предварительный характер. Оптимальная тактика лечения пациентов, направленная на гармонизацию противовоспалительных и антифиброзного эффектов, с учетом потенциальной токсичности препаратов в долгосрочной перспективе нуждается в дальнейшей разработке. В настоящее время запланировано несколько РПКИ, касающихся эффективности терапии РА-ИЗЛ (табл. 4).

**Таблица 4.** Основные РПКИ при РА-ИЗЛ

РПКИ	Препарат	План исследований	Первичная конечная точка
APRIL	Абатацепт	Открытое	Динамика ФЖЕЛ через 24 нед.
PULMORA	ТОФА в сравнении с МТ	РПКИ	Динамика общего счета ИЗЛ по данным КТВР через 24 нед.
NCT4928586	БПВП и пирфенидон	Проспективное, когортное	Динамика ФЖЕЛ и ДСЛ через 12 мес.

**Примечание:** РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ТОФА – тофацитиниб; МТ – метотрексат; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; КТВР – компьютерной томографии высокого разрешения; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ДСЛ – диффузная способность легких

Новые проблемы диагностики и лечения РА-ИЗЛ возникли в период пандемии COVID-19. Во-первых, поражение легких (по данным КТВР) при РА-ИЗЛ имеет сходные черты с COVID-19-пневмонией [207, 208]; во-вторых, у пациентов с РА-ИЗЛ наблюдается тяжелое течение COVID-19 [209–212], а инфекция SARS-CoV-2 может индуцировать развитие О-РА-ИЗЛ [213, 214]. Хотя ГК, ингибиторы ИЛ-6 и ингибиторы JAK широко применяются для лечения COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома [215], данные регистров свидетельствуют о возможном риске инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19 у пациентов РА, получающих ГК, ингибиторы JAK и особенно РТМ [216, 217]. Поэтому в период пандемии COVID-19 в алгоритм ведения пациентов с РА-ИЗЛ должны быть внесены коррективы, направленные в первую очередь на минимизацию ГК терапии и применения РТМ. В этом контексте

заслуживают особого внимания перспективы применения нинтеданиба в отношении снижения риска тяжелого течения COVID-19, развития фиброза легких у пациентов с пост-COVID-19 синдромом [218] и, возможно, улучшения прогноза у пациентов с РА-ИЗЛ, перенесших COVID-19.

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационную работу в области научной и педагогической деятельности (образовательные программы, научные статьи, участие в экспертных советах, исследованиях и др.).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183–196. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006
- Greenblatt HK, Kim HA, Bettner LF, Deane KD. Preclinical rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis prevention. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(3):289–296. doi: 10.1097/BOR.0000000000000708
- Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(2):102735. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102735
- Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Системные проявления ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(1):76–80. [Bestaev DV, Karateev DE, Nasonov EL. Systemic manifestations of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):76–80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1206
- Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Поражение легких при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):451–457. [Bestaev DV, Karateev DE, Nasonov EL. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):451–457 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-451-457
- Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(2):225–236. doi: 10.1016/j.rdc.2014.12.004
- Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):545–560. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.003
- Alunno A, Gerli R, Giacomelli R, Carubbi F. Clinical, epidemiological, and histopathological features of respiratory involvement in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7915340. doi: 10.1155/2017/7915340
- Laria A, Lurati AM, Zizzo G, Zaccara E, Mazzocchi D, Re KA, et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A practical review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:837133. doi: 10.3389/fmed.2022.837133
- McDermott GC, Doyle TJ, Sparks JA. Interstitial lung disease throughout the rheumatoid arthritis disease course. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(3):284–291. doi: 10.1097/BOR.0000000000000787
- Kelly C, Emery P, Dieude P. Current issues in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease (RA-ILD). *Lancet Rheum*. 2021;3(11):e798–e807. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00250-2
- Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: Manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev*. 2021;30(160):210011. doi: 10.1183/16000617.0011-2021
- Ishikawa Y, Terao C. The impact of cigarette smoking on risk of rheumatoid arthritis: A narrative review. *Cells*. 2020;9(2):475. doi: 10.3390/cells9020475
- Demoruelle MK, Wilson TM, Deane KD. Lung inflammation in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2020;294(1):124–132. doi: 10.1111/imr.12842
- Wang D, Zhang J, Lau J, Wang S, Taneja V, Matteson EL, et al. Mechanisms of lung disease Development in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(10):581–596. doi: 10.1038/s41584-019-0275-x
- Holers VM, Demoruelle MK, Kuhn KA, Buckner JH, Robinson WH, Okamoto Y, et al. Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: Protection turns to destruction. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(9):542–557. doi: 10.1038/s41584-018-0070-0
- Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):542–549. doi: 10.1002/art.39971
- Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1583–1591. doi: 10.1002/art.27405
- Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, Kong AM, Cole AL, Fischer A, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease in the United States: Prevalence, incidence, and healthcare costs and mortality. *J Rheumatol*. 2019;46(4):360–369. doi: 10.3899/jrheum.171315
- Chirila RM, Berianu F, Abril A, Butendieck RR Jr. Extra-articular involvement of rheumatoid arthritis in three seropositive patients in the absence of initial joint involvement. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(4):1613–1617. doi: 10.1002/jid3.514
- Singh K, Al-Sadawi M, Ortega RR, Akter K, Zrodowski T, Zmijewski C, et al. Interstitial lung disease as the initial manifestation of rheumatoid arthritis: A case report and review of the literature. *Am J Med Case Rep*. 2019;7(12):342–347. doi: 10.12691/ajmcr-7-12-10
- Bernstein EJ, Barr RG, Austin JHM, Kawut SM, Raghu G, Sell JL, et al. Rheumatoid arthritis-associated autoantibodies and subclinical interstitial lung disease: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Thorax*. 2016;71(12):1082–1090. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208932
- Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, Deane KD, Olson AL, Fernandez-Perez ER, et al. Lung disease with anti-CCP antibodies

