

Особливості терапії інтерстиціального захворювання легень у пацієнтів із ревматоїдним артритом: від загальновідомих препаратів до пошуків нових підходів до терапії (Огляд літератури)

А. П. Стахова¹, О. М. Кармазіна¹, Я. О. Кармазін²

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

²Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Мета дослідження: аналіз ефективності та безпечності немедикаментозної та медикаментозної терапії інтерстиціального захворювання легень (ІЗЛ) у пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) та перспективи застосування нових препаратів.

Матеріали та методи. З метою досягнення поставленого завдання здійснено поглиблений аналіз наукових статей за тематикою лікування пацієнтів із РА-ІЗЛ в журналах, що індексуються в базах даних Web of Science, Google Scholar, SCOPUS, MEDLINE, UpToDate, ResearchGate.

Пошук у науково-метричних базах був проведений за ключовими словами: “Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease”, “Pathogenesis”, “Treatment”, “DMARD”, “Biologic agents”, “Anti-fibrotics”, “Methotrexate”, “Glucocorticoids”, “Azathioprine”, “Mycophenolate Mofetil”, “Leflunomide”, “Sulfasalazine”, “Cyclophosphamide”, “Anti-TNF agents”, “Rituximab”, “Abatacept”, “Tacrolimus”, “Janus kinase inhibitors”, “Pirfenidone”, “Phosphodiesterase 4 inhibitors”.

Результати. РА – це хронічне системне запальне захворювання, що типово характеризується симетричним ерозивним поліартритом і різноманітними позасуглобовими проявами, включно з ІЗЛ. Лікування ІЗЛ сьогодні є викликом у зв'язку з високим інфекційним ризиком і можливою легеневою ятрогенною токсичністю деяких препаратів, а також відсутністю проведених рандомізованих клінічних досліджень. Поширеність РА в європейській популяції становить 0,5–1%, серед яких сукупна частота РА-ІЗЛ сягає 18,7%. Десятирічна смертність від РА-ІЗЛ може становити 60,1%, що спонукає дослідників шукати нові підходи до лікування цієї патології, аналізуючи традиційні протизапальні препарати та нові засоби з антифібротичним ефектом. У цьому огляді літератури висвітлено поточний рівень знань щодо генетичних детермінантів розвитку та патогенезу РА-ІЗЛ, а також можливі патогенетично обґрунтовані шляхи його лікування. Систематичних рандомізованих досліджень щодо лікування зазначеної патології все ще не було проведено, попри наявність досить суперечливих даних щодо впливу препаратів першої лінії терапії РА на перебіг РА-ІЗЛ. У цій оглядовій статті визначено немедикаментозні шляхи терапії, а також проаналізовано ефективність та безпечність різних фармакологічних препаратів для лікування РА, включно з глюкокортикоїдами (ГК), синтетичними хворобомодифікуючими протиревматичними (DMARD) та біологічними препаратами, а також деякими новими засобами з антифібротичною дією.

Висновки. Менеджмент РА-ІЗЛ є складним і комплексним процесом, що включає немедикаментозну та медикаментозну стратегії лікування. У цій оглядовій статті наведено сучасні дані щодо ведення хворих із РА-ІЗЛ та підходів до фармакологічної терапії. До немедикаментозного лікування належать дихальна реабілітація, психосоціальна підтримка, а також вакцинація проти пневмокока та грипу. Ефективними та безпечними при лікуванні РА-ІЗЛ можуть бути ГК, мікофенолату мофетил, абатацепт та інгібітори янус-кінази, а лефлуномід, сульфасалазин і циклофосфамід є протипоказаними при лікуванні хворих із РА-ІЗЛ. Перспективними, проте недостатньо дослідженими є ритуксимаб, пірфенідон та інгібітори фосфодіестерази-4.

Ключові слова: антифібротичні препарати, глюкокортикоїди, DMARD, імунобіологічні препарати, інтерстиціальне захворювання легень, ревматоїдний артрит.

Peculiarities of therapy of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: from well-known drugs to the search for new approaches to therapy (Literature review)

A. P. Stakhova, O. M. Karmazina, Ya. O. Karmazin

The objective: to analyze the effectiveness and safety of non-drug and drug therapy of interstitial lung disease (ILD) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and the prospects for the use of new drugs.

Materials and methods. In order to achieve the task, an in-depth analysis of scientific articles on the treatment of patients with RA-ILD in journals which are indexed in the Web of Science, Google Scholar, SCOPUS, MEDLINE, UpToDate, ResearchGate databases was carried out.

The search in scientometric databases was conducted using the following keywords: “Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease”, “Pathogenesis”, “Treatment”, “DMARD”, “Biologic agents”, “Anti-fibrotics”, “Methotrexate”, “Glucocorticoids”, “Azathioprine”, “Mycophenolate Mofetil”, “Leflunomide”, “Sulfasalazine”, “Cyclophosphamide”, “Anti-TNF agents”, “Rituximab”, “Abatacept”, “Tacrolimus”, “Janus kinase inhibitors”, “Pirfenidone”, “Phosphodiesterase 4 inhibitors”.

Results. RA is a chronic systemic inflammatory disease typically characterized by symmetrical erosive polyarthritis and a variety of extra-articular manifestations, including ILD. The treatment of ILD is currently challenging due to the high infectious risk and possible pulmonary iatrogenic toxicity of some drugs, as well as the lack of randomized clinical trials. The prevalence of RA in the European population is 0.5–1%, with the cumulative incidence of RA-ILD estimated at 18.7%. The 10-year mortality rate for RA-ILD can be as high as 60.1%, prompting researchers to determine the new approaches to the treatment of this pathology, analyzing traditional anti-inflammatory drugs and new agents with antifibrotic effects. This review of the literature highlights the current state of knowledge regarding the genetic determinants of the development and pathogenesis of RA-ILD, as well as possible pathogenetically based approaches to its treatment. Systematic randomized trials on the treatment of this pathology have not yet been conducted, despite the rather contradictory data on the impact of first-line RA therapy drugs on the course of RA-ILD. This review article identifies non-drug treatment options and analyzes the efficacy and safety of various pharmacological drugs for the treatment of RA, including glucocorticoids (GCs), synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biologics, as well as some new drugs with antifibrotic effects.

Conclusions. The management of RA-ILD is a complex and comprehensive process that includes non-drug and drug treatment strategies. This review article provides current information on the management of patients with RA-ILD and approaches to pharmacological therapy. Non-pharmacological treatments include respiratory rehabilitation, psychosocial support, and pneumococcal and influenza vaccination. GCs, mycophenolate mofetil, abatacept, and Janus kinase inhibitors may be effective and safe in the treatment of RA-ILD, while leflunomide, sulfasalazine, and cyclophosphamide are contraindicated in the treatment of patients with RA-ILD. Rituximab, pirfenidone, and phosphodiesterase 4 inhibitors are promising but understudied.

Keywords: antifibrotic drugs, glucocorticoids, DMARDs, immunobiological therapy, interstitial lung disease, rheumatoid arthritis.

Ревматоїдний артрит (РА) – аутоімунне захворювання, візитівкою якого є прогресуюче аутоімунно-запальне ураження всіх структур суглобів, що за відсутності базисної терапії або у разі неефективності призначеного лікування призводить до тяжких ерозивних суглобів, їх підвивихів, вивихів, анкілозів та втрати функціональної активності пацієнтів [1]. У світі частота РА коливається, причому більша його поширеність спостерігається в індустріально розвинених країнах [2]. На сьогодні в Європі та Північній Америці частота РА становить 0,5–1%, причому на тлі зниження тяжкості РА починає змінюватися серологічна картина цієї патології – знижується поширеність серопозитивного варіанта РА та збільшується серонегативного ($p < 0,001$) [2, 3].

