

В.О. Бомбела
І.І. Шаповал
І.О. Кедик
І.В. Орлова
Л.С. Перебетюк
Л.В. Швець
М.А. Станіславчук

Вінницький національний
медичний університет
імені М.І. Пирогова,
Вінниця

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО СКРИНІНГУ, МОНІТОРИНГУ ТА ЛІКУВАННЯ ІНТЕРСТИЦІЙНОГО УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, інтерстиційне ураження легень, фіброзуючі зміни легень, скринінг, моніторинг, дифузійна здатність легень.

Анотація. Інтерстиційне захворювання легень (ІЗЛ) при ревматоїдному артриті (РА) є одним із клінічно значущих позасуглобових проявів, що асоціюється з погіршенням функціонального стану, зниженням якості життя та підвищенням ризику несприятливого прогнозу. **Мета** огляду: систематизувати сучасні доказові дані щодо епідеміології, факторів ризику, скринінгу, моніторингу, критеріїв прогресування та лікування РА з ІЗЛ (РА-ІЗЛ). Огляд виконано як систематизований аналіз наукових джерел, відібраних відповідно до підходів PRISMA 2020. Пошук охоплював публікації 2021–2026 рр. у базах PubMed / MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, Embase та Cochrane Library, а також клінічні рекомендації професійних організацій. Узагальнені дані показали, що поширеність ІЗЛ при РА суттєво залежить від способу виявлення: у реєстрових дослідженнях частіше фіксуються клінічно маніфестні випадки, тоді як активне застосування комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (high-resolution computed tomography — HRCT) дозволяє виявляти субклінічні форми. Основними факторами ризику є старший вік, чоловіча стать, куріння, триваліший перебіг РА, серопозитивність за ревматоїдним фактором та антитілами до циклічного цитрулінованого пептиду, висока активність захворювання, зниження форсованої життєвої ємності легень (Forced Vital Capacity — FVC), погіршення дифузійної здатності легень для монооксиду вуглецю (Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide — DLCO) та виявлення патерну звичайної інтерстиційної пневмонії. Скринінг доцільно будувати як селективний ризикорієнтований процес із використанням клінічної оцінки, аускультатії, функціональних досліджень легень і HRCT. Моніторинг має ґрунтуватися на динаміці симптомів, показниках FVC і DLCO та радіологічних змінах. Лікування має бути фенотипорієнтованим: при імунзапальному фенотипі розглядаються імуносупресивні та біологічні засоби, тоді як при прогресивному фіброзуючому перебігу важливого значення набуває протифібротична терапія.

Інтерстиційне захворювання легень (ІЗЛ) при ревматоїдному артриті (РА), або РА-асоційоване ІЗЛ (РА-ІЗЛ), є одним із важливих позасуглобових проявів та може впливати на прогноз, функціональний стан, якість життя та вибір протиревматичної терапії. Актуальність цієї проблеми зумовлена тим, що легенеve ураження може мати субклінічний перебіг, виявлятися вже після формування фіброзних змін або прогресувати незалежно від контролю суглобового синдрому.

За даними H.F. Wang та співавторів, узагальнена поширеність ІЗЛ серед пацієнтів із РА становила близько 18,7%, а до чинників ризику належали чоловіча стать, старший вік, куріння, триваліший перебіг РА, позитивність ревматоїдного фактора (РФ) й антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду

(АЦЦП), вища активність захворювання, застосування лефлуноміду та глюкокортикоїдів [1]. Клінічна значущість РА-ІЗЛ посилюється його зв'язком зі смертністю. У проспективному когортному дослідженні Y.J. Song та співавторів порівнювали 200 пацієнтів із РА та ІЗЛ і 415 пацієнтів без такого ураження. Смертність у групі РА-ІЗЛ становила 2,78 випадку на 100 пацієнто-років, тоді як у групі РА без ІЗЛ летальних випадків за період спостереження не зафіксовано. Автори також встановили, що висока активність РА, дифузійна здатність легень для монооксиду вуглецю (Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide — DLCO) <60% від належного значення та візуалізаційний патерн звичайної інтерстиційної пневмонії (Usual Interstitial Pneumonia — UIP) були пов'язані з підвищеним ризиком смерті [2]. Отже,

оцінювання активності РА, функціонального стану легень і томографічного патерну має безпосереднє прогностичне значення, а не лише діагностичну роль. Проблема раннього виявлення РА-ІЗЛ залишається складною, оскільки клінічні симптоми можуть бути неспецифічними або маскуватися низькою фізичною активністю, серцево-судинною коморбідністю, інфекційними ускладненнями чи токсичністю лікарських засобів. L. Groseanu та C. Niță у систематичному огляді показали, що прогресування й смертність при РА-ІЗЛ найчастіше асоціювалися з UIP-патерном, зниженням форсованої життєвої ємності легень (Forced Vital Capacity — FVC), низькою DLCO, старшим віком, чоловічою статтю та серопозитивністю [3].

