

# Особенности фармакотерапии больных ревматоидным артритом, ассоциированным с интерстициальным заболеванием легких

Гордеев А.В.<sup>1</sup>, Галушко Е.А.<sup>1</sup>, Матьянова Е.В.<sup>1</sup>, Пожидаев Е.В.<sup>1</sup>,  
Зоткин Е.Г.<sup>1</sup>, Ли́ла А.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1

**Цель исследования** — сравнительное изучение особенностей фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) при наличии и отсутствии интерстициального заболевания легких (ИЗЛ).

**Материал и методы.** В исследование включено 1034 больных с активным РА, соответствовавших критериям ACR/EULAR 2010 г. Пациенты были распределены в две группы: с ИЗЛ по данным компьютерной томографии легких высокого разрешения ( $n=82$ ) и без ИЗЛ, а также без иных вариантов хронической обструктивной болезни легких, включая бронхиальную астму (исключены 52 пациента;  $n=900$ ). На основании медицинской документации, архивных историй болезни и анамнеза была создана «лекарственная карта» всех этапов фармакотерапии пациентов с активным РА. Для оценки профиля и тяжести сопутствующей патологии использовался кумулятивный индекс заболеваний (CIRS).

**Результаты и обсуждение.** Основные показатели активности РА у пациентов двух групп были сопоставимы, но в группе с ИЗЛ выявлены большее число сопутствующих заболеваний ( $p<0,0001$ ) и большее значение индекса мультиморбидности CIRS ( $p<0,0001$ ). Наличие ИЗЛ не влияло на частоту назначения, суммарную длительность приема и максимальную дозу глюкокортикоидов (ГК) ( $p<0,05$ ). Средняя доза ГК в группе с ИЗЛ была статистически значимо выше ( $p=0,008$ ). Эти пациенты реже использовали базисные противовоспалительные препараты (БПВП): метотрексат ( $p=0,04$ ), лефлуномид ( $p=0,02$ ) и сульфасалазин ( $p=0,03$ ), но значимо чаще — гидроксихлорохин ( $p=0,02$ ) при сопоставимой суммарной длительности приема каждого препарата. Больные РА с ИЗЛ и без ИЗЛ получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП) в 62,2 и 59,6% случаев соответственно ( $p<0,05$ ). При этом больные без ИЗЛ имели опыт приема большего числа разных ГИБП/тсБПВП ( $p=0,03$ ). В группе с ИЗЛ больные чаще получали анти-В-клеточную терапию ( $p<0,0001$ ) и значимо реже — препараты других классов: ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  ( $p<0,0001$ ) и интерлейкина 6 ( $p=0,01$ ), блокатор костимуляции Т-лимфоцитов ( $p=0,04$ ), а также ингибиторы Янус-киназ ( $p=0,001$ ). Больные с ИЗЛ к началу терапии ГИБП/тсБПВП были статистически значимо старше ( $<0,0001$ ), а длительность периода от дебюта РА до начала терапии ГИБП/тсБПВП оказалась сопоставимой в двух группах ( $p<0,05$ ).

**Заключение.** Выявленные особенности фармакотерапии в группе с ИЗЛ (частота применения, выбор и доза ГК, БПВП, ГИБП и тсБПВП), вероятно, связаны, с одной стороны, с наличием ИЗЛ, а с другой — с особенностями сопутствующей патологии и более старшим возрастом, поскольку активность РА у пациентов при наличии и отсутствии ИЗЛ была сопоставимой.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; интерстициальное заболевание легких; мультиморбидность; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; глюкокортикоиды; фармакотерапия.

**Контакты:** Андрей Викторович Гордеев; [avg@yandex.ru](mailto:avg@yandex.ru)

**Для ссылки:** Гордеев АВ, Галушко ЕА, Матьянова ЕВ, Пожидаев ЕВ, Зоткин ЕГ, Ли́ла АМ. Особенности фармакотерапии больных ревматоидным артритом, ассоциированным с интерстициальным заболеванием легких. Современная ревматология. 2024;18(1): 54–61. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-54-61

## Peculiarities of pharmacotherapy of patients with rheumatoid arthritis associated with interstitial lung disease

Gordeev A.V.<sup>1</sup>, Galushko E.A.<sup>1</sup>, Matyanova E.V.<sup>1</sup>, Pozhidaev E.V.<sup>1</sup>,  
Zotkin E.G.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

**Objective:** a comparative study of the peculiarities of pharmacotherapy of rheumatoid arthritis (RA) in presence and in absence of interstitial lung disease (ILD).

**Material and methods.** The study included 1034 patients with active RA who met the 2010 ACR/EULAR criteria. Patients were divided into two groups: with ILD according to high-resolution computed tomography of the lungs ( $n=82$ ) and without ILD or other types of chronic obstructive pulmonary diseases, including bronchial asthma (52 patients excluded;  $n=900$ ). Based on medical documentation, archived medical records and medical history, a "drug card" was created for all stages of pharmacotherapy of patients with active RA. The Cumulative Illness Index Score (CIRS) was used to assess the profile and severity of comorbidities.

