Интерстициальные заболевания легких и аутоиммунитет

Е.Л. Насонов[1], Л.П. Ананьева[1], А.С. Белевский[2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
[2]Кафедра пульмонологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России 117513, город Москва, ул Островитянова, д. 1 стр. 6

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
[2]Department of Pulmonology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, building 6

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

Поступила 19.02.2025
Принята 06.03.2025

Поражение легких относится к числу частых системных проявлений системных аутоиммунных ревматических заболеваний (САРЗ), при которых в патологический процесс вовлекаются все компоненты респираторной системы. Особенно важное место занимают интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), нередко приводящие к развитию прогрессирующего легочного фиброза (ПЛФ). В рамках ИЗЛ, асоциированных с САРЗ, условно выделяются следующие клинические категории пациентов: ИЗЛ у пациентов с достоверным диагнозом САРЗ; ИЗЛ как первое проявление САРЗ; ИЗЛ или интерстициальные пневмонии с аутоимунными признаками. Клинические фенотипы ИЗЛ при САРЗ (ИЗЛ-САРЗ) варьируют от «бессиптомных» до «быстро прогрессирующих», в разной степени связанных с факторами риска поражения легких, что следует учитывать при проведении целенаправленного клинико-лабораторного и инструментального скрининга и назначении противовоспалительной и антифиброзной терапии. В практике пульмонолога пациент с ИЗЛ может иметь уже установленное ранее САРЗ, либо этот диагноз может быть заподозрен на основании ряда клинических симптомов, характерных для ревматических заболеваний. Диагностика ИЗЛ, ассоциированных с САРЗ, представляет сложную проблему, что диктует необходимость мультидисциплинарного подхода, основанного на взаимодействии ревматологов, пульмонологов и рентгенологов. Возможности и перспективы фармакотерапии ИЗЛ-САРЗ основаны на рациональном использовании противовоспалительных, иммуномодулирующих и антифиброзных препаратов. Следует акцентировать внимание на следующих основных проблемах, связанных с фармакотерапией ИЗЛ-САРЗ: выделение пациентов с быстро прогрессирующим в отношении легочного фиброза фенотипом заболевания; вклад активности воспаления; эффективность терапии в отношении ведущих «внелегочных» проявлений САРЗ с одной стороны и токсичности в отношении легких – с другой в рамках реализации концепции «лечение до достижения цели». Крупнейшее достижение фармакотерапии аутоиммунных болезней связано с применением CAR (chimeric antigen receptor) Т-клеточной терапии, механизм действия которой связан с элиминацией патогенных аутореактивных В-клеток. Предварительные данные свидетельствуют о ее высокой эффективности в отношении широкого спектра клинических проявлений при САРЗ, в том числе при прогрессировании ИЗЛ у пациентов с системной склеродермией и антисинтетазным синдромом, и являются веским доказательством важной роли аутоиммунных механизмов в патогенезе ИЗЛ.

Ключевые слова: системные аутоиммунные ревматические заболевания, интерстициальные заболевания легких, аутоантитела
Для цитирования: Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Белевский АС. Интерстициальные заболевания легких и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология.* 2025;63(2):119–128.

INTERSTITIAL LUNG DISEASES AND AUTOIMMUNITY

Evgeny L. Nasonov, Lidia P. Ananyeva, Andrey S. Belevsky

Lung disease is one of the most common manifestations of systemic autoimmune rheumatic diseases (SARDs), involving all parts of the respiratory system in the pathological process. Interstitial lung diseases (ILD) are of great importance and often lead to the development of progressive pulmonary fibrosis (PPF). The following clinical categories of patients are distinguished within ILDs associated with SARDs (ILD-SARDs): ILD in patients with a reliable diagnosis of SARDs; ILD as the first manifestation of SARDs; ILD or interstitial pneumonia with autoimmune features. Clinical phenotypes of ILD-SARDs vary from «asymptomatic» to «rapidly progressing» are related with risk factors for progressive lung damage. These phenotypes should be considered for conducting clinical, laboratory and instrumental screening and prescribing anti-inflammatory or antifibrotic therapy. In the pulmonology practice a patient with ILD may have previously established SARDs, or this diagnosis could be suspected based on a number of clinical symptoms of rheumatic diseases. Problem of ILD-SARDs diagnostic is very complex, which determines a multidisciplinary approach based on the interaction with rheumatologists, pulmonologists and radiologists. The possibilities and perspectives for pharmacotherapy of ILD-SARDs are based on the rational use of anti-inflammatory, immunomodulatory and antifibrotic drugs. The following issues related to pharmacotherapy of ILD-SARDs should be emphasized: identification of patients with a rapidly progressing phenotype of pulmonary fibrosis; the contribution of inflammatory activity; the effectiveness of therapy in relation to the leading “extrapulmonary” manifestations of SARDs and pneumotoxicity within the implementation of the “treat to target” concept. The greatest achievement in the pharmacotherapy of autoimmune diseases is associated with the use of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, which mechanism is associated with the elimination of pathogenic autoreactive B-cells. Preliminary data of CAR T-cell therapy indicate the high efficacy in a wide range of clinical manifestations of SARDs, including the progression of ILD in patients with systemic sclerosis and antisynthetase syndrome, and there are strong evidence of the important role of autoimmune mechanisms in the pathogenesis of ILD.

Key words: systemic autoimmune interstitial lung diseases, autoantibodies
For citation: Nasonov EL, Ananyeva LP, Belevsky AS. Interstitial lung diseases and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2025;63(2):119-128 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2025-119-128

Аутоиммунитет – патологический процесс, связанный с дефектами иммунологической толерантности к нативным или модифицированным белкам тканей (аутоантигенам), характеризуется преобладанием активации приобретенного (адаптивного) иммунитета, а именно дисрегуляцией Th (T helper) 1-, Th17- и B-клеточного иммунного ответа. Он реализуется с участием системных, паракринных и аутокринных медиаторов, участвующих в иммунорегуляции и воспалении (цитокины, хемокины, факторы роста, простагландины и лейкотриены, металлопротеиназы и др.), посттрансляционных факторов (РНК-связывающие белки, не-кодирующие РНК, включая микроРНК) и сигнальных путей (JAK/STAT, NF-ϰB, MAPK, PI3K и др.), регулирующих цитокин-зависимую активацию клеток иммунной системы и проявляется гиперпродукцией аутоантител [1–3]. В основе аутоиммунной патологии лежит комплексное взаимодействие генетически детерминированных и эпигенетических дефектов иммунитета, нарушений (иммуно-) метаболизма иммунных клеток, ведущих к «дисбалансу» регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные («тригерные») факторы внешней среды.