Сучасний стан досліджень також демонструє, що терапія РА-ІЗЛ залишається неоднозначною. N. Mena-Vázquez та співавтори у проспективній когорті встановили, що у 71,9% пацієнтів із РА-ІЗЛ, які отримували абатацепт, відмічені стабілізація або покращення легеневого процесу протягом періоду спостереження [4]. В. Atienza-Mateo та співавтори надалі показали, що ефективність абатацепту аналізувалася окремо при UIP-патерні та патерні неспецифічної інтерстиційної пневмонії (Non-Specific Interstitial Pneumonia — NSIP), що важливо для персоналізації лікування залежно від радіологічного варіанта ураження [5]. Водночас Т.К. Воррапа та співавтори у систематичному огляді й метааналізі дійшли висновку, що ритуксимаб у пацієнтів із РА-ІЗЛ асоціювався зі стабілізацією або покращенням перебігу легеневого ураження, однак доказова база залишалася переважно спостережною [6]. Питання протифібротичної терапії набуло особливої ваги після появи даних щодо прогресивного фіброзуючого фенотипу. У підгруповому аналізі INBUILD E.L. Matteson та співавтори показали, що у пацієнтів із автоімунними прогресивними фіброзівними інтерстиційними захворюваннями легень нінтеданіб зменшував річне зниження FVC порівняно з плацебо [7]. Хоча це дослідження не обмежувалося лише РА, його результати мають значення для РА-ІЗЛ із прогресивним фіброзуючим перебігом, де стандартної протизапальної терапії може бути недостатньо.

Поява сучасних рекомендацій Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR) / Американського коледжу лікарів-торакооскопістів (American College of Chest Physicians — CHEST) та Європейського респіраторного товариства (European Respiratory Society — ERS) / Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR) створила підґрунтя для більш чіткої систематизації підходів до РА-ІЗЛ. ACR / CHEST у 2024 р. опублікували окремі положення щодо скринінгу, моніторингу та лікування ІЗЛ при системних автоімунних ревматичних захворюваннях, у яких РА розглядається як одна з ключових нозологій [8, 9]. ERS / EULAR у рекомендаціях 2026 р. також представили практичні підходи до скринінгу, діагностики, моніторингу й лікування ІЗЛ при хворобах сполучної тканини (Connective

Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease — CTD-ILD), включаючи РА-асоційоване ураження легень, але водночас підкреслили обмеженість доказів у низці клінічних сценаріїв [10]. Саме тому актуальною залишається потреба в систематизації окремих методів обстеження чи лікування, які можуть бути найбільш практично значущими для ревматолога.

Метою дослідження є систематизація сучасних доказових даних щодо епідеміології, факторів ризику, скринінгу, моніторингу, критеріїв прогресування та лікування ІЗЛ при РА.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження

Дослідження виконано як систематизований огляд наукових джерел, присвячених скринінгу, моніторингу та лікуванню ІЗЛ при РА. Основу пошуку, відбору й представлення джерел сформовано відповідно до рекомендацій Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020, які забезпечують прозорість етапів ідентифікації, скринінгу, оцінювання повних текстів і фінального включення публікацій в огляд [11]. Огляд мав якісний аналітичний характер, де основна увага приділялася клінічно значущим даним щодо поширеності, чинників ризику, прогнозу, раннього виявлення, функціонального спостереження, прогресування та лікування РА-ІЗЛ.

Стратегія пошуку літератури

Пошук джерел проводився у базах PubMed / MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, Embase та Cochrane Library. Додатково переглянуті офіційні сайти професійних організацій, зокрема Іспанського товариства ревматології (Spanish Society of Rheumatology — SER), Іспанського товариства пульмонології та торакальної хірургії (Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery — SEPAR), ACR, CHEST, ERS та EULAR.

Пошук охоплював роботи, опубліковані у 2021–2026 рр. Такий часовий проміжок обрано для відображення сучасного стану доказів щодо раннього виявлення РА-ІЗЛ, ролі комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (High-Resolution Computed Tomography — HRCT), функціональних досліджень легень (Pulmonary Function Test — PFT), критеріїв прогресування, застосування імуномодулювальної та протифібротичної терапії, а також оновлених міжнародних рекомендацій.