- but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med.* 2012;106(7):1040-1047. doi: 10.1016/j.rmed.2012.03.006
25. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Løkke A, Bendstrup E, 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
  26. Chen J, Chen Y, Liu D, Lin Y, Zhu L, Song S, et al. Predictors of long-term prognosis in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Sci Rep.* 2022;12(1):9469. doi: 10.1038/s41598-022-13474-w
  27. Assayag D, Lubin M, Lee JS, King TE, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology.* 2014;19(4):493-500. doi: 10.1111/resp.12234
  28. Qiu M, Jiang J, Nian X, Wang Y, Yu P, Song J, et al. Factors associated with mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2021;22(1):264. doi: 10.1186/s12931-021-01856-z
  29. Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al.; ERAS (Early Rheumatoid Arthritis Study). Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: Results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(8):1483-149. doi: 10.1093/rheumatology/keq035
  30. Nieto MA, Rodriguez-Nieto MJ, Sanchez-Pernaute O, Romero-Bueno F, Leon L, Vadillo C, et al. Mortality rate in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: The role of radiographic patterns. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):205. doi: 10.1186/s12890-021-01569-5
  31. Kim D, Cho SK, Choi CB, Choe JY, Chung WT, Hong SJ, et al. Impact of interstitial lung disease on mortality of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2017;37(10):1735-1745. doi: 10.1007/s00296-017-3781-7
  32. Furukawa H, Oka S, Higuchi T, Shimada K, Hashimoto A, Matsui T, et al. Biomarkers for interstitial lung disease and acute-onset diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X211022506. doi: 10.1177/1759720X211022506
  33. Florescu A, Gherghina FL, Muşetescu AE, Pădureanu V, Roşu A, Florescu MM, et al. Novel biomarkers, diagnostic and therapeutic approach in rheumatoid arthritis interstitial lung disease – A narrative review. *Biomedicines.* 2022;10(6):1367. doi: 10.3390/biomedicines10061367
  34. Amigues I, Ramadurai D, Swigris JJ. Current perspectives on emerging biomarkers for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Open Access Rheumatol.* 2019;11:229-235. doi: 10.2147/OARRR.S166070
  35. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2209-2219. doi: 10.1056/NEJMoa1801562
  36. Juge PA, Solomon JJ, van Moersel CHM, Garofoli R, Lee JS, Louis-Sydney F, et al. MUC5B promoter variant rs35705950 and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease survival and progression. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(5):996-1004. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.07.002
  37. Evans CM, Fingerlin TE, Schwarz MI, Lynch D, Kurche J, Wang L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: A genetic disease that involves mucociliary dysfunction of the peripheral airways. *Physiol Rev.* 2016;96(4):1567-1591. doi: 10.1152/physrev.00004.2016
  38. Newton CA, Oldham JM, Ley B, Anand V, Adegunsoye A, Liu G, et al. Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival. *Eur Respir J.* 2019;53(4):1801641. doi: 10.1183/13993003.01641-2018
  39. Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wemeau-Stervinou L, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1602314. doi: 10.1183/13993003.02314-2016
  40. Hoffman TW, van Moersel CHM, Borie R, Crestani B. Pulmonary phenotypes associated with genetic variation in telomere-related genes. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(3):269-280. doi: 10.1097/MCP.0000000000000475
  41. Shirai Y, Honda S, Ikari K, Kanai M, Takeda Y, Kamatani Y, et al. Association of the *RPA3-UMAD1* locus with interstitial lung diseases complicated with rheumatoid arthritis in Japanese. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):1305-1309. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217256
  42. Xie S, Li S, Chen B, Zhu Q, Xu L, Li F. Serum anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor increase the risk of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: A meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2021;40(11):4533-4543. doi: 10.1007/s10067-021-05808-2
  43. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, Wagner CA, Winchester R, Pappas DA, et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1487-1494. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203160
  44. Sparks JA, He X, Huang J, Fletcher EA, Zaccardelli A, Friedlander HM, et al. Rheumatoid arthritis disease activity predicting incident clinically apparent rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1472-1482. doi: 10.1002/art.40904
  45. Juge PA, Granger B, Debray MP, Ebstein E, Louis-Sydney F, Kedra J, et al. POS0062. A risk score to detect subclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:247-248. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.3722
  46. Wilson TM, Trent B, Kuhn KA, Demoruelle MK. Microbial influences of mucosal immunity in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(11):83. doi: 10.1007/s11926-020-00960-1
  47. Ishikawa Y, Ikari K, Hashimoto M, Ohmura K, Tanaka M, Ito H, et al. Shared epitope defines distinct associations of cigarette smoking with levels of anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1480-1487. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215463
  48. Willis VC, Demoruelle MK, Derber LA, Chartier-Logan CJ, Parish MC, Pedraza IF, et al. Sputum autoantibodies in patients with established rheumatoid arthritis and subjects at risk of future clinically apparent disease. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2545-2554. doi: 10.1002/art.38066
  49. Demoruelle MK, Bowers E, Lahey LJ, Sokolove J, Purmalek M, Seto NL, et al. Antibody responses to citrullinated and noncitrullinated antigens in the sputum of subjects with rheumatoid arthritis and subjects at risk for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(4):516-527. doi: 10.1002/art.40401
  50. Reynisdottir G, Karimi R, Joshua V, Olsen H, Hensvold AH, Harju A, et al. Structural changes and antibody enrichment in the lungs are early features of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(1):31-39. doi: 10.1002/art.38201
  51. Distler JHW, Györfi AH, Ramanujam M, Whitfield ML, Königshoff M, Lafyatis R. Shared and distinct mechanisms of fibrosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(12):705-730. doi: 10.1038/s41584-019-0322-7
  52. Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, Tzouveleki A, Lee JS, Bonella F, et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs). *Ann Rheum Dis.* 2021;80(2):143-150. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217230
  53. Keith RC, Powers JL, Redente EF, Sergew A, Martin RJ, Gizinski A, et al. A novel model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in SKG mice. *Exp Lung Res.* 2012;38(2):55-66. doi: 10.3109/01902148.2011.636139
  54. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The lung in rheumatoid arthritis: Focus on interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(10):1544-1554. doi: 10.1002/art.40574
  55. Okamoto Y, Devoe S, Seto N, Minarchick V, Wilson T, Rothfuss HM, et al. Association of sputum neutrophil extracellular trap subsets with IgA anti-citrullinated protein antibodies in subjects at risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(1):38-48. doi: 10.1002/art.41948