Аутоиммунные заболевания – фенотипически гетерогенные клинико-иммунологические синдромы, характеризующиеся полиморфизмом как уникальных, так и общих (частично перекрещивающихся) клинических и патологических проявлений, разнообразием вариантов течения, «ответа» на противовоспалительную терапию и тяжестью «коморбидной» патологии [2, 4]. К классическим прототипам аутоиммунной патологии человека относятся системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ): ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), синдром Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ) [2, 5].

Поражение легких рассматривается как частое системное проявления САРЗ, при которых в патологический процесс вовлекаются все компоненты респираторной системы [6]. Особенно важное место занимают интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) [7–10], нередко приводящие к развитию прогрессирующего легочного фиброза (ПЛФ) [11].

В рамках ИЗЛ, ассоциированных с САРЗ, условно выделяются следующие клинические категории пациентов: ИЗЛ у пациентов с достоверным диагнозом САРЗ; ИЗЛ как первое проявление САРЗ; ИЗЛ или интерстициальные пневмонии с аутоиммунными признаками (ИПАП).

Необходимо принимать во внимание развитие разнообразных аутоиммунных нарушений у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) [12], саркоидозом [13], хроническим обструктивым заболеванием легких (ХОБЛ) [14], при ИЗЛ, развившихся на фоне COVID-19 (coronavirus disease 2019) [15, 16].

Клинические фенотипы ИЗЛ при САРЗ (ИЗЛ-САРЗ) варьируют от «бессиптомных» до «быстро прогрессирующих», в разной степени связанных с факторами риска поражения легких, что следует учитывать при проведении целенаправленного клинико-лабораторного и инструментального скрининга [17, 18] и назначении противовоспалительной и антифиброзной терапии [19]. У пациентов с САРЗ выявляются практически все гистологические «паттерны» интерстициальной пневмонии (ИП) [20], частота и характер которых зависит от типа САРЗ (табл. 1).

В целом частота ИЗЛ-САРЗ существенно варьирует: от 41 до 56% при ССД, ИВМ и смешанном заболевании соединительной ткани (СЗСТ); от 11 до 17% при РА и СШ; до 6% при СКВ.

Представляет интерес ИПАП, которая классифицируется как ИЗЛ, ассоциированное с клиническими и серологическими проявлениями САРЗ, не достаточными для постановки диагноза определенного заболевания [23–26], что соответствует ранее сформулированной концепции недифференцированного заболевания соединительной ткани (НЗСТ) [27]. Классификационные критерии ИПАП распределены на три домена – клинический, серологический и морфологический. Диагноз ИПАП основывается на наличии ИП по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и/или хирургической биопсии легкого и результатов клинико-лабораторного обследования, включающего определение аутоантител, характерных для САРЗ.

Таблица 1. *Частота и типы интерстициальных заболеваний легких при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях [8, 20–22]*

Заболевание	Основные клинические проявления САРЗ	Частота ИЗЛ, %	Преобладающий тип ИЗЛ	Частота ПЛФ, %
Системная склеродермия	Феномен Рейно, кальциноз, утолщение кожи, дигитальные язвы, гастроэзофагальный рефлюкс	22-87	НСИП	20–40
Ревматоидный артрит	Симметричный полиартрит	6-17	ОИП>НСИП	40–60
Системная красная волчанка	Артральгии, алопеция, плеврит, кожная сыпь, нефрит	2-30	НСИП	нд
Синдром Шегрена	Ксеростомия, ксерофтальмия, нейропатия	12-20	НСИП>ЛИП	нд
Идиопатические воспалительные миопатии	Проксимальная мышечная слабость, кожная сыпь (симптом Готтрона), рука «механика»), феномен Рейно	11-68	НСИП>ОП	нд
Смешанное заболевание соединительной ткани	Симптомы, характерные для СКВ, ССД и ИВМ	40-65	НСИП	нд
АНЦА-СВ	Кожная пурпура, отит среднего уха, перфорация носовой перегородки, кровохарканье, множественный мононеврит	7-47%	ОИП>НСИП	Около 20%

Примечание: *САРЗ – системные аутоиммунные ревматические заболевания; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ПЛФ – прогрессирующий легочный фиброз; НСИП – неспецифическая инетрстициальная пневмония; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ЛИП – лимфоидная интерстициальная пневмония; АНЦА-СВ – системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами*

В то же время необходимо принимать во внимание тот факт, что положительные результаты определения аутоантител имеют место на ранней стадии САРЗ (предболезнь), предшествующей развитию определенного САРЗ за несколько лет [28, 29]. Треть пациентов, соответствующих критериям НЗСТ и ИПАП, в процессе проспективного наблюдения эволюционируют в определенное САРЗ [30, 31].

Таким образом, в практике пульмонолога пациент с ИЗЛ может иметь уже установленное ранее САРЗ, или этот диагноз может быть заподозрен на основании ряда клинических симптомов, характерных для этих заболеваний (табл. 2).

Выявление клинических симптомов (табл. 2), служит основанием направления пациента к ревматологу для проведения более детального лабораторного и инструментального обследования.

Диагностика ИЗЛ-САРЗ представляет сложную проблему, что диктует необходимость мультидисциплинарного подхода, основанного на взаимодействии ревматологов, пульмонологов и рентгенологов [32–35]. Например, имеются данные о том, что детальное «ревматологическое» обследование нередко позволяет диагностировать ИЗЛ-САРЗ у пациентов с первичным диагнозом ИЛФ [34].