Пошукові запити формувалися англійською мовою з використанням таких ключових термінів: rheumatoid arthritis, rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease, RA-ILD, interstitial lung disease, pulmonary fibrosis, usual interstitial pneumonia, nonspecific interstitial pneumonia, high-resolution computed tomography, HRCT, pulmonary function tests, forced vital capacity, FVC, diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO, screening, monitoring, progression, mortality, treatment, biologic DMARDs, targeted synthetic DMARDs, abatacept, rituximab, tocilizumab, JAK inhibitors, nintedanib, pirfenidone, guideline, ATS, JRS, ALAT, SER, SEPAR, ACR, CHEST, ERS, EULAR.

Відбір джерел за PRISMA

Пошук у базах даних і додаткових джерелах дав змогу ідентифікувати 742 записи. Із них 156 знайдено в PubMed / MEDLINE, 214 — у Scopus, 138 — у Web of Science Core Collection, 187 — в Embase, 31 — у Cochrane Library, ще 16 джерел ідентифіковано через офіційні сайти професійних організацій, списки літератури релевантних оглядів і клінічних рекомендацій.

Після вилучення 259 дублікатів для первинного скринінгу залишилося 483 записи. На етапі перегляду назв та анотацій було виключено 323 записи, оскільки вони не відповідали темі огляду, стосувалися інших ІЗЛ, не містили окремих даних щодо РА, були присвячені лише загальним аспектам ревматичних захворювань або не висвітлювали питань скринінгу, моніторингу чи лікування. Для повнотекстового аналізу відібрано 160 публікацій. Після оцінювання повних текстів виключено 114 джерел. Основними причинами виключення були відсутність окремих даних щодо РА-ІЗЛ, дублювання результатів уже включених досліджень, відсутність клінічно значущих даних, обмеження лише молекулярними або експериментальними аспектами без практичного зв'язку з веденням пацієнтів, недоступність повного тексту, формат тез конференцій, редакційних коментарів або листів до редактора. До фінального аналізу включено 46 джерел. Схема відбору джерел за методом PRISMA наведена на рис. 1.

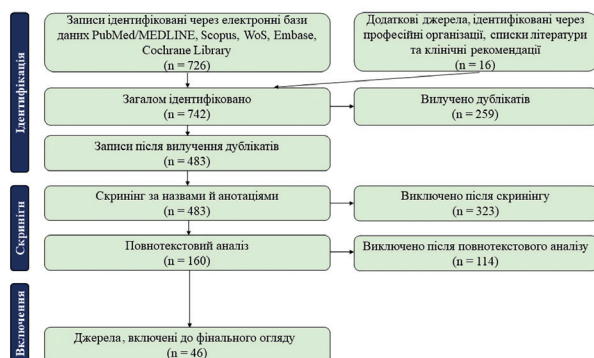


Рис. 1. PRISMA-діаграма відбору джерел

Критерії включення та виключення

Критерії включення сформовані з урахуванням модифікованого підходу PICO (Population, Intervention, Comparison, and Outcome). Популяцію становили дорослі пацієнти з РА і підтвердженим ІЗЛ або підозрою на нього. Клінічний контекст охоплював РА-асоційоване ІЗЛ, включно з субклінічними, клінічно маніфестними та прогресивними фіброзуючими формами. За наявності порівняння враховувалися пацієнти з РА без ІЗЛ, хворі з різними радіологічними патернами РА-ІЗЛ або групи пацієнтів, в яких використовували різні терапевтичні підходи.

До огляду включали рандомізовані контрольовані дослідження, когортні дослідження, дослідження реальної клінічної практики, систематичні огляди, метааналізи, аналітичні огляди та клінічні рекомендації, якщо вони містили дані щодо РА-

асоційованого ІЗЛ або виокремлювали РА у ширшій групі системних автоімунних ревматичних захворювань. Не включалися публікації, присвячені ІЗЛ без зв'язку з РА, дослідження інших ревматичних захворювань без окремого аналізу РА-ІЗЛ, експериментальні роботи без клінічних даних, окремі клінічні випадки без аналітичного узагальнення, тези конференцій, листи до редактора, редакційні коментарі та публікації без доступного повного тексту.