56. Zhang J, Wang D, Wang L, Wang S, Roden AC, Zhao H, et al. Profibrotic effect of IL-17A and elevated IL-17RA in idiopathic pulmonary fibrosis and rheumatoid arthritis-associated lung disease support a direct role for IL-17A/IL-17RA in human fibrotic interstitial lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019;316(3):L487-L497. doi: 10.1152/ajplung.00301.2018
57. Taams LS. Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: Trials and tribulations. *J Exp Med*. 2020;217(3):e20192048. doi: 10.1084/jem.20192048
58. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al.; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-748. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST
59. Marigliano B, Soriano A, Margiotta D, Vadacca M, Afeltra A. Lung involvement in connective tissue diseases: A comprehensive review and a focus on rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2013;12(11):1076-1084. doi: 10.1016/j.autrev.2013.05.001
60. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al.; British Rheumatoid Interstitial Lung (BRILL) Network. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – A large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1676-1682. doi: 10.1093/rheumatology/keu165
61. Yoo H, Hino T, Han J, Franks TJ, Im Y, Hatabu H, et al. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management. *Eur J Radiol Open*. 2020;8:100311. doi: 10.1016/j.ejro.2020.100311
62. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1322-1328. doi: 10.1183/09031936.00092309
63. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TD, Maurer B, Jordan S, et al. Brief report: Pulmonary function tests: High rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(12):3256-3261. doi: 10.1002/art.39405
64. Ciancio N, Pavone M, Torrisi SE, Vancheri A, Sambataro D, Palmucci S, et al. Contribution of pulmonary function tests (PFTs) to the diagnosis and follow up of connective tissue diseases. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14:17. doi: 10.1186/s40248-019-0179-2
65. Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, Miyahara Y, Tokunaga D, Kawabata Y, et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1411-1417. doi: 10.1183/09031936.00019210
66. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2016;47(2):588-596. doi: 10.1183/13993003.00357-2015
67. Бестаев ДВ, Волков АВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Изучение показателей функции внешнего дыхания и их взаимосвязи с клинической активностью больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):192-194. [Bestaev DV, Volkov AV, Karateev DE, Nasonov EL. A study of some parameters of the external respiratory function and their relationship to the clinical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):192-194 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-192-194
68. Assayag D, Elicker BM, Urbania TH, Colby TV, Kang BH, Ryu JH, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Radiologic identification of usual interstitial pneumonia pattern. *Radiology*. 2014;270(2):583-588. doi: 10.1148/radiol.13130187
69. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al.; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST
70. Jacob J, Hirani N, van Moersel CHM, Rajagopalan S, Murchison JT, van Es HW, et al. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1800869. doi: 10.1183/13993003.00869-2018
71. Yamakawa H, Sato S, Tsumiyama E, Nishizawa T, Kawabe R, Oba T, et al. Predictive factors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease analysed by modified HRCT classification of idiopathic pulmonary fibrosis according to the 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT criteria. *J Thorac Dis*. 2019;11(12):5247-5257. doi: 10.21037/jtd.2019.11.73
72. Kim HC, Lee JS, Lee EY, Ha YJ, Chae EJ, Han M, et al. Risk prediction model in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Respirology*. 2020;25(12):1257-1264. doi: 10.1111/resp.13848
73. Овсянникова ОВ, Ананьева ЛП, Конева ОА, Денисова ОВ, Старовойтова МН. Ультразвуковое сканирование: возможности и перспективы для оценки поражения легких при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(6):80-87. [Ovsyannikova OB, Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, Starovoitova MN. Ultrasound scanning: possibilities and prospects of evaluating lung involvement in systemic scleroderma. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):80-87 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1298
74. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Scheidl S, Tripolt NJ, Lutfi A, Yazdani-Biuki B, et al. Ultrasound screening for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(2):199-203.
75. Fotoh DS, Helal A, Rizk MS, Esaily HA. Serum Krebs von den Lungen-6 and lung ultrasound B lines as potential diagnostic and prognostic factors for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2021;40(7):2689-2697. doi: 10.1007/s10067-021-05585-y
76. Zhang T, Shen P, Duan C, Gao L. KL-6 as an immunological biomarker predicts the severity, progression, acute exacerbation, and poor outcomes of interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2021;12:745233. doi: 10.3389/fimmu.2021.745233
77. Wang Y, Chen S, Zheng S, Lin J, Hu S, Zhuang J, et al. The role of lung ultrasound B-lines and serum KL-6 in the screening and follow-up of rheumatoid arthritis patients for an identification of interstitial lung disease: Review of the literature, proposal for a preliminary algorithm, and clinical application to cases. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):212. doi: 10.1186/s13075-021-02586-9
78. Kakutani T, Hashimoto A, Tominaga A, Kodama K, Nogi S, Tsuno H, et al. Related factors, increased mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Mod Rheumatol*. 2020;30(3):458-464. doi: 10.1080/14397595.2019.1621462
79. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2018;27(150):180076. doi: 10.1183/16000617.0076-2018
80. Ананьева ЛП, Авдеев СН, Тюрин ИЕ, Лила АМ, Загребнева АИ, Маслянский АЛ, и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):631-636. [Ananieva LP, Avdeev SN, Tyurin IE, Lila AM, Zagrebneva AI, Maslyanskiy AL, et al. Chronic fibrosing interstitial lung disease with progressive phenotype. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):631-636 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-631-636
81. Mena-Vázquez N, Rojas-Gimenez M, Romero-Barco CM, Manrique-Arija S, Francisco E, Aguilar-Hurtado MC, et al. Predictors of progression and mortality in patients with prevalent

- rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A prospective cohort study. *J Clin Med*. 2021;10(4):874. doi: 10.3390/jcm10040874
82. Mena-Vázquez N, Rojas-Gimenez M, Romero-Barco CM, Manrique-Arija S, Hidalgo Conde A, Arnedo Díez de Los Ríos R, et al. Characteristics and predictors of progression interstitial lung disease in rheumatoid arthritis compared with other autoimmune disease: A retrospective cohort study. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(10):1794. doi: 10.3390/diagnostics11101794
  83. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez FJ, et al.; Erice ILD Working Group. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):925-934. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30355-6
  84. Luppi F, Sebastiani M, Salvarani C, Bendstrup E, Manfredi A. 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
  85. Izuka S, Yamashita H, Iba A, Takahashi Y, Kaneko H. Acute exacerbation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Clinical features and prognosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2348-2354. doi: 10.1093/rheumatology/keaa608
  86. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328-2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
  87. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
  88. Akiyama M, Kaneko Y. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Autoimmun Rev*. 2022;21(5):103056. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103056
  89. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, Luppi F, Coppi F, Salvarani 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
  90. England BR, Hershberger D. Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(3):255-263. doi: 10.1097/BOR.0000000000000703
  91. Yu KH, Chen HH, Cheng TT, Jan YJ, Weng MY, Lin YJ, et al. Consensus recommendations on managing the selected comorbidities including cardiovascular disease, osteoporosis, and interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(1):e28501. doi: 10.1097/MD.00000000000028501
  92. Diesler R, Cottin V. Pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: From pathophysiology to treatment strategies. *Expert Rev Respir Med*. 2022;16(5):541-553. doi: 10.1080/17476348.2022.2089116
  93. Roodenrijs NMT, Hamar A, Kedves M, Nagy G, van Laar JM, van der Heijde D, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1):e001512. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001512
  94. Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):17-33. doi: 10.1038/s41584-020-00541-7
  95. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
  96. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):30. doi: 10.1186/1710-1492-9-30
  97. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35(10):2585-2589. doi: 10.1007/s10067-016-3357-z
  98. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD010908. doi: 10.1002/14651858.CD010908.pub2
  99. van den Bosch L, Luppi F, Ferrara G, Mura M. Immunomodulatory treatment of interstitial lung disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2022;16:17534666221117002. doi: 10.1177/17534666221117002
  100. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2013;40(5):640-646. doi: 10.3899/jrheum.121043
  101. Saketkoo LA, Espinoza LR. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: Mycophenolate mofetil as an antifibrotic and disease-modifying antirheumatic drug. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1718-1719. doi: 10.1001/archinte.168.15.1718
  102. Kelly C, Young A, Ahmad Y, Dawson J, Carty S, Nisar M, et al. The effect of steroids, azathioprine and mycophenolate on the risk of death in rheumatoid lung disease. *Rheumatology*. 2016;55(1):i99.
  103. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):803-812. doi: 10.1002/art.38322
  104. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Leflunomide use and risk of lung disease in rheumatoid arthritis: A systematic literature review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2016;43(5):855-860. doi: 10.3899/jrheum.150674
  105. Juge PA, Lee JS, Lau J, Kawano-Dourado L, Rojas Serrano J, Sebastiani M, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2000337. doi: 10.1183/13993003.00337-2020
  106. Robles-Pérez A, Luburich P, Bolivar S, Dorca J, Nolla JM, Molina-Molina M, et al. A prospective study of lung disease in a cohort of early rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):15640. doi: 10.1038/s41598-020-72768-z
  107. Ibfelt EH, Jacobsen RK, Kopp TI, Cordtz RL, Jakobsen AS, Seersholm N, 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
  108. Li L, Liu R, Zhang Y, Zhou J, Li Y, Xu Y, et al. A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristics and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2020;39(5):1457-1470. doi: 10.1007/s10067-019-04846-1
  109. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019;9(5):e028466. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028466
  110. Rojas-Serrano J, González-Velásquez E, Mejía M, Sánchez-Rodríguez A, Carrillo G. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: Evolution after treatment. *Reumatol Clin*. 2012;8(2):68-71. doi: 10.1016/j.reuma.2011.12.008
  111. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI, Pérez-Dorame R, Mateos-Toledo H, Mejía M. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(7):1493-1500. doi: 10.1007/s10067-017-3707-5
  112. Detorakis EE, Magkanas E, Lasithiotaki I, Sidiropoulos P, Boumpas DT, Gourtsoyiannis N, et al. Evolution of imaging findings, laboratory and functional parameters in rheumatoid