РА може уражати будь-які структури органів дихання, починаючи від дихальних шляхів малого та великого калібру (крикоаритеноїдит, констриктивний або фолікулярний бронхіоліт і бронхоектатична хвороба), залучати в патологічний процес паренхіму легень у вигляді інтерстиціального захворювання легень (ІЗЛ) та ревматоїдних вузликів, поширюватися на плевру (плеврит та/або випіт) і закінчуватися ураженням судинної системи легень (васкуліт і легенева гіпертензія) [4]. Найчастішими ураженнями органів дихання є РА-ІЗЛ та плевральний випіт / плеврит [5]. Симптоми ураження легень зазвичай виникають після суглобових маніфестацій протягом перших 5–17 років при активному перебігу РА, але у 10–20% випадків легеневі ураження можуть з'являтися ще до появи перших артикулярних симптомів [6, 7]. Можливість вчасно запідозрити та діагностувати ураження легень при РА, особливо РА-ІЗЛ, дозволить запобігти тяжким наслідкам, адже вони пов'язані з високими рівнями захворюваності та смертності пацієнтів. Ураження дихальної системи у структурі смертності пацієнтів із РА становить 30–40% [8]. РА-ІЗЛ є найпоширенішим легеневим проявом РА та після проведення комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТвр) може виявлятися у 18,7% пацієнтів з РА [9, 10]. Попри те що клінічно значущим РА-ІЗЛ є лише у 10% випадків, смертність від нього протягом 1 року становить 13,9%, 5 років – 39,0% і 10 років – 60,1% [9]. До факторів ризику РА-ІЗЛ належать чоловіча стать, старший вік,

куріння в анамнезі, супутні захворювання дихальної системи, довша тривалість РА, старший вік дебюту РА, серопозитивний варіант РА як за ревматоїдним фактором (РФ), так і за антитілами до циклічного цитрулінового пептиду (anti-CCP), помірна та висока клініко-лабораторна активність (високе значення швидкості осідання еритроцитів та значення індексу активності РА DAS28 $\geq 3,2$ бала) і використання глюкокортикоїдів (ГК) чи лефлуноміду (LEF), а захисним фактором є використання біологічних препаратів [10].

Розвиток РА залежить від генетичної схильності та наявності факторів, які запускають каскад аутоімунної реакції. Знання про фактори ризику та особливості їх впливу дозволять дослідити весь потенційний патогенетичний шлях розвитку цієї патології та визначити точки, на які можна вплинути найбільш ефективно. Вплив генетичних факторів на ризик розвитку РА дуже виражений, і провідна роль у цьому процесі належить головному комплексу гістосумісності (МНС) класу II, що міститься на хромосомі 6 і становить 30–50% [11, 12]. Апель лейкоцитарного антигену людини (HLA) *DRB1* є найбільш значущим генетичним фактором ризику, що було підтверджено у пацієнтів із серопозитивним варіантом РА як за РФ, так і за anti-CCP [13]. *HLA-DRB1* бере участь у відборі Т-клітинного репертуару, презентації антигену та зміні спорідненості пептиду під час презентації антигену на основі молекули МНС [13, 14].

Питання генетичних детермінант розвитку РА-ІЗЛ залишається відкритим. Було проведено дослідження, де виявили певну генетичну спорідненість між пацієнтами з високою схильністю до розвитку легеневого фіброзу: визначалася певна схожість між РА-ІЗЛ як із сімейним ідіопатичним легеневим фіброзом (ІЛФ), так і з іншими фіброзними ІЗЛ [15, 16]. Р. А. Juge et al. провели дослідження з використанням повного секвенування екзома та встановили, що пацієнти з РА-ІЗЛ мають надлишок мутацій у генах, які раніше були пов'язані із сімейним ІЛФ, включно з *TERT*, *RTEL1*, *PARN* і *SFTPC* [17]. Наразі чітко визначити генетичний зв'язок між РА та легеневим фіброзом не можна, проте більшість визначених асоціацій включає локуси гена МНС на хромосомі 6, яка виконує основну функцію презентації антигену Т-клітинам на початку адаптивної імунної відповіді:

*HLA-B54, HLA-DQ1B*0601, HLA-B40*, і сайт, що кодує інгібітор протеази α -1, пов'язані з підвищеним ризиком ІЗЛ у пацієнтів із РА [18]. Можливість вплинути на розвиток та перебіг РА на цьому етапі може стати перспективним напрямком майбутніх досліджень.

Т- і В-лімфоцити, а також моноцити відіграють ключову роль у патогенезі РА через їх інфільтрацію синовіальної оболонки уражених суглобів [19, 20]. У патогенезі РА-ІЗЛ провідна роль належить аберантним реакціям тканин альвеолярної стінки та паренхіми легень [4]. Дисбаланс Т-клітин *Th1/Th2* значно впливає на фіброз легень: *Th1* і *Th22* пригнічують процес фіброзу, тоді як *Th2*, *Th9*, *Th17* і регуляторні Т-клітини пришвидшують його [21]. Першим кроком у патогенезі РА-ІЗЛ є руйнування дихальних шляхів і альвеолярних епітеліальних клітин, постійне пошкодження яких викликає активацію імунних клітин, включно з нейтрофілами, дендритними клітинами та макрофагами, що призводить до надмірного накопичення компонентів позаклітинного матриксу в легеневій тканині [22]. Активація фібробластів із перетворенням їх на міофібробласти та вихід зі стану спокою є ключовим кроком у розвитку фіброзу [23]. Передача сигналу трансформуючого фактора росту (TGF)- β є основним механізмом фіброзу, а порушення регуляції сигналізації TGF- β 1 і TGF- β 2 пов'язане з розвитком фіброзних захворювань [24, 25]. У легневих фібробластах миші перетворювачі сигналу та активатори транскрипції (STAT3) сприяли фіброзу легень шляхом стимуляції інтерлейкінів (IL)-6- та TGF- β 1-опосередкованої диференціації міофібробластів [26]. Кілька груп дослідників висунули гіпотезу про можливу роль В-клітин у патогенезі РА-ІЗЛ. S. R. Atkins et al., дослідивши зразки біоптатів легеневої тканини 18 пацієнтів зі звичайною інтерстиціальною пневмонією (ЗІП) та неспецифічною інтерстиціальною пневмонією (НІП), виявили значну фолікулярну В-клітинну гіперплазію у таких пацієнтів. Насамперед у них визначалися перибронхіальні В-клітинні лімфоїдні агрегати, проте плазматичні клітини також були наявні у значній кількості, але характеризувалися більш дифузною інфільтрацією тканин [27]. У пацієнтів із РА-ІЗЛ відбуваються активація ядерного фактора каппа В (NF- κ B), фактора некрозу пухлини- α (TNF α) та інтерлейкіну-8 (IL-8), що секретуються моноклеарними клітинами периферичної крові [28]. У сироватці крові та легневих тканинах моделі щура із РА-ІЗЛ відзначаються значно підвищені рівні TNF- α , IL-6 та IL-1 β та знижені рівні IL-10 [29]. У пацієнтів із РА значно підвищені сироваткові рівні IL-11, що пов'язано з розвитком ІЗЛ та високою активністю (сироваткові рівні IL-11 позитивно корелюють з індексом активності DAS28) [30]. Шлях янус-кінази (JAK)/STAT активується кількома профібротичними та прозапальними цитокінами, включаючи IL-6, IL-11 та IL-13, які беруть участь у патогенезі ІЗЛ [31]. У пацієнтів із РА-ІЗЛ існує великий спектр патогенетичних ланок, на які можна вплинути при призначенні того чи іншого лікарського засобу.

У пацієнтів із РА-ІЗЛ можна виявити РА-асоційовані антитіла, передусім anti-CCP, як у системі кровообігу, так і в легенях навіть за відсутності суглобових симпто-

мів [22]. Процес цитрулінізації відбувається не лише в синовіальній тканині хворих з РА, а також і в залученій позасуглобовій тканині. К. D. Samara et al. виявили, що шлях цитрулінізації активується у клітинах бронхоальвеолярного лаважу пацієнтів із РА-ІЗЛ, тому що рівні експресії мРНК і білка PAD4, який каталізує цитрулінізацію, підвищені при РА-ІЗЛ, а рівні цитрулінових білків позитивно корелювалися з рівнями PAD4 і anti-CCP при РА-ІЗЛ порівняно з контрольною групою [32].