**Results and discussion.** The main indicators of RA activity in the patients of the two groups were comparable, but a greater number of comorbidities ( $p<0.0001$ ) and a higher value of the CIRS multimorbidity index ( $p<0.0001$ ) were found in the group with ILD. The presence of ILD had no influence on the frequency of prescription, the total duration of use and the maximum dose of glucocorticoids (GC) ( $p<0.05$ ). The average dose of GC was statistically significantly higher in the group with ILD ( $p=0.008$ ). These patients were taking disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): methotrexate ( $p=0.04$ ), leflunomide ( $p=0.02$ ) and sulfasalazine ( $p=0.03$ ), less frequently, but they took hydroxychloroquine significantly more frequently ( $p=0.02$ ) with a comparable total duration of use of each medication. RA patients with ILD and without ILD received biologic DMARDs (bDMARDs) and targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) in 62.2 and 59.6% of cases, respectively ( $p<0.05$ ). At the same time, patients without ILD had experience of taking a greater number of different bDMARDs/tsDMARDs ( $p=0.03$ ). In the group with ILD, patients more frequently received anti-B-cell therapy ( $p<0.0001$ ) and significantly less frequently drugs of other classes: tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors ( $p<0.0001$ ) and interleukin 6 inhibitors ( $p=0.01$ ), T-cell costimulation blocker ( $p=0.04$ ) and Janus kinase inhibitors ( $p=0.001$ ). Patients with ILD were statistically significantly older at the start of bDMARD/tsDMARD therapy ( $p<0.0001$ ), and the period from the onset of RA to the start of bDMARD/tsDMARD therapy was comparable in both groups ( $p<0.05$ ).

**Conclusion.** The observed peculiarities of pharmacotherapy in the group with ILD (frequency of use, choice and dose of GC, DMARDs, biologics and tsDMARDs) are probably related to the presence of ILD on the one hand and to the characteristics of concomitant pathology and older age on the other, as the activity of RA was comparable in our patients with and without ILD.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; interstitial lung disease; multimorbidity; disease-modifying antirheumatic drugs; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; glucocorticoids; pharmacotherapy.

**Contact:** Andrey Victorovich Gordeev; [avg@yandex.ru](mailto:avg@yandex.ru)

**For reference:** Gordeev AV, Galushko EA, Matyanova EV, Pozhidaev EV, Zotkin EG, Lila A.M. Peculiarities of pharmacotherapy of patients with rheumatoid arthritis associated with interstitial lung disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1): 54–61. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-54-61

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующим поражением суставов и широким спектром внесуставных проявлений, которые могут привести к стойкой инвалидности и более высокой смертности этой категории больных по сравнению с общей популяцией [1, 2]. В целом РА все еще трудно поддается лечению и, как правило, требует пожизненной терапии, но возможности современной стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T) и создание более эффективных препаратов обеспечили значительный прогресс в терапии собственно суставного поражения со снижением активности заболевания, торможением разрушения суставов, уменьшением функциональной недостаточности [1, 3]. Однако успехи терапии суставной патологии не распространяются в полной мере на ассоциированные с РА системные проявления и органные поражения, в частности на различные варианты интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) [4–6].

ИЗЛ является крайне серьезным внесуставным проявлением РА и может обуславливать повышение смертности [5, 6]. Больные РА имеют в 3–4 раза более высокий риск развития ИЗЛ по сравнению с общей популяцией [7]. В зависимости от возраста, длительности болезни и продолжительности наблюдения частота выявления ИЗЛ при РА колеблется от 4 до 8% [7, 8]. Учитывая тесную связь активности РА с риском развития и прогрессирования ИЗЛ, первоочередной задачей профилактики/лечения ИЗЛ является выбор адекватной противовоспалительной фармакотерапии, желательной с применением стратегии T2T [9]. Однако до сих пор не существует основанной на доказательствах, эффективной терапии ИЗЛ при РА, и лишь ограниченные данные подтверждают целесообразность назначения иммуносупрессивных препаратов при аутоиммунном ИЗЛ [10, 11]. Более того, в рамках

стратегии T2T принципы адекватной фармакотерапии ассоциированного с РА ИЗЛ до конца не разработаны [12–14].

Глюкокортикоиды (ГК) обычно используются для экстренного лечения обострения ИЗЛ у больных РА [15], при этом доказательства их эффективности при длительном применении у таких пациентов отсутствуют [16, 17]. Несмотря на существовавшие ранее опасения, появляются подтверждения того, что метотрексат (МТ) может быть эффективен и должен использоваться как часть стратегии лечения ИЗЛ при РА [9]. Предварительные данные указывают на то, что абатацепт, ритуксимаб и тоцилизумаб могут применяться как возможные варианты относительно эффективной терапии ИЗЛ при РА, обеспечивающей стабилизацию или улучшение течения ИЗЛ [9, 15, 16], в отличие от ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ), назначение которых данной категории пациентов крайне нежелательно и, более того, относительно противопоказано [17, 18].