Таблица 2. *Спектр клинических проявлений, позволяющих заподозрить системное аутоиммунное ревматическое заболевание у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких*

Клинический симптом	Частота в популяции	Заболевания	Дополнительное обследование
Артрит, артральгии, утренняя скованность		РА (100%) СШ (16%) ССД (15–20%) СКВ (80%)	УЗИ, МРТ
Сухой синдром (ксеростомия, ксерофтальмия)	Ксеростомия (5–30%) Ксерофтальмия (0,02–40%)	СШ	Тест Ширмера
Увеличение околоушных желез			УЗИ, биопсия
Феномен Рейно	3–5%	ССД (90%) СЗСТ (90%) АСС (75%) СКВ (20%)	Капилляроскопия
Дигитальные язвы		ССД (50%)	
Плотный отек кистей		ССД (30%)	
Телеангиэктазии		ССД	
Папулы Готрона		ДМ (87%) АСС (50%)	
Рука «механика»		ДМ (40%) АСС (30–70%)	
Гелиотропная сыпь		ДМ (90%) АСС (14%)	
Кальциноз		ССД (25%) ДМ (20%)	
Другие	Мышечная слабость, дисфагия, лихорадка неясного генеза		

Примечание: *РА – ревматоидный артрит; СШ – синдром Шегрена; ССД – системная склеродермия; СКВ – системная красная волчанка; УЗИ – ультразвуковое исследование; МРТ – магнитно-резонансная томография; СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани; АСС – антисинтетазный синдром; ДМ – дерматомиозит*

Опыт двухлетней совместной работы пульмонологов и ревматологов по установлению диагноза у 170 пациентов с неклассифицированными ИЗЛ показал, что у 70% был исключен диагноз ревматического заболевания, у 12% такой диагноз был подтвержден, у 18% пациентов был установлен рабочий диагноз ИПАП [36]. Предлагается алгоритм выявления САРЗ в практике пульмонолога, включающий первичный осмотр, направление пациента на обследование (функциональные легочные тесты, КТ органов грудной клетки, эхокардиография (ЭхоКГ), тест 6-минутной ходьбы и – по показаниям – сердечно-легочные нагрузочные тесты). При возникшем подозрении на САРЗ пациента осматривает ревматолог. Наряду с уточнением анамнеза ревматолог оценивает внелегочные симптомы, назначает серологические тесты, характер которых определяется клиническими предположениями о диагнозе, определяет показания к капилляроскопии, ультразвуковому исследованию слюнных желез, выявлению ксеростомии/ксерофтальмии и др. После первичного обследования осуществляется совместная консультация, направленная на обсуждение диагноза и необходимости дополнительных методов обследования: бронхоскопии, хирургической биопсии легкого, биопсии кожи, мышцы, слюнной железы, магнитно-резонансной томографии мышц, сердца, катетеризации правых отделов сердца и др. Дальнейшее ведение пациента направлено на достижение консенсуса по диагнозу, терапии и др. и наблюдение пациента в динамике [36].

Роль аутоантител

Гиперпродукция «патогенных» аутоантител – «визитная карточка» аутоиммунной патологии [2, 3, 37, 38]. Аутоантитела разделяются на три основные категории: естественные (natural) аутоантитела, присутствующие в сыворотках здоровых людей; «протективные» аутоантитела; потенциально «патогенные» аутоантитела, участвующие в развитии воспалительной деструкции тканей. Аутоантитела – основной диагностический биомаркер аутоиммунных заболеваний, который входит в число классификационных критериев САРЗ; определение аутоантител имеет значение для ранней диагностики, характеристики клинико-лабораторных субтипов (фенотипов), прогнозирования исходов и эффективности терапии САРЗ.

По эпитопной специфичности аутоантитела разделяются на следующие основные категории: аутоантитела к внутриклеточным молекулам (белки, ферменты, РНК и ДНК связывающие белки и др.); аутоантитела к внеклеточным и секретируемым белкам (экзопротеом); аутоантитела к цитокинам или другими молекулам, потенциально участвующим в развитии воспаления или поддержании гомеостаза. Привлекают внимание аутоантитела, реагирующие с белками с измененной конформационной структурой, индуцированной цитруллинированием и/или другими формами посттрансляционной модификации (карбамилирование, ацетилирование, модифицирование малондиальдегидом) [39].

Патогенный потенциал аутоантител определяется следующими основными механизмами: стимуляция гормональных рецепторов, имитирующая эффекты гормонов; блокирование нейрональной трансмиссии; индукция

клеточного лизиса и воспаления (нарушение клеточной сигнализации, цитокинов, индукция микротромбоза, активация нейтрофилов и др.). Важный механизм, определяющий патогенетическое значение аутоантител к внутриклеточным аутоантигенам, связан с образованием иммунных комплексов, индуцирующих комплемент-зависимое тканевое воспаление и/или Fc-рецептор-зависимую активацию клеток иммунной системы. Однако этот механизм не позволяет объяснить связь между гиперпродукцией аутоантител к внутриклеточным молекулам и разнообразием органной патологии, характерной для САРЗ в целом, и гетерогенностью фенотипических вариантов этих болезней в частности. Конкретные патогенетические механизмы ИЗЛ, связанные с синтезом аутоантител, изучены недостаточно и являются предметом интенсивных исследований.

Данные, касающиеся клинического значения аутоантител при ИЗЛ-САРЗ, суммированы в таблице 3.

Таблица 3. *Связь аутоантител, характерных для системных аутоиммунных ревматических заболеваний, с развитием интерстициальных заболеваний легких [40–43].*

Аутоантитела	Свечение НИФ	Частота	Связь с клиническими проявлениями	Частота при ИЗЛ
Идиопатические воспалительные миопатии				
Миозит-специфические антитела				
Анти-синтетаза	АНФ-нег. (цитоплазматическое)	15–30%	Антисинтетазный синдром (миозит, артрит, рука механика)	90%
Анти-Jo-1		10–18%	Антисинтетазный синдром (миозит, артрит, рука механика)	75%
Анти-OJ		2–5%	Миозит (44%)	100%
Анти-KS		3–8%	Миозит (5%)	100%
Анти-EJ		2–23%	Миозит (56%)	98%
Анти-PL-12		6–17%	Миозит (33%)	91%
Анти-PL-7		1–18%	Миозит (66%)	75%
Анти-MDA5	АНФ-нег. (цитоплазматическое)	10–30% (при ДМ)	Тяжелое поражение кожи, васкулопатия, артрит	80%; быстро прогрессирующее ИЗЛ
Миозит-ассоциированные антитела				
Анти-Ro/SSA	АНФ-нег. (часто)		Ассоциация с СШ (сухой синдром) и СКВ (фотодерматит)	Высокая
Анти-Ro52	АНФ-нег.	9–46%	Артрит, рука механика, перекрест с ССД, СКВ, СШ	7%–50%
Анти-La/SSB	АНФ-нег. (часто)		Ассоциация с СШ (сухой синдром) и СКВ (фотодерматит)	Высокая
Системная склеродермия				
Анти-топо-1	АНФ-поз. (крапчатое или гомогенное)	20–30%	дССД, дигитальные язвы	80%; 30–50% быстропрогрессирущее ИЗЛ
Анти-Th1/To	АНФ-поз. (нуклеолярное)	2–5%	лССД, ЛАГ	50%; 30% быстропрогрессирущее ИЗЛ
Анти-U11/U12РНП	АНФ-поз. (крапчатое)	1–3%	дССД/лССД, поражение ЖКТ, риск ЗН	80%; часто тяжелое
Анти-EIF2B	АНФ-нег. (цитоплазматическое)	<1%	дССД	100%
Перекрестный синдром миозит/ССД или СЗСТ				
Анти-PM/Scl	АНФ-поз. (нуклеолярное)	25% (3–6% при ССД)	Миозит, лССД, артрит	35%–87%, благоприятное течение
Анти-Ku	АНФ-поз. (крапчатое)	15% (9% при миозите, 2% при ССД)	лССД, кожная сыпь	76%, благоприятное течение
Анти-U1РНП	АНФ-поз. (крапчатое)	5–35% при ССД; 100% при СЗСТ	Артрит, миозит, лССД, ЛАГ	35%, тяжелое (20%)
Ревматоидный артрит				
Ревматоидный фактор	АНФ-нег.	70–80%	Внесуставные проявления	10–40%
АЦЦП	АНФ-нег.	70–80%	Внесуставные проявления, риск кардиоваскулярных осложнений	10–40%
АНЦА-СВ				
АНЦА	АНФ-нег.	7–47%		5–летняя летальность 16,2%