Для встановлення діагнозу РА-ІЗЛ проведення рентгенографії легень є недостатнім, тому лише на КТвр можна виявити типові патерни, характерні для різних моделей РА-ІЗЛ. E. Bendstrup et al., провівши аналіз 12 досліджень, які включали пацієнтів із РА-ІЗЛ і яким виконували КТвр, виявили чотири основні моделі РА-ІЗЛ: ЗІП, яка власне є пневмонітом (37%), НІП (30%), облітераційний бронхіоліт (17%) та організаційну пневмонію (ОП) (8%) [33]. Патерни на КТвр при РА-ІЗЛ є досить типовими. ЗІП характеризується субплевральними, переважно базальними ретикулярними аномаліями зі стільниковим типом і тракційними бронхоектазами з відносною відсутністю матового помутніння та затримки повітря на видиху [34]. НІП відрізняється переважною базиларністю, матовими помутніннями та відсутністю стільникового малюнка [35]. Більш рідкісні патерни включають інші моделі інтерстиціальної пневмонії, включно з ОП, дифузним альвеолярним пошкодженням, лімфоцитарною інтерстиціальною пневмонією і змінами, подібними до десквамативної інтерстиціальної пневмонії, а поєднання легеневого фіброзу та емфіземи легень також може бути наявним на КТвр у пацієнтів із РА-ІЗЛ [4]. Визначення прогресування ІЗЛ, як фіброзного, так і асоційованого із системними захворюваннями сполучної тканини, ґрунтується на оцінюванні функціональних дихальних тестів (ФДТ), а саме визначенні абсолютного чи відносного зниження форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) на ≥ 5 –10% і дифузійної здатності легень до оксиду вуглецю (DLCO) ≥ 10 –15% [36–38].

Мета дослідження: аналіз ефективності та безпеки як немедикаментозної, так і медикаментозної стратегії лікування РА-ІЗЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою досягнення поставленого завдання здійснено поглиблений аналіз наукових статей за цією тематикою в журналах, що індексуються в базах даних SCOPUS, Web of Science, MEDLINE, Google Scholar, UpToDate, ResearchGate. Пошук було проведено за ключовими словами: “Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease”, “Pathogenesis”, “Treatment”, “DMARD”, “Biologic agents”, “Anti-fibrotics”, “Methotrexate”, “Glucocorticoids”, “Azathioprine”, “Mycophenolate Mofetil”, “Leflunomide”, “Sulfasalazine”, “Cyclophosphamide”, “Anti-TNF agents”, “Rituximab”, “Abatacept”, “Tacrolimus”, “Janus kinase inhibitors”, “Pirfenidone”, “Phosphodiesterase 4 inhibitors”.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Менеджмент РА за останні 50 років покращився завдяки визнанню переваг ранньої діагностики та терапії хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами

(DMARD). Метою лікування є досягнення ремісії або стану низької активності захворювання впродовж 6 міс. лікування. Метотрексат (MTX) є препаратом першої лінії лікування хворих на РА, його слід призначати в оптимальній дозі до 25 мг на тиждень і в комбінації з ГК як міст-терапії. Від 40 до 50% пацієнтів із РА досягають ремісії або принаймні низької активності захворювання за допомогою цього режиму приймання [39]. Якщо таке лікування не приносить результатів, послідовне застосування таргетних препаратів, зокрема біологічних препаратів (наприклад, інгібітори TNF- α або JAK) у поєднанні з MTX, дає змогу досягти мети лікування у 75% пацієнтів [39]. Проте питання дії базисних препаратів на РА-ІЗЛ залишається складним і подеколи контроверсійним, хоча ефективність їх при артритах вже не підлягає сумніву.

На сьогодні немає рекомендацій чи проведених рандомізованих контрольованих досліджень щодо принципів терапії пацієнтів із РА-ІЗЛ. Проте спроби систематизувати підхід щодо менеджменту РА-ІЗЛ вже були проведені. За наявності клінічних або рентгенологічних ознак РА-ІЗЛ важливо не лише рано розпочати лікування, а й виконати базове оцінювання тяжкості хвороби та ретельно провести моніторинг стану пацієнтів, щоб вчасно ідентифікувати тих, у кого відмічається прогресування РА-ІЗЛ. Тяжкість та швидкість прогресування у пацієнтів РА-ІЗЛ мають бути враховані для визначення необхідності початку, зміни або доповнення терапії для ефективного ведення таких легеневих проявів РА. Значущим є клінічне оцінювання тяжкості захворювання шляхом суб'єктивного визначення погіршення симптомів, зниження показників ФДТ або негативної динаміки на КТвр. Слід також враховувати індивідуальні фактори пацієнта, такі як вік, наявність супутніх захворювань та їх терапію, ЗІП або інші патерни, відмінні від ЗІП, а також побажання чи комплаєнтність пацієнта [4]. Лікування складається з підтримувальних заходів та використання протизапальних препаратів, що відіграє важливу роль у патогенезі захворювання. Проведені додаткові дослідження з вивченням використання імуномодуляторів та/або антифіброзних препаратів дозволяють використати нові терапевтичні можливості для різних стадій РА-ІЗЛ [40].

Немедикаментозна терапія РА-ІЗЛ розглядається у випадку легкого перебігу, у пацієнтів із супутніми захворюваннями та у хворих похилого віку з протипоказаннями до фармакологічної терапії [4]. Вкрай важливо розпочати з консультування пацієнтів щодо припинення куріння через його значну роль у патогенезі РА-ІЗЛ та негативний вплив на перебіг патології [4]. Ще одним способом немедикаментозного підходу може бути киснева підтримка пацієнтів із тяжким перебігом захворювання [41]. М. R. Schaeffer et al. у своєму дослідженні визначили, що киснева терапія зменшить задишку. Інша група вчених на чолі з Е. С. Bell доповнили, що додаткова киснева підтримка здатна підвищити рівень енергії, покращити фізичну спроможність і посилити фізичну активність пацієнтів [42]. На жаль, ще немає проведених досліджень з охопленням значної кількості хворих на РА-ІЗЛ, що допомогло б чітко зрозуміти механізм впливу додаткового призначення кисню на стан хворих із РА-ІЗЛ.

Дихальна реабілітація може мати деякі переваги щодо покращення легеневих симптомів у когорті пацієнтів з ІЛФ, тому можна припустити, що вона також буде доцільною у пацієнтів із РА-ІЗЛ. Проте слід враховувати наявні функціональні обмеження пацієнтів із РА, які знижують або навіть унеможливають їх здатність виконувати деякі вправи [7]. Саме тому адаптація протоколу дихальної реабілітації під потреби пацієнтів із РА-ІЗЛ може бути важливим внеском щодо покращення якості життя цих пацієнтів. Психосоціальна підтримка, вакцинація проти пневмокока та грипу є ще одними значущими заходами, які варто рекомендувати пацієнтам із РА-ІЗЛ [43].

На основі проведених клінічних досліджень варто відзначити роль ГК, DMARD, біологічних препаратів, а також можливість використання інших, не типових при лікуванні РА фармакологічних засобів. Особливо потрібно врахувати потенційну небезпеку призначення таких лікарських засобів.

До препаратів першої лінії в лікуванні пацієнтів із РА-ІЗЛ варто віднести ГК, що можна поєднувати з різними DMARD. Ініціальна доза за преднізолоном має становити 0,5 мг/кг/добу протягом 1–3 міс. з наступним зниженням дози залежно від динаміки відповіді пацієнта на цю терапію [44]. У ретроспективному дослідженні J. W. Song et al., що було проведено за участю 84 пацієнтів із РА-ЗІП протягом 33 міс., визначили, що у 50% пацієнтів зафіксовано покращення клінічних симптомів як при лікуванні лише ГК, так і в комбінації із DMARD [45]. Слід відзначити, що в цьому дослідженні прогноз при РА-ЗІП був значно кращим, ніж при ІЛФ, і залежав від віку, статі, статусу куріння та вихідної функції легень (медіана виживаності 53 проти 41 міс. відповідно, $p = 0,015$) [45].