- arthritis patients after one year of treatment with anti-TNF- $\alpha$  agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(1):43-52.
113. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M; BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. 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):1086-1091. doi: 10.1136/ard.2009.120626
  114. Huang Y, Lin W, Chen Z, Wang Y, Huang Y, Tu S. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: Angel or demon? *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2111-2125. doi: 10.2147/DDDT.S204730
  115. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):256-264. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.002
  116. Nelson D, McLaughlin M, Östör A. Abatacept and its impact on interstitial lung disease: A systematic literature review. *Ann Rheumatic Dis*. 2015;74:1015. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2004
  117. Mena-Vázquez N, Rojas-Gimenez M, Fuego-Varela C, García-Studer A, Perez-Gómez N, Romero-Barco CM, et al. Safety and effectiveness of abatacept in a prospective cohort of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Biomedicine*. 2022;10(7):1480. doi: 10.3390/biomedicine10071480
  118. Fernández-Díaz C, Castañeda S, Melero-González RB, Ortiz-Sanjuán F, Juan-Mas A, Carrasco-Cubero C, et al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: National multicenter study of 263 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3906-3916. doi: 10.1093/rheumatology/keaa621
  119. Fernández-Díaz C, Ateienza-Mateo B, Castañeda S, Melero-Gonzalez RB, Ortiz-SanJuan F, Loricera J, et al.; Spanish Collaborative Group of Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis. 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
  120. Cassone G, Manfredi A, Atzeni F, Venerito V, Vacchi C, Picerno V, 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
  121. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Giovagnoni A, Salaffi F. Abatacept in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Short-term outcomes and predictors of progression. *Clin Rheumatol*. 2021;40(12):4861-4867. doi: 10.1007/s10067-021-05854-w
  122. Kurata I, Tsuboi H, Terasaki M, Shimizu M, Toko H, Honda F, et al. Effect of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs on airway and interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2019;58(12):1703-1712. doi: 10.2169/internalmedicine.2226-18
  123. Manfredi A, Cassone G, Furini F, Gremese E, Venerito V, Atzeni F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: A multicenter retrospective study. *Intern Med J*. 2020;50(9):1085-1090. doi: 10.1111/imj.14670
  124. Akiyama M, Kaneko Y, Yamaoka K, Kondo H, Takeuchi T. Association of disease activity with acute exacerbation of interstitial lung disease during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective, case-control study. *Rheumatol Int*. 2016;36(6):881-889. doi: 10.1007/s00296-016-3478-3
  125. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Ceccarelli L, Giovagnoni A, Salaffi F. 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
  126. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S, Parfrey H, Chilvers ER, Östör AJ. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases – A systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2297-2305. doi: 10.1093/rheumatology/ker289
  127. Mena-Vázquez N, Redondo-Rodríguez R, Rojas-Gimenez M, Romero-Barco CM, Manrique-Ariza S, Ortega-Castro R, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune disease-associated interstitial lung disease: A prospective cohort study. *J Clin Med*. 2022;11(4):927. doi: 10.3390/jcm11040927
  128. Matteson E, Bongartz T, Ryu J, Crowson C, Hartman T, Dellaripa P. Open-label, pilot study of the safety and clinical effects of rituximab in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonia. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis*. 2012;2(3):53-58. doi: 10.4236/ojra.2012.23011
  129. Vadillo C, Nieto MA, Romero-Bueno F, Leon L, Sanchez-Pernate O, Rodriguez-Nieto MJ, 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/kez673
  130. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, 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
  131. Druce KL, Iqbal K, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL, Kelly C. Mortality in patients with interstitial lung disease treated with rituximab or TNFi as a first biologic. *RMD Open*. 2017;3(1):e000473. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000473
  132. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):613-626. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.09.005
  133. Cronin O, McKnight O, Keir L, Ralston SH, Hirani N, Harris H. A retrospective comparison of respiratory events with JAK inhibitors or rituximab for rheumatoid arthritis in patients with pulmonary disease. *Rheumatol Int*. 2021;41(5):921-928. doi: 10.1007/s00296-021-04835-1
  134. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):8-26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The role of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52(1):8-26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
  135. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):421-433. [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-433 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
  136. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, Korsten P, Conway R. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: Current concepts for the diagnosis and treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:238. doi: 10.3389/fmed.2019.00238
  137. Conway R, Nikiphorou E. Treating interstitial lung disease in rheumatoid arthritis – The embers of hope. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3589-3590. doi: 10.1093/rheumatology/keaa516
  138. Raj R, Nugent K. Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review). *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013; 30(3):167-176.
  139. Sueoka N, Sueoka E, Miyazaki Y, Okabe S, Kurosumi M, Takayama S, et al. Molecular pathogenesis of interstitial pneumonitis with TNF-alpha transgenic mice. *Cytokine*. 1998;10(2):124-131. doi: 10.1006/cyto.1997.0267
  140. Hou J, Ma T, Cao H, Chen Y, Wang C, Chen X, et al. TNF- $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B activation promotes myofibroblast differentiation of LR-MSCs and exacerbates bleomycin-induced pulmonary