Примечание: *НИФ – непрямая иммунофлюоресценция; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; АНФ – антинуклеарный фактор; Jo-1 – histidyl-tRNA-synthetase; OJ – isoleucyl-tRNA-synthetase; KS – asparaginyl-tRNA-synthetase; EJ – glycyl-tRNA-synthetase; PL-12 – alanyl-tRNA-synthetase; PL-7 – threonyl-tRNA-synthetase; ДМ – дерматомиозит; СШ – синдром Шегрена; СКВ – системная красная волчанка; ССД – системная склеродермия; лССД – лимитированная системная склеродермия; дССД – диффузная системная склеродермия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЗН – злокачественные новообразования; СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду; АНЦА-СВ – системный васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами*

В спектре аутоантител, рассматриваемых в качестве биомаркеров САРЗ, определение которых имеет значение для прогнозирования развития ИЗЛ, основное место занимают антинуклеарные (ядерные) аутоантитела (АНА), реагирующие с различными компонентами ядра клетки. АНА выявляются методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) с использованием клеток линии HEp-2 (НРИФ-HEp-2) или SSA/Ro60-трансфицированных клеток HEp-2000 (НРИФ-HEp-2000), который является «золотым стандартом» первичного, скринингового определения АНА в сыворотке крови у больных САРЗ. Оптимальное скрининговое разведение сыворотки для взрослых пациентов составляет 1:160 [44], а характер типов (паттернов) свечения отражает присутствие различных типов АНА в сыворотке крови. Номенклатура типов ядерного, цитоплазматического и митотического свечения, разработанная ICAP (International Consensus on ANA Patterns), включает 30 вариантов паттернов, информация об основных характеристиках и клинических ассоциациях типов свечения АНФ размещена на интернет-ресурсе www.ANApatterns.org. У пациентов с положительными результатами определения АНФ рекомендуется проведение «подтверждающих» тестов на специфические АНА к отдельным ядерным антигенам с использованием иммуноферментного анализа, иммуноблота, дот-блота, иммунопреципитации, мультиплексного иммунного анализа и др. Они позволяют обнаруживать как АНА с определенной эпитопной специфичностью, так и спектр аутоантител, ассоциированных с САРЗ. Однако для антиген-специфических методов характерно увеличение вероятности ложноотрицательных и ложноположительных результатов, и они не заменяют, а только дополняют скрининговое тестирование АНА с помощью НРИФ.

Гиперпродукция аутоантител и активность воспаления рассматриваются как общие факторы риска развития ИЗЛ-САРЗ. Исключение составляет СКВ, при которой характерны выраженные аутоиммунные нарушения, но развитие ИЗЛ наблюдается относительно редко. При РА и ССД (как и при ИЛФ) развитие ИЗЛ ассоциируются со сходными факторами риска, включая пожилой возраст, длительность и позднее начало заболевания, мужской пол [21, 45], что может быть причиной более высокой частоты обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) по сравнению с другими типами ИЗЛ. Развитие ОИП при ИВМ ассоциируется с быстро прогрессирующим типом ИЗЛ, часто рефрактерным к иммуносупрессивной терапии [45], и обычно связано с высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ), обнаружением анти-MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5) и анти-Ro52 [46].

Среди «неаутоантительных» биомаркеров ИЗЛ привлекает внимание высокомолекулярный гликопротеин KL-6 (Krebs von den Lungen), экспрессирующийся в пролиферирующих, регенерирующих и поврежденных альвеолярных эпителиальных клетках типа II, увеличение концентрации которого рассматривается как сывороточный маркер фиброза при ИЗЛ, включая интерстициальный фиброз миокарда, ССД, СШ, РА, ассоциирующийся с прогресссированием легочного фиброза и летальностью [47, 48].

Рекомендации, касающиеся скринингового обследования пациентов при подозрении на развитие ИЗЛ, суммированы в таблице 4.

Перспективы фармакотерапии

Возможности и перспективы фармакотерапии ИЗЛ при САРЗ, основанные на рациональном использовании противовоспалительных, иммуномодулирующих и антифиброзных препаратов, суммированы в рекомендациях ACR/CHEST (American College of Rheumatology/American College of Chest Physician) [19] и Британской ассоциации ревматологов [49] и обсуждены в серии обзоров и метаанализов [50–52], включавших пациентов с РА [10, 53–56], ИВМ [57], ССД [58–62], АНЦА-СВ [63].

Следует акцентировать внимание на следующих основных проблемах, связанных с фармакотерапией ИЗЛ при САРЗ: выделение пациентов с быстро прогрессирующим в отношении легочного фиброза фенотипом заболевания [66–68]; вклад активности воспаления; эффективность терапии в отношении ведущих «внелегочных» проявлений САРЗ с одной стороны и токсичности в отношении легких с другой в рамках реализации концепции «лечение до достижения цели».