Вместе с тем все обозначенные положительные и негативные стороны препаратов, используемых в терапии РА в целом и РА с ИЗЛ в частности, невозможно отделить от жестких ограничений, связанных с особенностями как реальной клинической практики, так и конкретного больного: возраст, сопутствующие заболевания, переносимость терапии и приверженность тем или иным препаратам [19]. Подобные ограничения, как и само наличие ИЗЛ, способны формировать особую категорию пациентов с труднолечимым (Difficult-to-Treat, D2T) РА [19, 20].

**Цель исследования** — сравнительное изучение особенностей фармакотерапии РА у пациентов, имеющих и не имеющих ИЗЛ.

**Материал и методы.** В анализ включено 1034 госпитализированных в стационар больных с активным РА, соответствовавших критериям ACR/EULAR (American College of

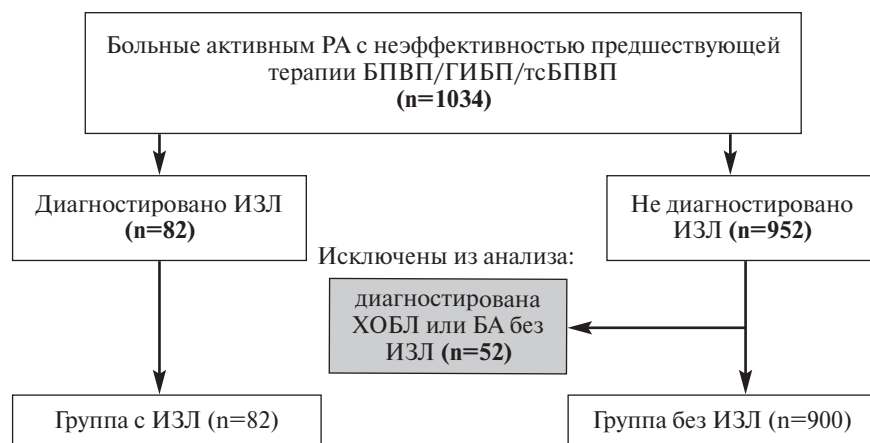


Схема формирования исследуемых групп  
Scheme of study groups formation

Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. и нуждавшихся в назначении/возобновлении/смене генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП). Всем пациентам проводилось общепринятое клинично-инструментальное обследование [21]. Для определения воспалительной активности РА вычислялись индексы DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index). Вариант D2T РА выделяли согласно критериям EULAR [22]. Больные с активным РА были распределены в две группы — группу с ИЗЛ, подтвержденным при компьютерной томографии легких высокого разрешения (n=82), и группу без ИЗЛ, а также без иных вариантов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), включая бронхиальную астму (БА), при этом исключены 52 пациента (n=900). Эта группа формировалась с использованием диагностического алгоритма, который был предложен для скрининга и оценки наличия ИЗЛ, ассоциированного с РА, и направлен на обнаружение одышки при

физической нагрузке или кашля, хрипов в легких и/или симптома «барабанных палочек» [4]. По данным медицинской документации, архивных историй болезни и анамнеза была создана «лекарственная карта» всех этапов фармакотерапии пациентов с активным РА. Схема формирования изучаемых групп представлена на рисунке. Для оценки профиля и тяжести сопутствующей патологии как возможного фактора, способного влиять на выбор фармакотерапии РА, использовался кумулятивный индекс заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) [19, 23].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

(НИИР им. В.А. Насоновой). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Статистическая обработка результатов** проводилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При сравнении значительно различающихся дисперсных групп применялся критерий Фишера. Результаты представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ) и в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения групп с неправильным распределением признака применялся тест Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Больные с ИЗЛ были старше ( $p < 0,0001$ ), чем больные без ИЗЛ, при сравнимой длительности РА (от момента дебюта артрита), среди них было больше лиц мужского пола (отношение шансов, ОШ 1,9; 95% доверительный интервал, ДИ 1,2–3,3;  $p = 0,01$ ; табл. 1). В группе с ИЗЛ статистически значимо чаще встречались III рентгенологическая

Таблица 1. Характеристика больных РА (n=982)  
Table 1. Characteristics of RA patients (n=982)

| Показатель                                        | Группа с ИЗЛ (n=82) | Группа без ИЗЛ (n=900) | p       |
|---------------------------------------------------|---------------------|------------------------|---------|
| Возраст, годы, $M \pm SD$                         | 60,4 $\pm$ 10,3     | 49,6 $\pm$ 14,6        | <0,0001 |
| Мужчины/женщины, n (%)                            | 23/59 (28/72)       | 150/750 (16,7/83,3)    | 0,01    |
| Длительность РА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 10 [6; 18]          | 10 [5; 17]             | >0,05   |
| РФ+, n (%)                                        | 78 (95,1)           | 691 (76,8)             | 0,002   |
| АЦЦП+, n (%)                                      | 73 (89)             | 662 (73,6)             | 0,01    |
| Рентгенологическая стадия РА, n (%):              |                     |                        |         |
| I                                                 | 0                   | 34 (3,8)               | —       |
| II                                                | 38 (46,3)           | 423 (47)               | >0,05   |
| III                                               | 29 (35,4)           | 225 (25)               | 0,04    |
| IV                                                | 15 (19,3)           | 218 (24,2)             | >0,05   |
| Ревматоидные узелки, n (%)                        | 30 (36,6)           | 203 (22,6)             | 0,004   |
| Ревматоидные узелки в легких, n (%)*              | 6 (7,3)*            | 13 (1,4)*              | 0,003   |
| D2T РА, n (%)                                     | 3 (3,7)             | 73 (8,1)               | >0,05   |

\*Процент рассчитан от числа больных с наличием ревматоидных узелков.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

стадия РА (35,4%), а также позитивность по ревматоидному фактору (РФ;  $p=0,002$ ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП;  $p=0,01$ ).