- fibrosis. *J Cell Physiol.* 2018;233(3):2409-2419. doi: 10.1002/jcp.26112
141. Ortiz LA, Lasky J, Hamilton RF Jr, Holian A, Hoyle GW, Banks W, et al. Expression of TNF and the necessity of TNF receptors in bleomycin-induced lung injury in mice. *Exp Lung Res.* 1998;24(6):721-743. doi: 10.3109/01902149809099592
  142. Koo BS, Hong S, Kim YJ, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease treated with an anti-tumor necrosis factor agent. *Korean J Intern Med.* 2015;30(1):104-109. doi: 10.3904/kjim.2015.30.1.104
  143. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(2):e3-e42. doi: 10.1093/rheumatology/key208
  144. Balsa Criado A, Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de los Pacientes con Artritis Reumatoide, actualización 2019. URL: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/03/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf> (Accessed: 22<sup>nd</sup> February 2020).
  145. Ledingham J, Deighton C; British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(2):157-163. doi: 10.1093/rheumatology/keh464
  146. Boleto G, Guignabert C, Pezet S, Cauvet A, Sadoine J, Tu L, et 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
  147. Ponsoye M, Frantz C, Ruzehaji N, Nicco C, Elhai M, Ruiz B, et al. Treatment with abatacept prevents experimental dermal fibrosis and induces regression of established inflammation-driven fibrosis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(12):2142-2149. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208213
  148. Jiménez-Alvarez L, Arreola JL, Ramírez-Martínez G, Ortiz-Quintero B, Gaxiola M, Reynoso-Robles R, et al. The effect of CTLA-4Ig, a CD28/B7 antagonist, on the lung inflammation and T cell subset profile during murine hypersensitivity pneumonitis. *Exp Mol Pathol.* 2011;91(3):718-722. doi: 10.1016/j.yexmp.2011.09.010
  149. She YX, Yu QY, Tang XX. Role of interleukins in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Cell Death Discov.* 2021;7(1):52. doi: 10.1038/s41420-021-00437-9
  150. Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, Kim GH, Furst DE; focuSSced Investigators. Tocilizumab prevents progression of early systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7):1301-1310. doi: 10.1002/art.41668
  151. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al.; focuSSced investigators. Tocilizumab in systemic sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(10):963-974. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30318-0
  152. Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(5): 539-548. [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(5):539-548 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
  153. Wu F, Gao J, Kang J, Wang X, Niu Q, Liu J, et al. B cells in rheumatoid arthritis: Pathogenic mechanisms and treatment prospects. *Front Immunol.* 2021;12:750753. doi: 10.3389/fimmu.2021.750753
  154. de Figueiredo Caldas MMV, de Azevedo KPM, de França Nunes AC, de Oliveira VH, Pimenta IDSF, de Araújo IDT, et al. Is rituximab effective for systemic sclerosis? A systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol.* 2021;61(1):15. doi: 10.1186/s42358-021-00170-y
  155. Ананьева ЛП. Современная терапия интерстициальных пневмоний, ассоциированных с системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(5):520-531. [Ananieva LP. Current therapy of interstitial pneumonia associated with systemic scleroderma. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(5): 520-531 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-520-531
  156. Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ, Гарзанова ЛА, Глухова СИ, Старовойтова МН, и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(3):265-273. [Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, Garzanova LA, Glukhova SI, Starovoitova MN, et al. Effect of rituximab on the manifestations of activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: One-year follow-up evaluation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(3):265-273 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-265-273
  157. Bellan M, Patrucco F, Barone-Adesi F, Gavelli F, Castello LM, Nerviani A, et al. Targeting CD20 in the treatment of interstitial lung diseases related to connective tissue diseases: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2020;19(2):102453. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102453
  158. Montero P, Milara J, Roger I, Cortijo J. Role of JAK/STAT in interstitial lung diseases; molecular and cellular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6211. doi: 10.3390/ijms22126211
  159. Sendo S, Saegusa J, Yamada H, Nishimura K, Morinobu A. Tofacitinib facilitates the expansion of myeloid-derived suppressor cells and ameliorates interstitial lung disease in SKG mice. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):184. doi: 10.1186/s13075-019-1963-2
  160. Wang S, Liu M, Li X, Zhang J, Wang F, Zhang C, 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.202101436R
  161. Romero-Bueno F, Diaz Del Campo P, Trallero-Araguás E, Ruiz-Rodríguez JC, Castellvi I, Rodríguez-Nieto MJ, et al.; MEDRA5 (Spanish MDA5 Register) group (listed contributors at the end of the article). Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(4):776-790. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.007
  162. Khoo JK, Barnes H, Key S, Glaspole IN, Östör AJ. Pulmonary adverse events of small molecule JAK inhibitors in autoimmune disease: Systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(9):2217-2225. doi: 10.1093/rheumatology/keaa117
  163. Salvarani C, Sebastiani M, Dieude P, Garcia M, Deberdt W, Rogai V, et al. Baricitinib and the risk of incident interstitial lung disease: A descriptive clinical case report from clinical trials. *Rheumatol Ther.* 2021;8(3):1435-1441. doi: 10.1007/s40744-021-00332-w
  164. Citera G, Mysler E, Madariaga H, Cardiel MH, Castañeda O, Fischer A, et al. Incidence rates of interstitial lung disease events in tofacitinib-treated rheumatoid arthritis patients: Post hoc analysis from 21 clinical trials. *J Clin Rheumatol.* 2021;27(8):e482-e490. doi: 10.1097/RHU.0000000000001552
  165. Saldarriaga-Riuera LM, López-Villegas VJ. Janus kinase inhibitors as a therapeutic option in rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease. Report of four cases. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2019;26(2):137-139.
  166. Vacchi C, Manfredi A, Cassone G, Cerri S, Della Casa G, Andrisani D, et al. Tofacitinib for the treatment of severe interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis. *Case Rep Med.* 2021;2021:6652845. doi: 10.1155/2021/6652845
  167. d'Alessandro M, Perillo F, Metella Refini R, Bergantini L, Bellisai F, Selvi E, et al. Efficacy of baricitinib in treating rheumatoid arthritis: Modulatory effects on fibrotic and inflammatory