Изучение возможностей профилактики и лечения ИЗЛ при САРЗ только начинается, а представленные рекомендации носят предварительный характер и имеют низкий уровень доказательности. Например, по данным метаанализа, у пациентов с идиопатическим ИЗЛ и ИЗЛ-САРЗ применение микофенолата мофетил (МФМ) и азатиоприна продемонстрировало очень низкую эффективность в отношении динамики легочных функциональных тестов при идиопатических ИЗЛ [69], в то время как комбинированная терапия МФМ и анти-В-клеточным препаратом ритуксимаб

Таблица 4. *Скрининговое обследование в отношении развития интерстициальных заболеваний легких при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях*

Заболевание, показания	Скрининговое обследование	
	Инструментальное	Лабораторное
Системная склеродермия (все пациенты)	Функциональные легочные тесты, ЭхоКГ, КТ-ВР	АНА, антитела к Scl70, РНК-полимераза III, U1РНП; U3РНП, Th/TO
Идиопатические воспалительные миопатии (все пациенты)	Функциональные легочные тесты, ЭхоКГ, КТ-ВР	АНА, антитела к MDA5, Jo-1, PL-12, PL-7, OJ, EJ, ZO, KS, PM/SCL, Ku, Ro52 КФК, альдолаза
Ревматоидный артрит, синдром Шегрена При наличии – факторы риска ИЗЛ (курение, мужской пол, пожилой возраст)	Функциональные легочные тесты, ЭхоКГ, КТ-ВР	РФ, АЦЦП, СРБ, антитела Ro52 KL-6 (при необходимости)

Примечание: *ЭхоКГ – эхокардиография; КТ-ВР – компьютерная томография высокого разрешения; АНА – антинуклеарные антитела; КФК – креатинфосфокиназа; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СРБ – С-реактивный белок; KL-6 – Krebs von den Lungen*

Таблица 5. *Рекомендации по фармакотерапии интерстициальных заболеваниях легких при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях [10, 19, 49, 64, 65]*

Линии терапии	Системная склеродермия	Идиопатические воспалительные миопатии	Смешанное заболевание соединительной ткани	Ревматоидный артрит	Синдром Шегрена
Первая линия	Микофенолат Тоцилизумаб Ритуксимаб Абатацепт	Микофенолат Азатиоприн Ритуксимаб Ингибиторы кальценеврина ГК (короткий курс)	Микофенолат Азатиоприн Ритуксимаб ГК (короткий курс)	Микофенолат Азатиоприн Ритуксимаб ГК (короткий курс)	Микофенолат Азатиоприн Ритуксимаб ГК (короткий курс)
Вторая линия	Циклофосфамид Нинтеданиб Азатиоприн Избегать назначения ГК	Ингибиторы JAK Циклофосфамид	Тоцилизумаб Циклофосфамид	Циклофосфамид	Циклофосфамид
Третья линия (прогрессирование ИЗЛ)	Микофенолат Ритуксимаб Нинтеданиб Тоцилизумаб Циклофофамид	Микофенолат Ритуксимаб Ингибиторы кальциневрина Нинтеданиб Циклофосфамид Внутривенный иммуноглобулин Плазмаферез Ингибиторы JAK	Микофенолал Ритуксимаб Нинтеданиб Тоцилизумаб Циклофосфамид Внутривенный иммуноглобулин	Микофенолат Ритуксимаб Нинтеданиб Тоцилизумаб Циклофосфамид Пирфенидон	Микофенолат Ритуксимаб Нинтеданиб Циклофофамид
	Комбинированная терапия (например микофенолат в комбинации с ритуксимабом)				
Четвертая линия	CAR-T клеточная терапия Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток				
Пятая линия	Пересадка легких				

Примечание: *ГК – глюкокортикоиды; JAK – Янус-киназа (Janus kinase); ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; CAR – chimeric antigen receptor*

(РТМ) значительно эффективней монотерапии микофенолатом [70, 71]. При РА-ИЗЛ привлекает внимание применение абатацепта (блокатор ко-стимуляции Т-клеток) [72–80]. Особый интерес представляют данные, касающиеся эффективности ингибиторов Янус-киназ (JAK, Janus kinase) при РА-ИЗЛ [81], ИВМ, включая дерматомиозит (ДМ) [82], антисинтетазный синдром [83] и амиопатический ДМ, связанный с анти-MDA5 [84]. Предварительные данные свидетельствуют об определенных перспективах ингибиторов JAK при ССД-ИЗЛ [85]. Развитие быстро прогрессрующего ИЗЛ является показанием для назначения антифиброзной терапии нинтеданибом [52, 65, 86].

Большие трудности представляет терапия ИПАП. Эта группа ИЗЛ включает ранние стадии еще «не сформировавшихся» или субклинических форм САРЗ, прогрессирующие идиопатические ИЗЛ или, возможно, самостоятельное заболевание. Лечение обычно включает глюкокортикоиды и иммуносупрессивные препараты [87]. В то же время прогрессирование ИПАП в идиопатические ИЗЛ предполагает возможность подавлять активацию путей фиброзообразования в легких антифиброзными препаратами. Ретроспективная оценка двухлетнего приема пирфенидона показала торможение прогрессирования ИПАП по сравнению с пациентами, не принимавшими препарат [88]. В реальной практике чаще всего используют сочетание глюкокортикоидов с иммуносупрессантами и/или антифиброзными препаратами. Доказательная база этой терапии недостаточна, и требуется проведение качественных клинических испытаний на как можно более однородных группах пациентов.

Крупнейшее достижение фармакотерапии аутоиммунных болезней связано с применением CAR (chimeric antigen receptor) Т-клеточной терапии [89, 90], механизм действия которой связан с элиминацией патогенных аутореактивных В-клеток. Предварительные данные свидетельствуют о ее высокой эффективности в отношении широкого спектра клинических проявлений при САРЗ, в том числе прогрессирования ИЗЛ у пациентов с ССД и антисинтетазным синдромом [91–96] и являются веским доказательством важной роли аутоиммунных механизмов в патогенезе ИЗЛ.