Ревматоидные узелки, в том числе в легких, в группе с ИЗЛ имелись чаще, чем в группе без ИЗЛ ( $p=0,004$ ), что подтверждено данными инструментальных исследований ( $p=0,003$ ). Частота выявления синдрома Шегрена и D2T РА в обеих группах была сопоставима.

На момент включения в исследование активность РА по суммарным индексам в группах с ИЗЛ и без ИЗЛ была сопоставима (табл. 2), хотя отмечались существенные различия по числу припухших суставов (ЧПС) и продолжительности утренней скованности ( $p=0,03$  и  $p=0,04$  соответственно).

Анализ возможного воздействия (по CIRS) сопутствующей патологии на течение и фармакотерапию активного РА в сравниваемых группах больных выявил следующие закономерности (табл. 3). У больных РА с ИЗЛ по сравнению с пациентами без ИЗЛ наблюдался вовлечение в патологический процесс большего числа систем органов ( $p<0,0001$ ), большая сумма баллов ( $p<0,0001$ ) и более высокий индекс мультиморбидности CIRS ( $p<0,0001$ ). Среднее значение индекса тяжести в группах было сопоставимо ( $p>0,05$ ).

Были проанализированы все группы препаратов, использованные в фармакотерапии РА у пациентов, включенных в исследование: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ГК, синтетические БПВП (сБПВП), ГИБП и тсБПВП (табл. 4–7).

Частота приема НПВП и ГК в группах оказалась сопоставимой. В группе с ИЗЛ неселективные НПВП на момент включения в исследование использовались статистически значимо реже, чем в группе без ИЗЛ (ОШ 0,5; 95% ДИ 0,2–1;  $p=0,03$ ).

Наличие ИЗЛ не оказывало влияния на частоту назначения, суммарную длительность приема и максимальную дозу ГК (см. табл. 5). Различия касались лишь средней дозы ГК. В группе с ИЗЛ она была статистически значимо выше ( $p=0,008$ ).

Структура предшествующей терапии сБПВП в анализируемых группах различалась (см. табл. 6). Обращало на себя внимание, что больные с ИЗЛ реже (!) использовали МТ, чем пациенты без ИЗЛ (ОШ 0,4; 95% ДИ 0,1–0,9;  $p=0,04$ ), лефлуномид (ОШ 0,6; 95% ДИ 0,4–0,9;  $p=0,02$ ) и сульфасалазин (ОШ 0,6; 95% ДИ 0,4–0,95;  $p=0,03$ ), но значимо чаще — гидроксихлорохин (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,1–2,7;

Таблица 2. Показатели активности РА на момент включения в исследование ( $n=982$ )  
Table 2. Indicators of RA activity at the time of inclusion in the study ( $n=982$ )

| Показатель                                            | Группа с ИЗЛ ( $n=82$ ) | Группа без ИЗЛ ( $n=900$ ) | p       |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|---------|
| ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]                       | 8 [6; 13]               | 9 [5; 13]                  | $>0,05$ |
| ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]                       | 4 [2; 6]                | 5 [3; 8]                   | 0,03    |
| ОСЗБ по ВАШ, мм, $M\pm SD$                            | $64\pm 12,3$            | $62,9\pm 14,7$             | $>0,05$ |
| СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]                 | 18 [10; 43]             | 21 [11; 46]                | $>0,05$ |
| СРБ, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]                  | 6,4 [2,7; 23,3]         | 10 [2,5; 29,8]             | $>0,05$ |
| DAS28-СОЭ, $M\pm SD$                                  | $5,2\pm 1,1$            | $5,3\pm 1,2$               | $>0,05$ |
| DAS28-СРБ, $M\pm SD$                                  | $4,9\pm 0,9$            | $5\pm 1,1$                 | $>0,05$ |
| CDAI, $M\pm SD$                                       | $26,8\pm 8,8$           | $27,8\pm 10,1$             | $>0,05$ |
| SDAI, $M\pm SD$                                       | $28,8\pm 10$            | $30,1\pm 11,3$             | $>0,05$ |
| Утренняя скованность, мин, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 60 [30; 120]            | 70 [30; 180]               | 0,04    |

Примечание. ЧБС — число болезненных суставов; ОСЗБ — общая оценка состояния здоровья больным; ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