У літературі наведено докази того, що виживаність хворих на ІЗЛ підвищується в разі застосування азатиоприну (AZA). AZA є антагоністом метаболізму пуринів, що призводить до пригнічення синтезу дезоксирибонуклеїнової кислоти, рибонуклеїнової кислоти, а також білка. Raghu G. з колегами провів проспективне, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження за участю 27 пацієнтів із вперше встановленим діагнозом ІЛФ. 14 пацієнтів отримували AZA і преднізолон, а 13 – лише преднізолон. Дослідження виявило підвищення рівня виживаності в когорті пацієнтів, які отримували саме комбіноване лікування ГК та AZA [46]. Однак інше дослідження PANTHER-IPF, в якому вивчали відповідь на терапію ацетилцистеїном, AZA і преднізолоном у хворих на ІЛФ показало, що смертність підвищується у пацієнтів, які отримували AZA і преднізолон. Це дослідження було достроково припинено через високу смертність у групі пацієнтів, які отримували AZA і преднізолон [47]. Тому у зв'язку із суперечливими даними, питання можливості призначення AZA хворим на РА-ІЗЛ потребує проведення додаткових досліджень.

Мікофенолату мофетил (MMF) є ще одним потенційним імуносупресивним препаратом, який можна призначати пацієнтам із РА-ІЗЛ, що і було підтверджено у кількох ретроспективних дослідженнях. MMF інгібує інозинмонофосфатдегідрогеназу, таким

чином перешкоджаючи біосинтезу пуринів із самого початку. MMF також зменшує проліферацію В- і Т-лімфоцитів, призводячи до зменшення запалення [48]. A. Fischer et al. у 2013 р. провели дослідження за участю 125 пацієнтів із різними патологіями сполучної тканини, в яких розвинулося ІЗЛ та які отримували терапію MMF. Проаналізувавши дані 18 пацієнтів із РА-ІЗЛ, було визначено, що пацієнти, які отримували MMF протягом 897 днів, у середньому мали кращу ФЖЄЛ на тлі терапії, і лише < 10% пацієнтів припинили участь у дослідженні через побічні ефекти препарату [49]. У дослідженні T. Karampitsakos et al. за участю 55 пацієнтів з ІЗЛ використання MMF покращило стабілізацію захворювання, зменшило потребу у ГК, а також запобігло подальшому зниженню ФЖЄЛ [50].

Протягом тривалого періоду існувала думка, що в разі призначення як DMARD, так і анти-TNF агентів, слід враховувати можливий розвиток легеневої токсичності, особливо у пацієнтів із РА-ІЗЛ [51]. Передусім це стосувалося MTX і анти-TNF агентів [51]. Небіологічні DMARD, зокрема MTX і LEF, демонстрували можливість спровокувати ІЗЛ, тому їх не рекомендувалося вважати основою терапії у пацієнтів з РА-ІЗЛ. У метааналізі, який провели R. Conway et al. у 2014 р. (та охопив 22 дослідження з 8584 учасниками), наведено докази того, що MTX пов'язаний із підвищеним ризиком пневмонії та інших респіраторних інфекцій [51]. B. Chikura et al. перед початком призначення MTX рекомендують провести ФДТ, оскільки у більшості пацієнтів легеневі ускладнення можуть розвинутися протягом перших місяців після ініціації терапії [52]. Однак наразі існує протилежна думка щодо безпеки приймання MTX. P. A. Juge з групою колег у 2021 р. опублікували результати проведеного дослідження типу «випадок – контроль» із метою вивчення впливу MTX у 410 пацієнтів із РА-ІЗЛ і 673 пацієнтів з РА без ІЗЛ. Вони дійшли висновку, що використання MTX не пов'язане з підвищеним ризиком розвитку РА-ІЗЛ у пацієнтів із РА і що ІЗЛ розвивалося у пацієнтів із РА, які отримували MTX, значно пізніше [53].

На сьогодні у літературі недостатньо даних щодо ефекту LEF у хворих із РА-ІЗЛ, проте доведеним є те, що при застосуванні LEF може розвинутися пневмоніт. Під час аналізу 32 випадків LEF-індукованих пневмонітів, які описано в літературі, визначається, що у більшості пацієнтів (82%) LEF-індукований пневмоніт розвивається протягом перших 20 тиж. після початку терапії LEF, а наявні ІЗЛ та MTX-індукований пневмоніт є факторами ризику смерті при LEF-індукованому пневмоніті [54]. R. Raj та K. Nugent під час аналізу 41 публікації з детальним описом 4 популяційних досліджень і описів клінічних випадків ще 42 пацієнтів підтвердили, що LEF може спричинити ІЗЛ: у більшості з цих пацієнтів ІЗЛ розвивалося протягом 3 міс. після початку приймання LEF із гострими симптомами протягом тижня або менше [55]. Двостороннє помутніння за типом матового скла та дифузне пошкодження альвеол є найпоширенішими радіологічними та гістопатологічними знахідками при LEF-індукованому пневмоніті відповідно [55]. Активоване вугілля та холестирамін значно скорочують період напіввиведення

препарату через його кишково-печінкову циркуляцію, і це слід враховувати у випадках гострої токсичності на тлі приймання LEF [56, 57].

Сульфасалазин (SSZ), сполука сульфапіридину та аміносаліцилової кислоти, є другим препаратом, який не варто призначати пацієнтам із РА-ІЗЛ. Легенева токсичність і дискразія крові є рідкісними побічними явищами SSZ, проте у літературі зростає кількість клінічних випадків, які описують ці процеси. S. D. Parry et al. проаналізували 50 клінічних випадків і зробили висновок, що приймання SSZ пов'язане з розвитком гіперчутливого пневмоніту, причому майже у половині пацієнтів розвиваються легеневі інфільтрати та еозинофілія [58]. Еозинофільна пневмонія з периферичною еозинофілією та інтерстиціальним запаленням із фіброзом або без нього часто визначалися [58]. Летальні випадки були нечастими, й у більшості пацієнтів спостерігався зворотний розвиток змін після відміни SSZ та призначення ГК (40%) [58]. Варто відзначити позитивний вплив SSZ у запобіганні пневмоцистної пневмонії, яка є опортуністичною інфекцією, що може розвиватися у пацієнтів із РА. T. Nunokawa et al. проаналізували епізоди розвитку пневмоцистної пневмонії у пацієнтів із РА (п'ять лікарень, 2003–2019 рр., 49 пацієнтів з РА / 50 випадків пневмоцистної пневмонії, 30 осіб приймали SSZ) і визначили, що у 49 випадків пневмоцистна пневмонія розвинулася протягом 170,3 людино-року в осіб без застосування SSZ, і лише один епізод пневмоцистної пневмонії розвинувся протягом 103,7 людино-року в осіб, які перебували на терапії SSZ [59].

Циклофосфамід (CYC), алкілувальна сполука – аналог азотистого іприту, має статистично значущу ефективність дії, подібну до SSZ, проте меншу, ніж MTX. Попри це, його токсичність є значущою причиною, що впливає на обмеження його використання у зв'язку із низьким співвідношенням користі та ризику порівняно з іншими DMARD [60]. H. Barnes et al. проаналізували 4 клінічні дослідження, які включали 495 учасників із різними системними захворюваннями сполучної тканини та ІЗЛ, та визначили, що разом із покращенням ФЖЄЛ після лікування CYC, DLCO на тлі терапії не змінювалась, але ризик побічних явищ (переважно гематурії, лейкопенії та нудоти) був високий, що призводило до вищого рівня відміни CYC [61]. У 2021 р. K. Nakamura et al. провели ретроспективне обсерваційне дослідження японської популяції, яке включало 6130 пацієнтів із загостренням РА-ІЗЛ (129 пацієнтів приймали CYC та 516 пацієнтів групи контролю), та встановили, що терапія CYC не тільки не має переваг щодо виживання пацієнтів із загостренням РА-ІЗЛ, а й пов'язана з більшою частотою переливання тромбоцитів [62]. Призначення CYC не варто розглядати як препарат вибору для терапії РА-ІЗЛ, проте в крайньому разі, врахувавши всі можливі переваги та недоліки, цей препарат можна буде використати як терапію порятунку.