- biomarkers in a real-life setting. *Int Immunopharmacol.* 2020;86:106748. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106748
168. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(3):265-275. doi: 10.1164/rccm.201604-0801CI
169. Ding J, Chen Z, Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Med Sci.* 2013;10(7):903-907. doi: 10.7150/ijms.4972
170. Inase N, Sawada M, Ohtani Y, Miyake S, Isogai S, Sakashita H, et al. Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. *Intern Med.* 2003;42(7):565-570. doi: 10.2169/internalmedicine.42.565
171. Donahoe M, Valentine VG, Chien N, Gibson KF, Raval JS, Saul M, et al. Autoantibody-targeted treatments for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127771. doi: 10.1371/journal.pone.0127771
172. Horita N, Akahane M, Okada Y, Kobayashi Y, Arai T, Amano I, et al. Tacrolimus and steroid treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med.* 2011;50(3):189-195. doi: 10.2169/internalmedicine.50.4327
173. Nakamura K, Ohbe H, Ikeda K, Uda K, Furuya H, Furuta S, 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
174. Pearce F, Johnson SR, Courtney P. Interstitial lung disease following certolizumab pegol. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(3):578-580. doi: 10.1093/rheumatology/ker309
175. Lager J, Hilberg O, Løkke A, Bendstrup E. Severe interstitial lung disease following treatment with certolizumab pegol: A case report. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):414-416. doi: 10.1183/09059180.00002013
176. Migita K, Tsuji Y, Hisatomi K, Shigeno R, Izumi Y, Iwanaga N, et al. Acute exacerbation of rheumatoid interstitial lung disease during the maintenance therapy with certolizumab pegol. *Mod Rheumatol.* 2017;27(6):1079-1082. doi: 10.3109/14397595.2015.1059008
177. Kawashiri SY, Kawakami A, Sakamoto N, Ishimatsu Y, Eguchi K. A fatal case of acute exacerbation of interstitial lung disease in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with tocilizumab. *Rheumatol Int.* 2012;32(12):4023-4026. doi: 10.1007/s00296-010-1525-z
178. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al.; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL
179. Liang M, Matteson EL, Abril A, Distler JHW. The role of antifibrotics in the treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221074457. doi: 10.1177/1759720X221074457
180. Collins BF, Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2019;28(153):190022. doi: 10.1183/16000617.0022-2019
181. Petnak T, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Moua T. Impact of antifibrotic therapy on mortality and acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2021;160(5):1751-1763. doi: 10.1016/j.chest.2021.06.049
182. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1434-1445. doi: 10.1183/09031936.00174914
183. Lamb YN. Nintedanib: A review in fibrotic interstitial lung diseases. *Drugs.* 2021;81(5):575-586. doi: 10.1007/s40265-021-01487-0
184. Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, Holweg A, Ryffel B. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;349(2):209-220. doi: 10.1124/jpet.113.208223
185. Ubieta K, Thomas MJ, Wollin L. The effect of nintedanib on T-cell activation, subsets and functions. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:997-1011. doi: 10.2147/DDDT.S288369
186. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al.; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076
187. Highland KB, Distler O, Kuwana M, Allano Y, Assassi S, Azuma A, et al.; SENSICIS trial investigators. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: A subgroup analysis of the SENSICIS trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(1):96-106. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30330-1
188. Kuwana M, Allano Y, Denton CP, Distler JHW, Steen V, Khanna D, et al. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Subgroup analyses by autoantibody status and modified Rodnan skin thickness score. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(3):518-526. doi: 10.1002/art.41965
189. Maher TM, Mayes MD, Kreuter M, Volkman ER, Aringer M, Castellvi I, et al.; SENSICIS Trial Investigators. Effect of nintedanib on lung function in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Further analyses of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(4):671-676. doi: 10.1002/art.41576
190. Azuma A, Chung L, Behera D, Chung M, Kondoh Y, Ogura T, et al.; SENSICIS trial investigators. Efficacy and safety of nintedanib in Asian patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Subgroup analysis of the SENSICIS trial. *Respir Investig.* 2021;59(2):252-259. doi: 10.1016/j.resinv.2020.10.005
191. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718-1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681
192. Seibold JR, Maher TM, Highland KB, Assassi S, Azuma A, Hummers LK, et al.; SENSICIS trial investigators. Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Data from the SENSICIS trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1478-1484. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217331
193. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al.; INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):453-460. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9
194. Matteson EL, Kelly C, Distler JHW, Hoffmann-Vold AM, Seibold JR, Mittoo S, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in patients with autoimmune disease-related progressive fibrosing interstitial lung diseases: Subgroup analysis of the INBUILD trial. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(6):1039-1047. doi: 10.1002/art.42075
195. Cottin V, Richeldi L, Rosas I, Otaola M, Song JW, Tomassetti S, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib and immunomodulatory therapies in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2021;22(1):84. doi: 10.1186/s12931-021-01668-1
196. Kelly C, Matteson E, Aringer M, Burmester GR, Mueller H, Moros L, et al.; on behalf of the INBUILD Trial Investigators. OP0124. Effects of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis (RA-ILD) in the INBUILD trial. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:69. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.969
197. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials. *Respir Med.* 2016;113:74-79. doi: 10.1016/j.rmed.2016.02.001
198. Ruwanpura SM, Thomas BJ, Bardin PG. Pirfenidone: Molecular mechanisms and potential clinical applications in lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020;62(4):413-422. doi: 10.1165/rmb.2019-0328TR