Таблица 3. Оценка кумулятивного индекса CIRS ( $n=982$ ),  $M\pm SD$   
Table 3. Estimation of the cumulative CIRS index ( $n=982$ ),  $M\pm SD$

| Показатель                       | Группа с ИЗЛ ( $n=82$ ) | Группа без ИЗЛ ( $n=900$ ) | p         |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------|
| Число вовлеченных систем органов | $6,4\pm 2,1$            | $4,6\pm 2,1$               | $<0,0001$ |
| Сумма баллов                     | $12,1\pm 3,9$           | $8,3\pm 3,5$               | $<0,0001$ |
| Индекс тяжести                   | $1,9\pm 0,3$            | $1,9\pm 0,4$               | $p>0,05$  |
| Индекс CIRS                      | $5,1\pm 0,9$            | $3,9\pm 0,9$               | $<0,0001$ |

Таблица 4. Фармакотерапия НПВП ( $n=982$ ), n (%)  
Table 4. Pharmacotherapy with NSAIDs ( $n=982$ ), n (%)

| Показатель          | Группа с ИЗЛ ( $n=82$ ) | Группа без ИЗЛ ( $n=900$ ) | p   |
|---------------------|-------------------------|----------------------------|-----|
| ННВП не назначались | 31 (37,8)               | 252 (28)                   | Н/з |
| НПВП назначались    | 51 (62,2)               | 648 (72)                   | Н/з |
| Неселективные НПВП  | 9 (11)                  | 178 (19,8)                 | Н/з |
| Селективные НПВП    | 45 (54,9)               | 503 (55,9)                 | Н/з |

Примечание. Здесь и в табл. 5: н/з — различия незначимы.

$p=0,02$ ) при сопоставимой суммарной длительности приема каждого препарата. При этом число разных сБПВП, применявшихся до включения в исследование, в обеих группах было сопоставимо. Отмена МТ (временная или окончательная) из-за подозрения на его неблагоприятное воздействие на легкие в группе с ИЗЛ наблюдалась статистически значимо чаще, чем в группе без ИЗЛ (ОШ 17,7; 95% ДИ 5,5–7,1;  $p<0,0001$ ).

Пациенты с ИЗЛ и без ИЗЛ до включения в исследование получали ГИБП/тсБПВП в 62,2 и 59,6% случаев со-



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 5. Фармакотерапия ГК (n=982)  
Table 5. Pharmacotherapy with GCs (n=982)

| Показатель                                                                    | Группа с ИЗЛ (n=82) | Группа без ИЗЛ (n=900) | p       |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|---------|
| ГК не назначались, n (%)                                                      | 68 (82,9)           | 717 (79,7)             | Н/з     |
| Максимальная доза ГК в анамнезе, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]           | 10 [5; 15]          | 10 [5; 15]             | Н/з     |
| Средняя доза ГК, мг/сут, М±SD                                                 | 8,2±3,8             | 6,7±3,7                | p=0,008 |
| Суммарная длительность предыдущей терапии ГК, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 42 [9; 96]          | 33 [12; 88]            | Н/з     |

ответственно ( $p<0,05$ ), при этом больные без ИЗЛ имели опыт приема большего числа разных ГИБП/тсБПВП ( $p=0,03$ ).

Больные с ИЗЛ ранее чаще получали анти-В-клеточную терапию, чем пациенты без ИЗЛ (см. табл. 7; ОШ 10,1; 95% ДИ 4,6–22,1;  $p<0,0001$ ) и значимо реже – иФНОα (ОШ 0,2; 95% ДИ 0,1–0,4;  $p<0,0001$ ), ингибиторы ИЛ6 (иИЛ6; ОШ 0,4; 95% ДИ 0,2–0,9;  $p=0,01$ ), блокатор костимуляции Т-лимфоцитов абатацепт (ОШ 0,4; 95% ДИ 0,1–1,1;  $p=0,04$ ), а также ингибиторы Янус-киназ (иJAK; ОШ 0,2; 95% ДИ 0,03–0,7;  $p=0,001$ ). К началу терапии ГИБП/тсБПВП больные с ИЗЛ были значимо старше ( $p<0,0001$ ) при сопоставимой длительности периода от дебюта РА до начала терапии ГИБП/тсБПВП в двух группах.

**Обсуждение.** Результаты исследования показали, что в российской популяции больных с активным РА, госпитализированных в специализированный ревматологический стационар, ИЗЛ встречается преимущественно у лиц старшего возраста, мужского пола, серопозитивных как по РФ, так и по АЦЦП, что полностью согласуется с данными зарубежных авторов [13, 24]. Нами были проанализированы все группы лекарственных препаратов, использованные в фармакотерапии РА у пациентов, включенных в исследование: НПВП, ГК, сБПВП, ГИБП и тсБПВП.