Анти-TNF агенти мають як антифіброзні, так і профібротичні властивості, що робить їх використання суперечливим при лікуванні РА-ІЗЛ [63]. Є опубліковані дані на користь того, що застосування адалімумабу, голімумабу, інфліксимабу та етанерцепту пов'язане

з появою або загостренням ІЗЛ [64–67]. S. Mori et al. опублікували клінічний випадок, в якому описали розвиток неінфекційної інтерстиціальної пневмонії після другої інфузії інфліксимабу в 66-річній жінки з МТХ-резистентним РА [64]. K. Lindsay et al. описали гостре прогресування ІЗЛ як ускладнення додавання етанерцепту (25 мг двічі на тиждень) у двох пацієнтів із РА, які приймали МТХ [65]. A. Schoe з групою колег описали випадок розвитку легеневого фіброзу у 67-річного пацієнта з РА, який отримував адалімумаб, через 3 міс. від початку терапії цим агентом [66]. R. Perez-Alvarez et al. проаналізували 122 клінічні випадки появи нового ІЗЛ або загострення вже діагностованого ІЗЛ на тлі застосування анти-TNF препаратів. Серед 122 пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, 108 осіб мали РА, а 97% випадків ІЗЛ, описаних у дослідженні, були пов'язані з призначенням анти-TNF агентів, насамперед етанерцепту та інфліксимабу [68]. Проте, W. G. Dixon et al., провівши проспективне обсерваційне дослідження з вибіркою у 367 пацієнтів лише з РА-ІЗЛ, навели дані, що рівень смертності не збільшується на тлі лікування анти-TNF препаратами порівняно з традиційними імунomodulatory засобами [69]. Цікаво, що в літературі описано кілька випадків, коли призначення анти-TNF препаратів призводило до стабілізації легеневої функції у пацієнтів [70]. Проте, враховуючи недостатню кількість підтверджень щодо ефективності анти-TNF препаратів у пацієнтів із РА-ІЗЛ, стверджувати про можливість і безпечність їх використання не можна.

Ритуксимаб (RTX), що є синтетичним моноклональним антитілом проти поверхневого антигену В-лімфоцитів CD20, наразі активно досліджується як препарат для лікування пацієнтів з тяжким РА. E. Vescera et al. провели когортне дослідження в період між 1998 і 2012 рр., яке включало 264 пацієнтів із РА, що отримували терапію RTX, з яких 38 осіб мали ураження легень до ініціації лікування. З цих 38 осіб у 19 (50%) відзначали РА-ІЗЛ (у 3 хворих – ЗІП, у 5 – НІП, у 2 – перехресний антисинтезний синдром, у 4 – ОП і в 7 хворих – невизначений тип ІЗЛ), у 15 пацієнтів (40%) діагностовано бронхоектатичну хворобу, а в 4 пацієнтів – хронічне обструктивне захворювання легень, дисфункцію малих дихальних шляхів, плевральний випіт, плевральні вузлики. У цьому дослідженні не було визначено як прогресування легневих симптомів, так і суттєвого їх покращення у пацієнтів із РА-ІЗЛ за весь час спостережень (середній час спостереження становив 2,5 року) [71]. Для визначення ефективності та безпеки призначення RTX хворим на РА-ІЗЛ необхідно провести клінічні рандомізовані дослідження за участю більшої кількості учасників.

Абатацепт (АВА), блокатор коstimуляції Т-лімфоцитів, показав багатонадійні результати як безпечний та ефективний препарат для лікування пацієнтів із РА-ІЗЛ на прикладі азіатської і європейської популяції. У 2019 р. T. Mochizuki та колеги опублікували японське ретроспективне когортне дослідження, що включало 131 пацієнта з РА, які отримували терапію АВА: у 58% не відзначали РА-ІЗЛ на початковому етапі на КТвр (оцінювалося як 0-й ступінь), 24% мали ураження 1-го ступеня (фіброз менше ніж 1/3 від загального об'єму

легень), 14% – ураження 2-го ступеня (фіброз від 1/3 до 2/3 загального об'єму легень) і 4% – ураження 3-го ступеня (тобто фіброз більше ніж 2/3 об'єму легень). За 4-річний період спостереження за пацієнтами, які перебували на терапії АВА, прогресування визначалося лише у 8,4% [72]. Через 1 рік C. Fernández-Díaz з групою колег опублікували дані іспанського великого національного багатоцентрового обсерваційного дослідження, в якому брало участь 263 пацієнти з РА-ІЗЛ (150 жінок та 113 чоловіків, середня тривалість ІЗЛ становила 1 рік; за даними КТвр, ЗІП визначалася у 40,3% осіб, НІП – 31,9% осіб та інші захворювання – 27,8% осіб) та отримували АВА. На початку спостереження у пацієнтів спостерігалися помірний або тяжкий ступінь задишки (40,3%), ФЖЄЛ (% від прогнозованого) в середньому 85,9% (21,8%), DLCO (% від прогнозованого) 65,7% (18,3%). Через 1 рік у 71,2% пацієнтів відмічалася стабільна задишка, у 20,7% відбулося поліпшення, ФЖЄЛ не змінювалася – 85,07% (20,58%), а DLCO залишилися без змін або покращилися на > 10% у 90,6% пацієнтів із загальною середньою DLCO 64,46% (20,43%), дані КТвр були стабільними у 76,6% осіб [73].

Такролімус (ТАС), макролід з імуносупресивними властивостями, розглядається як новий засіб терапії пацієнтів із РА. ТАС має потенціал для специфічного пригнічення синтезу прозапальних цитокинів із низькою частотою інфекцій, зниження рівнів запалення і деструкції суглобів, швидкого полегшення болю, а також сприяє остеогенній і хондрогенній диференціації [74]. Наразі у літературі мало даних щодо ефективності ТАС у лікуванні хворих із РА-ІЗЛ, проте дані щодо його безпеки різняться. У корейському проспективному дослідженні, що включало 56 осіб із РА, які приймали ТАС, визначили, що його призначення не збільшує ризик прогресування ІЗЛ (у 22 осіб розвинувся РА-ІЗЛ проти 34 осіб, у яких не розвинувся, $p = 0,291$) [75]. T. Sasaki et al. опублікували клінічний випадок майже фатальної ТАС-асоційованої ІЗЛ у пацієнтки віком 65 років із вже наявними бронхоектазами, а також провели пошук у системі Японського агентства з фармацевтики та медичних пристроїв і виявили, що частота ТАС-асоційованої ІЗЛ становить 3% усіх випадків побічних ефектів, пов'язаних із ТАС, і 24% цих випадків мали летальний результат. Автори дійшли висновку, що фактором ризику розвитку ТАС-асоційованої ІЗЛ може бути вже наявне ІЗЛ (або у їхньому випадку бронхоектатична хвороба), що викликає подальше дифузне ураження альвеол [76].

Інгібітори JAK добре відомі під час лікування РА, але їх ефективність при лікуванні ІЗЛ ще належить з'ясувати. Y. Wei et al. дослідили інгібітор JAK2, який уводили щуром із змодельованим РА-ІЗЛ, та визначали, що механізм дії цього препарату може бути пов'язаний із зниженням регуляції білка *p-STAT3* через інгібування сигнального шляху JAK2/STAT, який впливає на фосфорилування SMAD3 [77]. Серед достатньо досліджених інгібіторів JAK з гарним профілем безпеки для лікування РА варто детальніше розглянути тофацитиніб (TOF), барицитиніб (BAR) і упадацитиніб (UPA). Попри обмежені дані з рандомізованих досліджень, призначення TOF варто врахувати під час лікування хво-