199. Gan D, Cheng W, Ke L, Sun AR, Jia Q, Chen J, et al. Repurposing of pirfenidone (anti-pulmonary fibrosis drug) for treatment of rheumatoid arthritis. *Front Pharmacol.* 2021;12:631891. doi: 10.3389/fphar.2021.631891
200. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al.; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760-1769. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4
201. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al.; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1402582
202. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassified progressive fibrosing interstitial lung disease: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(2):147-157. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8
203. Lancaster LH, de Andrade JA, Zibrak JD, Padilla ML, Albera C, Nathan SD, et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146):170057. doi: 10.1183/16000617.0057-2017
204. Solomon JJ, Danoff S, Woodhead F, Hurwitz S, Maurer R, Glaspole I, et al.; the TRAILI Network Investigators. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 2 study of safety, tolerability and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis interstitial lung disease. medRxiv 2022.04.01.22273270; doi: 10.1101/2022.04.01.22273270
205. Shenderov K, Collins SL, Powell JD, Horton MR. Immune dysregulation as a driver of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest.* 2021;131(2):e143226. doi: 10.1172/JCI143226
206. Ma H, Liu S, Li S, Xia Y. Targeting growth factor and cytokine pathways to treat idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol.* 2022;13:918771. doi: 10.3389/fphar.2022.918771
207. Williamson J, Black L, Black A, Koduri G, Kelly C. There are similarities between rheumatic disease with lung involvement and COVID-19 pneumonia. *Ir J Med Sci.* 2022;191(1):1-5. doi: 10.1007/s11845-021-02545-y
208. Manfredi A, Luppi F, Cassone G, Vacchi C, Salvarani C, Sebastiani M. Pathogenesis and treatment of idiopathic and rheumatoid arthritis-related interstitial pneumonia. The possible lesson from COVID-19 pneumonia. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(8):751-770. doi: 10.1080/1744666X.2020.1803064
209. Eder L, Croxford R, Drucker AM, Mendel A, Kuriya B, Touma Z, et al. COVID-19 hospitalizations, intensive care unit stays, ventilation, and death among patients with immune-mediated inflammatory diseases compared to controls. *J Rheumatol.* 2022;49(5):523-530. doi: 10.3899/jrheum.211012
210. FAI2R/SFR/SNFM/ISOREMIP/CRI/IMIDIATE Consortium and Contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: Data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(4):527-538. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218310
211. Gilbert E, Figueroa-Parra G, Valenzuela-Almada M, Vallejo S, Neville MR, Patel N, et al. OP0251. Impact of interstitial lung disease on severe COVID-19 outcomes for patients with rheumatoid arthritis: A multicenter study. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:164-165. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.2973
212. Zhao J, Metra B, George G, Roman J, Mallon J, Sundaram B, et al. Mortality among patients with COVID-19 and different interstitial lung disease subtypes: A multicenter cohort study. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(8):1435-1437. doi: 10.1513/AnnalsATS.202202-137RL
213. Fonseca M, Summer R, Roman J. Acute exacerbation of interstitial lung disease as a sequela of COVID-19 pneumonia. *Am J Med Sci.* 2021;361(1):126-129. doi: 10.1016/j.amjms.2020.08.017
214. Torun S, Karaman I. Acute exacerbation of rheumatoid arthritis misdiagnosed as COVID-19: A case report. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:844609. doi: 10.3389/fmed.2022.844609
215. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, Derde L, Leavis H, van Crevel R, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(1):39-50. doi: 10.1038/s41591-021-01643-9
216. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(7):930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
217. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деплеция В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):384-393. [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):384-393 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-384-393
218. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: The potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):807-815. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3

Насонов ЕЛ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>

Авдеев С.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>