Таблица 6. Фармакотерапия сБПВП (n=982)  
Table 6. Pharmacotherapy with synthetic DMARDs (n=982)

| Показатель                                                             | Группа с ИЗЛ (n=82) | Группа без ИЗЛ (n=900) | p       |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|---------|
| Число сБПВП в анамнезе, М±SD                                           | 2,7±0,9             | 2,7±1                  | >0,05   |
| МТ:<br>n (%)                                                           | 76 (92,7)           | 875 (97,2)             | 0,04    |
| суммарная длительность приема, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]         | 36 [4; 106]         | 35 [12; 89]            | >0,05   |
| отмена в связи с подозрением на токсическое действие на легкие, n (%)* | 7 (9,2)*            | 5 (0,6)*               | <0,0001 |
| Лефлуноמיד:<br>n (%)                                                   | 48 (58,5)           | 640 (71,1)             | 0,02    |
| суммарная длительность приема, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]         | 7 [3; 21]           | 12 [4; 31,5]           | >0,05   |
| Сульфасалазин:<br>n (%)                                                | 33 (40,2)           | 475 (52,8)             | 0,03    |
| суммарная длительность приема, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]         | 6 [3; 30]           | 9 [3; 23]              | >0,05   |
| Гидроксихлорохин:<br>n (%)                                             | 40 (48,8)           | 319 (35,4)             | 0,02    |
| суммарная длительность приема, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]         | 9 [2; 29]           | 8 [3; 21]              | >0,05   |

\*Процент рассчитан от числа больных, получавших МТ.

Хронический и неуклонно прогрессирующий характер РА, который сопровождается развитием необратимых изменений не только суставов, но и систем органов, в том числе ИЗЛ, делает актуальным выбор оптимальной тактики ведения больных, позволяющей полностью реализовать терапевтический потенциал имеющихся на сегодня препаратов. Весьма существенные, а порой и непреодолимые сложности при выборе подобной терапии у больных РА с ИЗЛ могут быть обусловлены пожилым возрастом [25] и мультиморбидностью, часто сопровождающей РА [19, 20], что подтверждают и

результаты настоящего исследования. Нельзя исключить, что у наших пациентов сочетание пожилого возраста с ИЗЛ и большим числом сопутствующих заболеваний оказало непосредственное влияние на выбор и продолжительность использования тех или иных противоревматических препаратов. Показано, что у больных РА с увеличением возраста на каждые 10 лет риск развития ИЗЛ возрастает на 59,9% [26].

Во всем мире, в том числе в России [20], для подавления воспалительной активности РА неоправданно широко назначаются в первую очередь ГК [17], которые на ранних этапах лечения позволяют быстро устранять явления артрита. Однако продолжительная гормональная терапия, особенно высокими дозами, связана с повышенным риском развития неблагоприятных реакций, включая ИЗЛ [27]. В то же время доказательства эффективности ГК в отношении собственно ИЗЛ у больных РА отсутствуют [9]. У наших больных РА с ИЗЛ гормональная терапия была, скорее, «традиционно» стереотипной для РА в целом и характеризовалась частым назначением и необоснованно длительным применением ГК в средних дозах. При этом наличие ИЗЛ не влияло на частоту назначения, суммарную длительность использования и максимальную дозу ГК. По мнению других исследователей, кумулятивная доза ГК не оказывает значимого воздействия на 5-летнее прогрессирование ИЗЛ при РА [25].

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 7. Фармакотерапия ГИБП и тсБПВП (n=982)  
Table 7. Pharmacotherapy with bDMARDs and tsDMARDs (n=982)

| Показатель                                                                      | Группа с ИЗЛ (n=82) | Группа без ИЗЛ (n=900) | p       |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|---------|
| Возраст начала терапии ГИБП/тсБПВП, годы, М±SD                                  | 58±10,5             | 47±15,1                | <0,0001 |
| Период от дебюта РА до назначения ГИБП/тсБПВП, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 8 [3; 15]           | 7 [3; 13,5]            | >0,05   |
| Длительность терапии ГИБП/тсБПВП, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]              | 1 [0; 3]            | 1 [0; 4]               | >0,05   |
| Ранее не получали ГИБП/тсБПВП, n (%)                                            | 31 (37,8)           | 364 (40,4)             | >0,05   |
| Имели опыт приема ГИБП/тсБПВП, n (%)                                            | 51 (62,2)           | 536 (59,6)             | >0,05   |
| Число ГИБП/тсБПВП в анамнезе, Ме [25-й; 75-й перцентили]                        | 1 [1; 1]            | 1 [1; 2]               | 0,03    |
| Препараты, n (%):                                                               |                     |                        |         |
| иФНОα                                                                           | 11 (13,4)           | 407 (45,2)             | <0,0001 |
| иИЛ6                                                                            | 6 (7,3)             | 153 (17)               | 0,01    |
| анти-В-клеточные препараты                                                      | 75 (91,5)           | 464 (51,6)             | <0,0001 |
| блокатор костимуляции Т-лимфоцитов                                              | 4 (4,9)             | 103 (11,4)             | 0,04    |
| иJAK                                                                            | 2 (1,2)             | 119 (13,2)             | 0,001   |

Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что как в нашей стране, так и за рубежом принцип Т2Т пока не получил широкого распространения и подбор адекватной терапии занимает слишком много времени. Период от начала заболевания до назначения первого ГИБП у больных РА с ИЗЛ, госпитализированных в НИИР им. В.А. Насоновой, составлял от 3 до 15 (!) лет. При этом МТ изначально назначался подавляющему числу пациентов с РА (при РА с ИЗЛ — реже), но в дальнейшем, при неудовлетворительных результатах терапии, для ее коррекции использовались не ГИБП, а сБПВП (в среднем около 3 препаратов). По-видимому, имевшие место до сегодняшнего дня неопределенность и даже настороженность в отношении роли МТ в индукции и поддержании ИЗЛ у больных РА, а также сомнения в эффективности этого препарата при РА с ИЗЛ распространились и на другие группы сБПВП, которые ранее назначались нашим пациентам с ИЗЛ. Исследование показало, что эти пациенты реже, чем больные без ИЗЛ, использовали МТ, лефлуномид и сульфасалазин, но значительно чаще — гидроксихлорохин при сопоставимой суммарной длительности приема каждого препарата. Аналогичные тенденции применения сБПВП при РА с ИЗЛ наблюдаются не только в России [16, 17]. Сегодня уже очевидно, что отношение к назначению МТ при РА с ИЗЛ должно быть пересмотрено. Терапия МТ не вызывает развития, прогрессирования и обострения ИЗЛ при РА [9, 25, 28], к тому же она может способствовать замедлению сроков дебюта ИЗЛ [29]. Более редкое использование лефлуномида российскими ревматологами у больных РА с ИЗЛ можно только приветствовать, поскольку, с одной стороны, это совпадает с мировыми тенденциями [17], а с другой — ассоциируется с повышенным риском развития и прогрессирования пневмонита/альвеолита у больных РА [30]. Следует, однако, отметить, что не все исследователи разделяют точку зрения о возможности индуцированного лефлуномидом прогрессирования ИЗЛ [25].

Прежде чем обсудить особенности фармакотерапии РА с ИЗЛ с помощью ГИБП и тсБПВП, уточним, чем отличается течение РА с ИЗЛ от течения РА без ИЗЛ у больных, вклю-

ченных в наше исследование. В первую очередь это возраст, пол, значимо большая частота сопутствующих заболеваний, ревматоидных узелков, в том числе в легких, а также позитивность по РФ и АЦЦП. И все эти отличия наблюдаются на фоне *сходной* длительности и активности артрита как при наличии, так и при отсутствии ИЗЛ. Другими словами, при выборе тех или иных ГИБП и тсБПВП следует, с одной стороны, учитывать наличие ИЗЛ, а с другой — имеющиеся доказательства полезности/безвредности их использования в терапии этого системного проявления РА [9, 14, 24, 31–33]. В качестве противопоказаний целесообразно рассматривать пожилой возраст пациентов и имеющуюся мультиморбидную нагрузку на организм [19, 20].

В целом в нашей стране подходы к терапии РА с ИЗЛ и ранее, и сегодня [9] отражают некоторые общемировые тенденции и накопленный опыт лечения этого грозного проявления РА. Результаты настоящего исследования показали, что в России больные РА с ИЗЛ значительно чаще (в 62,2% случаев) получали ГИБП, хотя и использовали меньшее число разных препаратов этой группы по сравнению с больными РА без ИЗЛ. Очевидным лидером по частоте назначения и препаратом выбора у наших пациентов с ИЗЛ являлся ритуксимаб, поскольку он продемонстрировал отчетливую тенденцию к лучшей выживаемости пациентов и замедлению прогрессирования легочного поражения [32]. Вместе с тем наше исследование выявило, что, к сожалению, другие классы ГИБП (иИЛ6 и блокатор костимуляции Т-лимфоцитов) и тсБПВП, доказавшие свое положительное действие при РА с ИЗЛ [31, 33, 34], используются отечественными ревматологами при этом субтипе РА значительно реже. Возможно, но уже к счастью, аналогичная ситуация имеет место и с иФНОα, которые при РА с ИЗЛ следует назначать с осторожностью [9], поскольку ИЗЛ считается относительным противопоказанием к их применению [11, 18].