рих із РА-ІЗЛ, як зазначав С. Vacchi, проте необхідно проводити жорсткий моніторинг інфекційних ускладнень у таких пацієнтів [78, 79]. С. Vacchi et al. описали випадок лікування чоловіка віком 52 роки з активним ерозивним серопозитивним РА та прогресуючим ІЗЛ, який приймав ГК, гідроксихлорохін, МТХ, етанерцепт (після виявлення ІЗЛ) і ТОФ (припинений через рецидиви інфекцій). Проте хворому все ж таки було запропоновано ТОФ після детального оцінювання ризиків, що призвело до покращення контролю стану уражених суглобів, стабілізації ІЗЛ (покращилися респіраторні симптоми, інфекційні епізоди були більш контрольовані), тому автори запропонували розглянути ТОФ для лікування пацієнтів з РА-ІЗЛ [78], що потребує подальших досліджень. Що стосується ВАР, то варто відзначити дослідження Н. Liu, проведене на мишачій моделі РА-ІЗЛ, спричиненого бичачим колагеном типу II та опис можливого механізму дії терапії ВАР [80]. Автори дійшли висновку, що ВАР зменшує прояви фіброзу легень у мишей із РА-ІЗЛ шляхом зниження регуляції експресії *SMAD3* через інгібування сигнального шляху *JAK2/STAT3* з подальшим пригніченням профіброзного ефекту TGF- β 1 [80]. Т. Komai et al. описали клінічний випадок завершення загострення РА-ІЗЛ внаслідок додавання ВАР до схеми лікування преднізолоном та ТАС у пацієнта віком 81 рік. І хоча через 129 днів терапії ВАР скасували у зв'язку з цитомегаловірусною інфекцією, загострення РА-ІЗЛ не спостерігалось [81]. Ще один клінічний випадок описує ефективність призначення УРА у 69-річного чоловіка з рефрактерним до терапії РА-ІЗЛ. Пацієнт отримував МТХ та преднізолон, однак у нього спостерігалось клінічне та рентгенологічне прогресування, після чого збільшили дозу преднізолону, МТХ замінили на ТАС (проте терапію було припинено через порушення функції нирок). Далі призначили АВА з подальшим внутрішньовенним введенням СУС, але фіброз легень прогресував; через 4,5 року після діагностики РА-ІЗЛ пацієнту призначили УРА, що дало позитивний ефект [82].

У 2022 р. порівняли ефективність призначення АВА та інгібіторів *JAK* серед 75 пацієнтів (31 отримували інгібітори *JAK*, а 44 – АВА) і дійшли висновку, що під час терапії як інгібіторами *JAK*, так і АВА, РА-ІЗЛ є або стабільною, або відбувається покращення у 83,9% та 88,6% випадках відповідно проти 16,1% та 11,3% пацієнтів із прогресуванням при лікуванні інгібіторами *JAK* та АВА, відповідно [83]. Було проведено мета-аналіз семи обсерваційних досліджень, що оцінювали безпеку та ефективність інгібіторів *JAK* при РА-ІЗЛ, і трьох досліджень, що аналізували ризик розвитку РА-ІЗЛ у пацієнтів із РА на тлі лікування інгібіторами *JAK* порівняно із застосуванням РТХ та АВА, і було визначено ефективність та безпеку цих препаратів [84].

Ще одним новим препаратом, який варто розглянути, є пірфенідон. Це синтетичний імуносупресивний засіб із протизапальною та антифібротичною дією шляхом пригнічення прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1, IL-6, інтерферону гамма та фактора росту тромбоцитів) та зменшення синтезу TGF- β 1, таким чином інгібуючи індуковане TGF- β 1 диференціювання фіброblastів легень людини в міофіброblastи [85].

Цей препарат демонструє задовільні результати в лікуванні пацієнтів з ІЛФ, проте даних щодо вивчення його ефективності у пацієнтів з ІЗЛ недостатньо. J. Behr et al. у період 2016–2018 рр. провели багатопроцентове, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, паралельне дослідження 2b фази (RELIEF) за участю 127 пацієнтів (64 хворих приймали пірфенідон 801 мг тричі на добу, 63 хворих приймали плацебо). На жаль, дослідження було передчасно припинено після проміжного аналізу на основі повільного набору учасників. Проте через 48 тиж. дослідження у пацієнтів, які приймали пірфенідон, було встановлено статистично значуще покращення ФЖЄЛ [86]. С. Wu et al. дослідили антифіброзний ефект пірфенідону у зразках легень РА-ІЗЛ, як серед біопатів блеоміцин-індукованого ІЗЛ мишей, так і пацієнтів із ІЗЛ. Автори встановили, що пірфенідон знижує надрегуляцію активуючого транскрипційного фактора-3 (*ATF3*) і накопичення колагену в легеневій тканині та істотно пригнічує перехід фіброblastа в міофіброblast, зменшує проліферацію, інвазію та міграцію первинних фіброblastів легень людини, стимульованих TGF- β 1 [87].

Перспективним напрямком лікування РА-ІЗЛ може бути призначення інгібіторів фосфодіестерази-4 (ФДЕ4). ФДЕ4 гідролізує циклічний аденозинмонофосфат, який регулює численні шляхи, що беруть участь у запальних процесах в організмі, і ФДЕ4 також надмірно експресується в моноцитах периферичної крові пацієнтів із запальними захворюваннями [28, 88]. Селективні інгібітори ФДЕ4 інгібують продукцію запальних цитокінів шляхом пригнічення активності фактора транскрипції NF- κ B, таким чином знижуючи запальний каскад при РА-ІЗЛ [28]. Є дані, що підтип ФДЕ4В експресується в головному мозку, легенях, серці, скелетних м'язах та імунних клітинах, тому інгібування ФДЕ4В може бути новим підходом у лікуванні ІЗЛ, асоційованих із запальними захворюваннями як протизапальної, так і антифіброзної терапії. У II фазі клінічного дослідження нерандоміласту (єдиний інгібітор ФДЕ4В, який наразі перебуває у клінічній розробці) було визначено, що він здатен запобігти погіршенню функції легень протягом 12 тиж. порівняно з плацебо, наразі триває III фаза дослідження [88].

ВИСНОВКИ

Клінічне значення цієї оглядової статті полягає в узагальненні поточного рівня знань щодо лікування РА-ІЗЛ, що дасть змогу лікарям-практикам краще зрозуміти певні аспекти менеджменту зазначеної хвороби та розробити оптимальні протоколи лікування РА-ІЗЛ у майбутньому. Лікування адаптують під кожного пацієнта з урахуванням наявних факторів ризику. Оскільки розвиток РА-ІЗЛ є складним та недостатньо вивченим процесом, визначення патогенетично обґрунтованого, безпечного й ефективного препарату часто є викликом, адже після діагностики РА-ІЗЛ пацієнту необхідно одразу призначити оптимальне лікування з урахуванням усіх наявних факторів. Принципи лікування включають підтримувальні немедикаментозні заходи та використання препаратів не тільки з протизапальною дією, а й антифібротичною. У разі легкого перебігу РА-ІЗЛ

та протипоказань щодо фармакологічної терапії варто розпочати з рекомендації відмовитися від куріння, а в разі важкого перебігу киснева підтримка є важливим немедикаментозним способом лікування. Дихальна реабілітація, психосоціальна підтримка, вакцинація проти пневмокока та грипу також можуть бути використані в комплексному підході щодо лікування пацієнтів із РА-ІЗЛ. Як правило, ГК є першою лінією у фармакологічній терапії, проте інші імуносупресивні препарати, такі як DMARD та імунобіологічні агенти, варто додати до схеми лікування лише після детального аналізу як анамнезу хвороби та життя хворого, так і потенційної небезпеки цього препарату після його призначення. До препаратів із досить хорошим профілем безпеки можна віднести MMF, ABA та інгібітори JAK. На сьогодні існують досить суперечливі дані щодо безпеки призначення AZA, MTX, анти-TNF агентів та TAC, хоча донедавна

MTX вважався препаратом із доведеним токсичним впливом на легені. LEF, SSZ та CYC є препаратами, які протипоказані при лікуванні РА-ІЗЛ у зв'язку із доведеною легеневою токсичністю, проте SSZ можна розглянути як засіб запобігання розвитку пневмоцистної пневмонії. Перспективними з погляду патогенетичної обґрунтованості, проте недостатньо дослідженими є RTX, пірфенідон та інгібітори ФДЕ4.

Загалом рекомендуємо провести більше клінічних досліджень, насамперед рандомізованих контрольованих, із достатньою вибіркою пацієнтів із метою ідентифікації нових ефективних і безпечних препаратів.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дослідження було проведено без зовнішніх джерел фінансування.