Таким образом, ИЗЛ у пацинтов с САРЗ относится к числу наиболее важных мультидисциплинарных проблем клинической медицины, для решения которой необходима кооперация ревматологов и пульмонологов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2228-233. doi: 10.1172/JCI78088
2. Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):397-420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397-420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
3. Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(8):509-524. doi: 10.1038/s41581-023-00720-1
4. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонифицированной терапии. *Вестник РАМН*. 2015;70(2): 169-182. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized treatment. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(2):169-182. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1310
5. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278(4):369-395. doi: 10.1111/joim.12395
6. Doyle TJ, Dellaripa PF. Lung manifestations in the rheumatic diseases. *Chest*. 2017;152(6):1283-1295. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.015
7. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet*. 2012;380(9842):689-698. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61079-4
8. Good SD, Sparks JA, Volkmann ER. Screening, diagnosis, and monitoring of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic diseases: A narrative review. *Rev Colomb Reumatol*. 2024;31(Suppl 1):S3-S14. doi: 10.1016/j.rcreu.2023.06.002
9. Matson SM, Demoruelle MK. Connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2024;50(3):423-438. doi: 10.1016/j.rdc.2024.03.001
10. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Авдеев СН. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):517-534. [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):517-534 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-1
11. Hyldgaard C, Bendstrup E, Pedersen AB, Pedersen L, Ellingsen T. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: Survival patterns in a population-based cohort. *J Clin Med*. 2021;10(21):4830. doi: 10.3390/jcm10214830
12. Mukherjee M, Kolb M. A novel take on idiopathic pulmonary fibrosis disease progression: Localised autoimmunity. *Eur Respir J*. 2023;61(5):2300653. doi: 10.1183/13993003.00653-2023
13. Dong LL, Liu ZY, Chen KJ, Li ZY, Zhou JS, Shen HH, et al. The persistent inflammation in COPD: Is autoimmunity the core mechanism? *Eur Respir Rev*. 2024;33(171):230137. doi: 10.1183/16000617.0137-2023
14. Starshinova AA, Malkova AM, Basantsova NY, Zinchenko YS, Kudryavtsev IV, Ershov GA, et al. Sarcoidosis as an autoimmune disease. *Front Immunol*. 2020;10:2933. doi: 10.3389/fimmu.2019.02933
15. Насонов ЕЛ. Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):32-54. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and autoimmune rheumatic diseases: Outcomes and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):32-54 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-32-54
16. David P, Sinha S, Iqbal K, De Marco G, Taheri S, McLaren E, et al. MDA5-autoimmunity and interstitial pneumonitis contemporaneous with the COVID-19 pandemic (MIP-C). *EBioMedicine*. 2024;104:105136. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105136
17. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, Chung JH, Danoff SK, George MD, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) guideline for the screening and monitoring of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(8):1201-1213. doi: 10.1002/art.42860
18. Guiot J, Miedema J, Cordeiro A, De Vries-Bouwstra JK, Dimitroulas T, Søndergaard K, et al. Practical guidance for the early recognition and follow-up of patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Autoimmun Rev*. 2024;23(6):103582. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103582
19. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, Chung JH, Danoff SK, George MD, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) guideline for the treatment of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(8):1182-1200. doi: 10.1002/art.42861
20. 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
21. Joy GM, Arbiv OA, Wong CK, Lok SD, Adderley NA, Dobosz KM, et al. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167):220210. doi: 10.1183/16000617.0210-2022
22. Panagopoulos P, Goules A, Hoffmann-Vold AM, Matteson EL, Tzioufas A. Natural history and screening of interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211037519. doi: 10.1177/1759720X211037519
23. Zhu W, Zhou C, Sun X, Xue P, Li Z, Zhang W, et al. Interstitial lung diseases associated with ANCA positivity: A different disease spectrum from interstitial pneumonia with autoimmune features. *Respir Med Res*. 2024;86:101111. doi: 10.1016/j.resmer.2024.101111
24. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al.; “ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD”. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46(4):976-987. doi: 10.1183/13993003.00150-2015
25. Акулкина ЛА, Бровко МЮ, Шоломова ВИ, Янакаева АШ, Моисеев СВ. Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками (ИПАП): мультидисциплинарный диагноз в пульмонологии и ревматологии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(5):5-10. [Akulkina LA, Brovko MYu, Sholomova VI, Yanakaeva AS, Moiseev SV. Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF): Multidisciplinary diagnosis in pulmonology and rheumatology. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(5): 5-10. (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2018-5-5-10
26. Акулкина ЛА, Щепалина АА, Моисеев АС, Бровко МЮ, Шоломова ВИ, Моисеев СВ. Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками: одноцентровое проспективное исследование. *Терапевтический архив*. 2023;95(3):224-229. [Akulkina LA, Shchepalina AA, Moiseev AS, Brovko MY, Sholomova VI, Moiseev SV. Interstitial pneumonia with autoimmune features: Monocentric prospective study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(3):224-229 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2023.03.202087
27. Mosca M, Tani C, Vagnani S, Carli L, Bombardieri S. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases. *J Autoimmun*. 2014;48-49:50-52. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.019
28. Ma WT, Chang C, Gershwin ME, Lian ZX. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune

diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2017;83:95-112. doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.003
29. Bieber K, Hundt JE, Yu X, Ehlers M, Petersen F, Karsten CM, et al. Autoimmune pre-disease. *Autoimmun Rev*. 2023;22(2):103236. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103236
30. Sambataro G, Sambataro D, Spicuzza L, Meloni F, Lorini G, Malatino L, et al. Progression and prognosis of interstitial pneumonia with autoimmune features: A longitudinal, prospective, multi-centre study. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(5):1140-1148. doi: 10.55563/clinexprheumatol/lycdca
31. Sambataro G, Vancheri A, Torrisi SE, Colaci M, Pavone M, Libra A, et al. The morphological domain does not affect the rate of progression to defined autoimmune diseases in patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *Chest*. 2020;157(1):238-242. doi: 10.1016/j.chest.2019.08.2175
32. Biciusca V, Rosu A, Stan SI, Cioboata R, Biciusca T, Balteanu MA, et al. A practical multidisciplinary approach to identifying interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: A clinician's narrative review. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(23):2674. doi: 10.3390/diagnostics14232674
33. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciucchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: A case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4:557-565. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30033-9
34. Glenn LM, Troy LK, Corte TJ. Diagnosing interstitial lung disease by multidisciplinary discussion: A review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1017501. doi: 10.3389/fmed.2022.1017501
35. Levi Y, Israeli-Shani L, Kuchuk M, Epstein Shochet G, Koslow M, Shitrit D. Rheumatological assessment is important for interstitial lung disease diagnosis. *J Rheumatol*. 2018;45:1509-1514. doi: 10.3899/jrheum.171314
36. Guler SA, Scheschkowski T, Renner A, Kämpf L, Gasser M, Britta Maurer B. Interdisciplinary diagnosis and management of patients with interstitial lung disease and connective tissue disease. *Chest*. 2024;166(2):352-361. doi: 10.1016/j.chest.2024.02.045
37. Burbelo PD, Iadarola MJ, Keller JM, Warner BM. Autoantibodies targeting intracellular and extracellular proteins in autoimmunity. *Front Immunol*. 2021;12:548469. doi: 10.3389/fimmu.2021.548469
38. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leypoldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM, et al. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. *Front Immunol*. 2017;8:603. doi: 10.3389/fimmu.2017.00603
39. Lastwika KJ, Lampe PD. Breaking tolerance: Autoantibodies can target protein posttranslational modifications. *Curr Opin Biotechnol*. 2024;85:103056. doi: 10.1016/j.copbio.2023.103056
40. Kuwana M, Gil-Vila A, Selva-O'Callaghan A. Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211032457. doi: 10.1177/1759720X211032457
41. Allameen NA, Ramos-Lisbona AI, Wedderburn LR, Lundberg IE, Isenberg DA. An update on autoantibodies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Rheumatol*. 2025;21(1):46-62. doi: 10.1038/s41584-024-01188-4
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. Li Y, Gao X, Li Y, Jia X, Zhang X, Xu Y, et al. Predictors and mortality of rapidly progressive interstitial lung disease in patients with idiopathic inflammatory myopathy: A series of 474 patients. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:363. doi: 10.3389/fmed.2020.00363
44. Damoiseaux J, von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I, Carballo OG, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PL, et al. International consensus on ANA patterns (ICAP): The bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Auto Immun Highlights*. 2016;7(1):1. doi: 10.1007/s13317-016-0075-0
45. Yao J, Wang J, Guo L, Su P, Li J, Li B. Determinants for worsening in systemic autoimmune rheumatic disease-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1465753. doi: 10.3389/fmed.2024.1465753
46. Vuillard C, Pineton de Chambrun M, de Prost N, Guérin C, Schmidt M, Dargent A, et al. Clinical features and outcome of patients with acute respiratory failure revealing anti-synthetase or anti-MDA-5 dermato-pulmonary syndrome: A French multicenter retrospective study. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):87. doi: 10.1186/s13613-018-0433-3
47. 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
48. d'Alessandro M, Cameli P, Cotton CV, Lamb JA, Bergantini L, Gangi S, et al. Panel of serum biomarkers for differential diagnosis of idiopathic interstitial lung disease and interstitial lung disease-secondary to systemic autoimmune rheumatic disease. *PLoS One*. 2024;19(10):e0311357. doi: 10.1371/journal.pone.0311357
49. Hannah J, Rodziewicz M, Mehta P, Heenan KM, Ball E, Barratt S, et al. The diagnosis and management of systemic autoimmune rheumatic disease-related interstitial lung disease: British Society for Rheumatology guideline scope. *Rheumatol Adv Pract*. 2024;8(2):rkae056. doi: 10.1093/rap/rkae056
50. Weng C, Zhou Y, Zhang L, Wang G, Ding Z, Xue L, et al. Efficacy and safety of pharmacological treatments for autoimmune disease-associated interstitial lung disease: A systematic review and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;68:152500. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152500
51. Higuero Sevilla JP, Memon A, Hinchcliff M. Learnings from clinical trials in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):118. doi: 10.1186/s13075-023-03090-y
52. Finnerty JP, Ponnuswamy A, Dutta P, Abdelaziz A, Kamil H. Efficacy of antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, in treatment of progressive pulmonary fibrosis in both idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and non-IPF: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):411. doi: 10.1186/s12890-021-01783-1
53. Koduri G, Solomon JJ. Identification, monitoring, and management of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(12):2067-2077. doi: 10.1002/art.42640
54. Akiyama M, Alshehri W, Kaneko Y. Does a window of opportunity for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease exist? *Autoimmun Rev*. 2024;23(2):103501. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103501
55. Yuan H, Cui S, Yang L, Cui J, Wang X, Ding M, et al. Efficacy of non-conventional synthetic DMARDs for patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2023;9(4):e003487. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003487
56. Sullivan DI, Ascherman DP. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD): Update on prevalence, risk factors, pathogenesis, and therapy. *Curr Rheumatol Rep*. 2024;26(12):431-449. doi: 10.1007/s11926-024-01155-8
57. Teel A, Lu J, Park J, Singh N, Basharat P. The role of myositis-specific autoantibodies and the management of interstitial lung disease in idiopathic inflammatory myopathies: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;57:152088. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152088
58. Bautista-Sanchez R, Khanna D. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: How to manage in 2024? *Rheumatol Immunol Res*. 2024;5(3):157-165. doi: 10.2478/rir-2024-0022
59. Rahaghi FF, Hsu VM, Kaner RJ, Mayes MD, Rosas IO, Saggar R, et al. Expert consensus on the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respir Res*. 2023;24(1):6. doi: 10.1186/s12931-022-02292-3
60. Lescoat A, Bertoldo E, Čolić J, Santiago T, Suliman YA, Emmel J, et al. Results from the international collaborative systematic literature review informing the 2023 EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(1):77-92. doi: 10.1136/ard-2024-226429