**Заключение.** Выявленные особенности фармакотерапии больных РА с ИЗЛ, включая частоту применения, выбор и дозы ГК, БПВП, ГИБП и тсБПВП, вероятно, связаны, с одной стороны, с наличием ИЗЛ, а с другой — с большой мультиморбидной нагрузкой и более старшим возрастом пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22; 388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8. Epub 2016 May 3.
2. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Oct;18(10):591–602. doi: 10.1038/s41584-022-00827-y. Epub 2022 Sep 6.
3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
4. Wang D, Zhang J, Lau J, et al. Mechanisms of lung disease Development in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Oct;15(10):581–596. doi: 10.1038/s41584-019-0275-x. Epub 2019 Aug 27.
5. Hyldgaard C, Ellingsen T, Hilberg O. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: clinical characteristics and predictors of mortality. *Respiration*. 2019;98(5):455–460. doi: 10.1159/000502551. Epub 2019 Oct 9.
6. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N. The lung in rheumatoid arthritis: focus on interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Oct;70(10):1544–1554. doi: 10.1002/art.40574. Epub 2018 Sep 4.
7. Sparks JA, Jin Y, Cho SK. Prevalence, incidence and cause-specific mortality of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease among older rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2; 60(8):3689–3698. doi: 10.1093/rheumatology/keaa836.
8. Samhoury BF, Vassallo R, Achenbach SJ. Incidence, risk factors, and mortality of clinical and subclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a population-based cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Dec;74(12):2042–2049. doi: 10.1002/acr.24856. Epub 2022 Aug 10.
9. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Авдеев СН. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. Научно-практическая ревматология. 2022;60(6):1. [Nasonov EL, Ananyeva LP, Avdeev SN. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A multidisciplinary problem in rheumatology and pulmonology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2022;60(6):1. (In Russ.)].
10. Fischer A, Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2019 Oct;38(10):2673–2681. doi: 10.1007/s10067-019-04720-0. Epub 2019 Aug 19.
11. Diesler R, Cottin V. Pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: From pathophysiology to treatment strategies. *Expert Rev Respir Med*. 2022 May;16(5):541–553. doi: 10.1080/17476348.2022.2089116. Epub 2022 Jun 29.
12. Akiyama M, Kaneko Y. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Autoimmun Rev*. 2022 May;21(5):103056. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103056. Epub 2022 Feb 1.
13. Kelly C, Emery P, Dieude P. Current issues in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease (RA-ILD). *Lancet Rheumatol*. 2021 Nov;3(11):e798–e807. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00250-2.
14. England BR, Herschberger D. Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 May;32(3):255–263. doi: 10.1097/BOR.0000000000000703.
15. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, et al. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: current concepts for the diagnosis and treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Oct 23;6:238. doi: 10.3389/fmed.2019.00238. eCollection 2019.
16. Krüger K. Interstitial lung disease (ILD) – when and how to treat. *Z Rheumatol*. 2020 Oct;79(8):780–781. doi: 10.1007/s00393-020-00829-9.
17. Albrecht K, Strangfeld A, Marschall U. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: incidence, prevalence and related drug prescriptions between 2007 and 2020. *RMD Open*. 2023 Jan;9(1):e002777. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002777.
18. Huang Y, Lin W, Chen Z, et al. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: Angel or demon? *Drug Des Devel Ther*. 2019 Jul 1;13:2111–2125. doi: 10.2147/DDDT.S204730. eCollection 2019.
19. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Савушкина НМ и др. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. Современная ревматология. 2019;13(3):10–16. [Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, et al. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):10–16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-10-16
20. Гордеев АВ, Матянова ЕВ, Олюнин ЮА и др. Труднолечимый ревматоидный артрит (difficult-to-treat RA) в клинической практике ревматологического стационара. Первый взгляд. Современная ревматология. 2022;16(2):13–20. [Gordeev AV, Matyanova EV, Olyunin YuA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in the clinical practice of a rheumatological hospital. First look. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):13–20. (In Russ.)]. doi:10.14412/19967012-2022-2-13-20
21. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557–571. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and International guidelines. A pilot study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(5):557–571. (In Russ.)].
22. Nagy G, Roodenrys NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344.
23. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992 Mar;41(3):237–48. doi: 10.1016/0165-1781(92)90005
24. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: Manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev*. 2021 Jun 23; 30(160):210011. doi: 10.1183/16000617.0011-2021. Print 2021 Jun 30.
25. Chen J, Chen Y, Liu D, et al. Predictors of long term prognosis in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Sci Rep*. 2022 Jun 8;12(1):9469. doi: 10.1038/s41598-022-13474-w.
26. Zhang Y, Li H, Wu N, et al. Retrospective study of the clinical characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2017 Apr;36(4):817–823. doi: 10.1007/s10067-017-3561-5. Epub 2017 Feb 12.
27. Kronzer VL, Huang W, Dellaripa PF, et al. Lifestyle and clinical risk factors for incident rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2021 May;48(5):656–663. doi: 10.3899/jrheum.200863. Epub 2020 Nov 15.
28. Li L, Liu R, Zhang Y, et al. A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristic and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2020 May;39(5):1457–1470. doi: 10.1007/s10067-019-04846-1. Epub 2019 Dec 19.
29. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019 May 5;9(5):e028466. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028466.
30. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Leflunomide use and risk of lung disease in rheumatoid arthritis: A systematic literature review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2016 May;43(5):855–60. doi: 10.3899/jrheum.150674. Epub 2016 Mar 15.

31. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, et al. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Lights and shadows. *J Clin Med*. 2020 Apr 10;9(4):1082. doi: 10.3390/jcm9041082.
32. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S, et al. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases — A systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Dec;50(12):2297–305. doi: 10.1093/rheumatology/ker289. Epub 2011 Oct 22.
33. Nelson D, McLaughlin M, Östör A. Abatacept and its impact on interstitial lung disease: A systematic literature review. *Ann Rheumatic Dis*. 2015;74:1015. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2004
34. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, et al. A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. *Inflammopharmacology*. 2022 Jun;30(3):705–712. doi: 10.1007/s10787-022-00936-w. Epub 2022 Apr 24.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.10.2023/05.12.2023/11.12.2023

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания по теме №1021051503137-7. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of a government assignment on topic №1021051503137-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гордеев А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>

Галушко Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2776-4276>

Матьянова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2135-5524>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>