Відомості про авторів

Стахова Аліна Петрівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (097) 909-57-06. E-mail: alinastakhova92@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1514-7377

Кармазіна Олена Мирославівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, тел.: (066) 989-36-14. E-mail: olena_karmazina@ukr.net
ORCID: 0000-0003-2913-4726

Кармазін Ярослав Омелянович – ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка; тел.: (066) 777-69-20. E-mail: jaroslav.karmazin@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9458-2328

Information about the authors

Stakhova Alina P. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (097) 909-57-06. E-mail: alinastakhova92@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1514-7377

Karmazina Olena M. – Bogomolets National Medical University, tel.: (066) 989-36-14. E-mail: olena_karmazina@ukr.net
ORCID: 0000-0003-2913-4726

Karmazin Yaroslav O. – ESC “Institute of Biology and Medicine”, Taras Shevchenko National University of Kyiv; tel.: (066) 777-69-20. E-mail: jaroslav.karmazin@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9458-2328

ПОСИЛАННЯ

- Smolen JS. Poor Prognostic Factors and Unmet Needs in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;keae701. doi: 10.1093/rheumatology/keae701.
- Finckh A, Gilbert B, Hodgkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(10):591-602. doi: 10.1038/s41584-022-00827-y.
- Myasoedova E, Davis J, Matteson EL, Crowson CS. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985–2014. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(4):440-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216694.
- 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.
- 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):581-96. doi: 10.1038/s41584-019-0275-x.
- Mitrović J, Hrkac S, Tečer J, Golob M, Ljilja Posavec A, et al. Pathogenesis of Extraarticular Manifestations in Rheumatoid Arthritis-A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2023;11(5):1262. doi: 10.3390/biomedicines11051262.
- Palmucci S, Galioto F, Fazio G, Ferlito A, Cancemi G, Di Mari A, et al. Clinical and radiological features of lung disorders related to connective-tissue diseases: a pictorial essay. *Insights Imaging*. 2022;13(1):108. doi: 10.1186/s13244-022-01243-2.
- Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102776. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102776.
- Hylgaard 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):1700-06. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211138.
- Wang HF, Wang YY, Li ZY, He PJ, Liu S, Li QS. The prevalence and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2024;56(1):2332406. doi: 10.1080/07853890.2024.2332406.
- Romero-Castillo L, Li T, Do NN, Sareila O, Xu B, Hennings V, et al. Human MHC Class II and Invariant Chain Knock-in Mice Mimic Rheumatoid Arthritis with Allele Restriction in Immune Response and Arthritis Association. *Adv Sci (Weinh)*. 2024;11(23):e2401513. doi: 10.1002/advs.202401513.
- Abacar K, Macleod T, Direskeneli H, McGonagle D. How underappreciated autoinflammatory (innate immunity) mechanisms dominate disparate autoimmune disorders. *Front Immunol*. 2024;(15):1439371. doi: 10.3389/fimmu.2024.1439371.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965.
- Van Drongelen V, Holoshitz J. Human Leukocyte Antigen-Disease Associations in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(3):363-76. doi: 10.1016/j.rdc.2017.04.003.
- Adegunsoye A, Vij R, Noth I. Integrating Genomics Into Management of Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2019;155(5):1026-40. doi: 10.1016/j.chest.2018.12.011.
- Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(10):958-68. doi: 10.1056/NEJMra2005230.
- 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.
- Spagnolo P, Grunewald J, du Bois RM. Genetic determinants of pulmonary fibrosis: evolving concepts. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):416-28. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70028-9.

- 10.1016/S2213-2600(14)70047-5.
19. Smolen JS. Insights into the treatment of rheumatoid arthritis: A paradigm in medicine. *J Autoimmun.* 2020;110:102425. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102425.
20. Jang S, Kwon EJ, Lee JJ. Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):905. doi: 10.3390/ijms23020905.
21. Kolahian S, Fernandez IE, Eickelberg O, Hartl D. Immune Mechanisms in Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016;55(3):309-22. doi: 10.1165/rccm.2016-0121TR.
22. Lee H, Lee SI, Kim HO. Recent Advances in Basic and Clinical Aspects of Rheumatoid Arthritis-associated Interstitial Lung Diseases. *J Rheum Dis.* 2022;29(2):61-70. doi: 10.4078/jrd.2022.29.2.61.
23. Antar SA, Ashour NA, Marawan ME, Al-Karmalawy AA. Fibrosis: Types, Effects, Markers, Mechanisms for Disease Progression, and Its Relation with Oxidative Stress, Immunity, and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):4004. doi: 10.3390/ijms24044004.
24. Györfi AH, Matei AE, Distler JHW. Targeting TGF- β signaling for the treatment of fibrosis. *Matrix Biol.* 2018;(68-69):8-27. doi: 10.1016/j.matbio.2017.12.016.
25. Guillotin D, Taylor AR, Platé M, Mercer PF, Edwards LM, Haggart R, et al. Transcriptome analysis of IPF fibroblastic foci identifies key pathways involved in fibrogenesis. *Thorax.* 2021;76(1):73-82. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-214902.
26. Pedroza M, Le TT, Lewis K, Karmouty-Quintana H, To S, George AT, et al. STAT-3 contributes to pulmonary fibrosis through epithelial injury and fibroblast-myofibroblast differentiation. *FASEB J.* 2016;30(1):129-40. doi: 10.1096/fj.15-273953.
27. Atkins SR, Turesson C, Myers JL, Tazelaar HD, Ryu JH, Matteson EL, et al. Morphologic and quantitative assessment of CD20+ B cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):635-41. doi: 10.1002/art.21758.
28. Song N, Liu AJ, Gao XF, Guo XL, Guan JT, Wu JL, et al. Effect of selective phosphodiesterase 4 inhibitors on nuclear factor kappa B, tumor necrosis factor- α and interleukin-8 expression in peripheral blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2013;52(10):829-32.
29. Yang G, Lyu L, Wang X, Bao L, Lyu B, Lin Z. Systemic treatment with resveratrol alleviates adjuvant arthritis-interstitial lung disease in rats via modulation of JAK/STAT/RANKL signaling pathway. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;56:69-74. doi: 10.1016/j.pupt.2019.03.011.
30. Wang X, Zhu G, Ren Q, Wu J, Gu B, Su D, et al. Increased interleukin-11 associated with disease activity and development of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40(1):135-41. doi: 10.55563/clinexp/rheumatol/mccy0.
31. 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.
32. Samara KD, Trachalaki A, Tsitoura E, Koutsopoulos AV, Lagoudaki ED, Lasithiotaki I, et al. Upregulation of citrullination pathway: From Autoimmune to Idiopathic Lung Fibrosis. *Respir Res.* 2017;18(1):218. doi: 10.1186/s12931-017-0692-9.
33. Bendstrup E, Møller J, Kronborg-White S, Prior TS, Hyldgaard C. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *J Clin Med.* 2019;8(12):2038. doi: 10.3390/jcm8122038.
34. 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.
35. Lucà S, Pagliuca F, Perrotta F, Ronchi A, Mariniello DF, Natale G, et al. Multidisciplinary Approach to the Diagnosis of Idiopathic Interstitial Pneumonias: Focus on the Pathologist's Key Role. *Int J Mol Sci.* 2024;25(7):3618. doi: 10.3390/ijms25073618.
36. Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, Proudman SM, Dalbeth N, Matteson EL, et al. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Diseases (CTD-ILD) – Report from OMERACT CTD-ILD Working Group. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2168-71. doi: 10.3899/jrheum.141182.
37. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res.* 2020;21(1):32. doi: 10.1186/s12931-020-1296-3.
38. Mena-Vázquez N, Godoy-Navarrete FJ, Lisbona-Montañez JM, Redondo-Rodríguez R, Manrique-Ariza S, Riola J, et al. Inflammatory Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6800. doi: 10.3390/ijms24076800.
39. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* 2018;320(13):1360-72. doi: 10.1001/jama.2018.13103.
40. 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):431-49. doi: 10.1007/s11926-024-01155-8.
41. Schaeffer MR, Molgat-Seon Y, Ryerson CJ, Guenette JA. Supplemental oxygen and dyspnoea in interstitial lung disease: absence of evidence is not evidence of absence. *Eur Respir Rev.* 2017;26(145):170033. doi: 10.1183/16000617.0033-2017.
42. Bell EC, Cox NS, Goh N, Glaspole I, Westall GP, Watson A, et al. Supplemental oxygen and dyspnoea in interstitial lung disease: absence of evidence is not evidence of absence. *Eur Respir Rev.* 2017;26(145):170072. doi: 10.1183/16000617.0072-2017.
43. 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.
44. Harrington R, Harkins P, Conway R. Targeted Therapy in Rheumatoid-Arthritis-Related Interstitial Lung Disease. *J Clin Med.* 2023;12(20):6657. doi: 10.3390/jcm12206657.
45. Song JW, Lee HK, Lee CK, Chae EJ, Jang SJ, Colby TV, et al. Clinical course and outcome of rheumatoid arthritis-related usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2013;30(2):103-12.
46. Raghu G, Depaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(2):291-6. doi: 10.1164/ajrccm/144.2.291.
47. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network; Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2093-101. doi: 10.1056/NEJMoa1401739.
48. Shah K, Leandro M, Cragg M, Kollert F, Schuler F, Klein C, et al. Disrupting B and T-cell collaboration in autoimmune disease: T-cell engagers versus CAR T-cell therapy? *Clin Exp Immunol.* 2024;217(1):15-30. doi: 10.1093/cei/uxae031.
49. 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):640-6. doi: 10.3899/jrheum.121043.
50. Karamitsakos T, Kalogeropoulou C, Tzilas V, Papaioannou O, Kazantzis A, Koukaki E, et al. Safety and Effectiveness of Mycophenolate Mofetil in Interstitial Lung Diseases: Insights from a Machine Learning Radiographic Model. *Respiration.* 2022;101(3):262-71. doi: 10.1159/000519215.
51. 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):803-12. doi: 10.1002/art.38322.
52. Chikura B, Sathi N, Lane S, Dawson JK. Variation of immunological response in methotrexate-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(11):1647-50. doi: 10.1093/rheumatology/ken356.
53. 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.
54. Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(9):1065-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep050.
55. Raj R, Nugent K. Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review). *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2013;30(3):167-76.
56. Wong SP, Chu CM, Kan CH, Tsui HS, Ng WL. Successful treatment of leflunomide-induced acute pneumonitis with cholestyramine wash-out therapy. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(8):389-92. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181c3f87e.
57. Mehta V, Kishalay S, Balachandran C. Leflunomide. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75(4):422-4. doi: 10.4103/0378-6323.53157.
58. Parry SD, Barbatzas C, Peel ET, Barton JR. Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur Respir J.* 2002;19(4):756-64. doi: 10.1183/09031936.02.00267402.
59. Nunokawa T, Chinen N, Shimada K, Kimura M, Tateishi M, Chen FY, et al. Efficacy of sulfasalazine for the prevention of Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis: A multicentric self-controlled case series study. *J Infect Chemother.* 2023;29(2):193-7. doi: 10.1016/j.jiac.2022.10.019.
60. 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 Jul 8;25(1):118. doi: 10.1186/s13075-023-03090-y. Erratum in: *Arthritis Res Ther.* 2023;25(1):132. doi: 10.1186/s13075-023-03123-6.
61. 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.
62. 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):977-82. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.07.008.
63. Steele H, Cheng J, Willicut A, Dell G, Breckenridge J, Culbertson E, et al. TNF superfamily control of tissue remodeling and fibrosis. *Front Immunol.* 2023;14:1219907. doi: 10.3389/fimmu.2023.1219907.
64. Mori S, Imamura F, Kiyofuji C, Sugimoto M. Development of interstitial pneumonia in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab, an anti-tumor