61. Raghu G, Montesi SB, Silver RM, Hossain T, Macrea M, Herman D, et al. Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Evidence-based recommendations. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209(2):137-152. doi: 10.1164/rccm.202306-1113ST
62. Pope JE, Denton CP, Johnson SR, Fernandez-Codina A, Hudson M, Nevskaya T. State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(4):212-226. doi: 10.1038/s41584-023-00909-5
63. Yamakawa H, Toyoda Y, Baba T, Kishaba T, Fukuda T, Takemura T, et al. Anti-inflammatory and/or anti-fibrotic treatment of MPO-ANCA-positive interstitial lung disease: A short review. *J Clin Med.* 2022;11(13):3835. doi: 10.3390/jcm11133835
64. Ahmed S, Handa R. Management of connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Curr Pulmonol Rep.* 2022;11(3):86-98. doi: 10.1007/s13665-022-00290-w
65. Ghazipura M, Mammen MJ, Herman DD, Hon SM, Bissell BD, Macrea M, et al. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(6):1040-1049. doi: 10.1513/AnnalsATS.202103-343OC
66. 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
67. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST
68. Tzilas V, Tzouvelekis A, Ryu JH, Bouros D. 2022 update on clinical practice guidelines for idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2022;10(8):729-731. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00223-5
69. Lombardi F, Stewart I, Fabbri L, Adams W, Kawano-Dourado L, Ryerson CJ, et al.; REMAP-ILD Consortium. Mycophenolate and azathioprine efficacy in interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res.* 2024;11(1):e002163. doi: 10.1136/bmjresp-2023-002163
70. Mankikian J, Caille A, Reynaud-Gaubert M, Agier MS, Bermudez J, Bonniaud P, et al.; EVER-ILD investigators and the Orpha-Lung network. Rituximab and mycophenolate mofetil combination in patients with interstitial lung disease (EVER-ILD): A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J.* 2023;61(6):2202071. doi: 10.1183/13993003.02071-2022
71. Mansy L, Caille A, Reynaud-Gaubert M, Bermudez J, Bonniaud P, Borie R, et al.; EVER-ILD investigators and the Orpha-Lung network. Rituximab and mycophenolate mofetil in interstitial lung disease (EVER-ILD): 1-year follow-up results of a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2024;64(3):2401368. doi: 10.1183/13993003.01368-2024
72. 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
73. Fernández-Díaz C, Atienza-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
74. Atienza-Mateo B, Fernández-Díaz C, Vicente-Rabaneda EF, Melero-González RB, Ortiz-Sanjuán F, Casafont-Solé I, et al.; Spanish Collaborative Group of Abatacept in Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis. Abatacept in usual and in non-specific interstitial pneumonia associated with rheumatoid arthritis. *Eur J Intern Med.* 2024;119:118-124. doi: 10.1016/j.ejim.2023.08.025
75. López-Maraver M, Serrano-Combarro A, Atienza-Mateo B, Del Val N, Casafont-Solé I, Melero-Gonzalez RB, et al.; Spanish Collaborative Group of Abatacept in Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis. Subcutaneous vs intravenous abatacept in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. National multicentre study of 397 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2024;68:152517. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152517
76. 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
77. Tsujii A, Isoda K, Yoshimura M, Nakabayashi A, Kim DS, Tamada T, et al. Janus kinase inhibitors vs. abatacept about safety and efficacy for patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A retrospective nested case-control study. *BMC Rheumatol.* 2024;8(1):4. doi: 10.1186/s41927-024-00374-x
78. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Radiological evaluation of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept or JAK inhibitors for 1 year. *Respir Investig.* 2023;61(3):359-363. doi: 10.1016/j.resinv.2023.02.007
79. Shoda T, Kotani T, Koyama M, Yoshikawa A, Wada Y, Makino H, et al. The therapeutic efficacy of abatacept for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Insights from a 12-month trial using semi-quantitative chest high-resolution computed tomography imaging. *J Clin Med.* 2024;13(19):5871. doi: 10.3390/jcm13195871
80. 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. *Biomedicines.* 2022;10(7):1480. doi: 10.3390/biomedicines10071480
81. Narváez J, Aguilar-Coll M, Roig-Kim M, Maymó-Paituvi P, Palacios-Olid J, Nolla JM, et al. Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2024;23(10):103636. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103636
82. Paik JJ, Lubin G, Gromatzky A, Mudd PN Jr, Ponda MP, Christopher-Stine L. Use of Janus kinase inhibitors in dermatomyositis: A systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(2):348-358. doi: 10.55563/clinexprheumatol/hxin6o
83. Shan X, Wu S, Chen X, Ge Y. Janus kinase inhibition (JAKi) therapy in refractory anti-synthetase syndrome: A retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2024;68:152474. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152474
84. Yasui M, Iwamoto T, Furuta S. New therapies in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2024;36(1):61-68. doi: 10.1097/BOR.0000000000000979
85. Fiorentini E, Bonomi F, Peretti S, Orlandi M, Lepri G, Matucci Cerinic M, et al. Potential role of JAK inhibitors in the treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A narrative review from pathogenesis to real-life data. *Life (Basel).* 2022;12(12):2101. doi: 10.3390/life12122101
86. Herman D, Ghazipura M, Barnes H, Macrea M, Knight SL, Silver RM, et al. Nintedanib therapy alone and combined with mycophenolate in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Systematic reviews and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2024;21(3):474-485. doi: 10.1513/AnnalsATS.202301-081OC
87. Nieto MA, Sanchez-Pernaute O, Vadillo C, Rodriguez-Nieto MJ, Romero-Bueno F, López-Muñiz B, et al.; NEREA Group. Functional respiratory impairment and related factors in patients with interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF): Multicenter study from NEREA registry. *Respir Res.* 2023 18;24(1):19. doi: 10.1186/s12931-023-02317-5

88. Chen T, Li QH, Zhang Y, Yin CS, Weng D, Zhou Y, et al. The role of pirfenidone in the treatment of interstitial pneumonia with autoimmune features. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(3):560-567. doi: 10.55563/clinexprheumatol/off5n7
89. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet*. 2023;402(10416):2034-2044. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01126-1
90. Насонов ЕЛ, Румянцев АГ, Самсонов МЮ. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний – от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):262-279. [Nasonov EL, Rumyantsev AG, Samsonov MYu. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases – from monoclonal antibodies to CAR T cells: 20 years later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):262-279 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-262-279
91. Müller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Völkl S, et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease – A case series with follow-up. *N Engl J Med*. 2024;390(8):687-700. doi: 10.1056/NEJMoa2308917
92. Bergmann C, Müller F, Distler JHW, Györfi AH, Völkl S, Aigner M, et al. Treatment of a patient with severe systemic sclerosis (SSc) using CD19-targeted CAR T cells. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(8):1117-1120. doi: 10.1136/ard-2023-223952
93. Merkt W, Freitag M, Claus M, Kolb P, Falcone V, Röhrich M, et al. Third-generation CD19 CAR-T cell-containing combination therapy in Scl70+ systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(4):543-546. doi: 10.1136/ard-2023-225174
94. Müller F, Boeltz S, Knitza J, Aigner M, Völkl S, Kharboutli S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory antisynthetase syndrome. *Lancet*. 2023;401(10379):815-818. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00023-5
95. Pecher AC, Hensen L, Klein R, Schairer R, Lutz K, Atar D, et al. CD19-Targeting CAR T cells for myositis and interstitial lung disease associated with antisynthetase syndrome. *JAMA*. 2023;329(24):2154-2162. doi: 10.1001/jama.2023.8753
96. Taubmann J, Knitza J, Müller F, Völkl S, Aigner M, Kleyer A, et al. Rescue therapy of antisynthetase syndrome with CD19-targeted CAR-T cells after failure of several B-cell depleting antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(1):e12-e14. doi: 10.1093/rheumatology/kead330

Насонов Е.Л. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1598-8360*
Ананьева Л.П. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3248-6426*
Белевский А.С. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6050-724X*