- necrosis factor alpha-neutralizing antibody. *Mod Rheumatol*. 2006;16(4):251-5. doi: 10.1007/s10165-006-0491-5.
65. Lindsay K, Melsom R, Jacob BK, Mestry N. Acute progression of interstitial lung disease: a complication of etanercept particularly in the presence of rheumatoid lung and methotrexate treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(8):1048-9. doi: 10.1093/rheumatology/kei090.
66. Schoe A, van der Laan-Baalbergen NE, Huizinga TW, Breedveld FC, van Laar JM. Pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Rheum*. 2006;55(1):157-9. doi: 10.1002/art.21716.
67. 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):2297-305. doi: 10.1093/rheumatology/ker289.
68. 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):256-64. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.002.
69. 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):1086-91. doi: 10.1136/ard.2009.120626.
70. Vassallo R, Matteson E, Thomas CF Jr. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor-alpha inhibition. *Chest*. 2002;122(3):1093-6. doi: 10.1378/chest.122.3.1093.
71. Becerra E, Cambridge G, Leandro M. FRI0228 Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis and lung involvement. *Ann Rheum Dis*. 2014;72(3):A450-A450. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1355.
72. Mochizuki T, Ikari K, Yano K, Sato M, Okazaki K. Long-term deterioration of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Mod Rheumatol*. 2019;29(3):413-7. doi: 10.1080/14397595.2018.1481566.
73. 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):3906-16. doi: 10.1093/rheumatology/keaa621.
74. Hu Y, Guo J, Yin L, Tu J, Yin Z. Tacrolimus Inhibits TNF- α /IL-17A-Produced pro-Inflammatory Effect on Human Keratinocytes by Regulating I κ B ζ . *Inflammation*. 2020;43(2):692-700. doi: 10.1007/s10753-019-01151-6.
75. Kim JW, Chung SW, Pyo JY, Chang SH, Kim MU, Park CH, et al. Methotrexate, leflunomide and tacrolimus use and the progression of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(7):2377-85. doi: 10.1093/rheumatology/keac651.
76. Sasaki T, Nakamura W, Inokuma S, Matsubara E. Characteristic features of tacrolimus-induced lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):541-5. doi: 10.1007/s10067-015-2865-6.
77. Wei Y, Wang D, Wu J, Zhang J. JAK2 inhibitors improve RA combined with pulmonary fibrosis in rats by downregulating SMAD3 phosphorylation. *Int J Rheum Dis*. 2024;27(5):e15164. doi: 10.1111/1756-185X.15164.
78. Vacchi C, Manfredi A, Cassone G, Cerri S, Della Casa G, Andriani 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.
79. Kalyoncu U, Bilgin E, Erden A, Satiş H, Tufan A, Tekgöz E, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: TReasure real-life data. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(11):2071-77. doi: 10.55563/clinexprheumatol/9h6dtb.
80. Liu H, Yang Y, Zhang J, Li X. Correction to: Baricitinib improves pulmonary fibrosis in mice with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease by inhibiting the Jak2/Stat3 signaling pathway. *Adv Rheumatol*. 2023;63(1):46. doi: 10.1186/s42358-023-00326-y.
81. Komai T, Sawada T, Tsuchiya H, Harada H, Shoda H, Fujio K. Resolution of exacerbated rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease under baricitinib treatment. *Scand J Rheumatol*. 2024;53(2):146-8. doi: 10.1080/03009742.2023.2274707.
82. Nishii Y, Okamoto M, Zaizen Y, Kojima T, Nouno T, Naitou-Nishida Y, et al. Successful Treatment of a Patient with Drug-Refractory Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease with Upadacitinib: A Case Report. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(11):1960. doi: 10.3390/medicina59111960.
83. 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):705-12. doi: 10.1007/s10787-022-00936-w.
84. Narváez J, Aguilar-Coll M, Roig-Kim M, Maymó-Paituvi P, Palacios-Olíd 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.
85. 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):413-22. doi: 10.1165/rcmb.2019-0328TR.
86. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):476-86. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30554-3.
87. Wu C, Lin H, Zhang X. Inhibitory effects of pirfenidone on fibroblast to myofibroblast transition in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease via the downregulation of activating transcription factor 3 (ATF3). *Int Immunopharmacol*. 2019;74:105700. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105700.
88. Aringer M, Distler O, Hoffmann-Vold AM, Kuwana M, Prosch H, Volkman ER. Rationale for phosphodiesterase-4 inhibition as a treatment strategy for interstitial lung diseases associated with rheumatic diseases. *RMD Open*. 2024;10(4):e004704. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004704.

Стаття надійшла до редакції 06.02.2025. – Дата першого рішення 10.02.2025. – Стаття подана до друку 20.03.2025