Вилучення та систематизація даних

Із кожного включеного джерела вилучалися такі дані: рік публікації, країна або міжнародна організація, тип дослідження, кількість пацієнтів, характеристики популяції, критерії діагностики РА, спосіб підтвердження ІЗЛ, радіологічний патерн, показники PFT, тривалість спостереження, критерії прогресування, терапевтичні втручання, основні результати та обмеження дослідження. Матеріал систематизовано за тематичним принципом: епідеміологія та клінічне значення РА-ІЗЛ; фактори ризику й клініко-радіологічні фенотипи; скринінг і раннє виявлення; моніторинг і критерії прогресування; лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ

Епідеміологія та клінічне значення РА-ІЗЛ

РА-ІЗЛ є одним із найбільш прогностично несприятливих позасуглобових проявів РА, оскільки поєднує хронічне автоімунне запалення, ремоделювання легеневої тканини, фіброзуючі зміни та поступове зниження функціонального резерву дихальної системи. На відміну від ізолюваного суглобового перебігу РА, наявність ІЗЛ змінює маніфестацію основного захворювання, зумовлюючи потребу в пульмонологічному спостереженні, проведенні HRCT та регулярному моніторингу FVC і DLCO. Тому РА-ІЗЛ доцільно розглядати не як супутній прояв, а як окремий клінічний фенотип РА, що має власні чинники ризику, темпи прогресування та прогностичні наслідки.

Частота РА-ІЗЛ істотно залежить від джерела даних і способу виявлення. У реєстрових та адміністративних базах, де враховуються переважно клінічно встановлені діагнози, поширеність зазвичай нижча, тоді як у дослідженнях із активним використанням комп'ютерної томографії (КТ) частіше виявляються субклінічні або малосимптомні форми. Саме ця різниця пояснює розбіжність між офіційно зареєстрованою РА-ІЗЛ та реальною частотою інтерстиційних змін у пацієнтів із РА.

У великому популяційному дослідженні L. Fidler та співавторів, серед 184 400 пацієнтів із РА ідентифіковано 5722 випадки РА-ІЗЛ, що становило 3,1% від загальної когорти. Водночас автори показали підвищення частоти нових випадків із 1,6 до 3,3 на 1000 пацієнтів із РА, тобто відносне збільшення становило 204%. Кумулятивна поширеність також зросла з 8,4 до 21,1 на 1000 пацієнтів із РА, що відповідало 250% відносного приросту. Важливо, що смертність, пов'язана з РА-ІЗЛ, знижувалася, однак саме ІЗЛ залишалося причиною смерті у близько 29% випадків серед пацієнтів із РА-ІЗЛ [12]. Інші популяційні дані підтверджу-

ють, що навіть при відносно невисокій зареєстрованій поширеності РА-ІЗЛ чинить значний вплив на виживаність. Р.-А. Juge та співавтори за даними французької національної медичної бази встановили, що зі 173 132 пацієнтів із РА у 4330 осіб (2,5%) виявлено ІЗЛ. Після зіставлення група РА-ІЗЛ була пов'язана з підвищенням ризику смерті у 3,4 раза порівняно з пацієнтами з РА без ІЗЛ. Слід зазначити, що більш високим ризик був у пацієнтів віком до 75 років, у чоловіків і в осіб, у яких ІЗЛ передувало встановленню діагнозу РА [13].

Значення активного скринінгу продемонстровано у проспективному дослідженні К. Fritsch та співавторів, у якому 492 пацієнти з РА без встановленого ІЗЛ пройшли низькодозову КТ із фотон-лічильним детектором, рентгенографію органів грудної клітки та РФТ. Інтерстиційні зміни на КТ зафіксовані у 35% пацієнтів. Водночас клінічна оцінка і функціональні тести виявляли відхилення лише у 44 та 22% КТ-позитивних випадків відповідно, а рентгенографія показувала фіброзуючі зміни лише у 6,5% пацієнтів цієї підгрупи [14]. Це дослідження демонструє приховану частину епідеміології РА-ІЗЛ, де у значної кількості пацієнтів можуть виникати ранні або малосимптомні інтерстиційні зміни, які не виявляються за допомогою стандартної клінічної оцінки. Ризик прогресування РА-ІЗЛ не є однаковим для всіх пацієнтів і значною мірою залежить від радіологічного патерну, функціонального стану легень і тривалості легеневого ураження. У ретроспективному дослідженні А. Denis та співавторів РА-ІЗЛ асоціювалося з удвічі вищим ризиком смерті порівняно з РА без ІЗЛ. Прогресуючий фіброзуючий фенотип відмічено у близько 3% загальної когорти РА та майже у 50% пацієнтів із РА-ІЗЛ [15]. Дані J.-W. Kim та співавторів деталізують вплив прогресування на прогноз. У ретроспективному дослідженні за участю 151 пацієнта з РА-ІЗЛ середній вік становив 64,3 року, частка чоловіків — 48,3%, а UIP-патерн виявлено у 60,3% випадків. За середній період спостереження 4 роки прогресування ІЗЛ зафіксовано у 58,3% пацієнтів, стабілізацію — у 29,1%, покращення стану — у 12,6%, а смертність становила 21,2%. Найчастішими причинами смерті були погіршення перебігу ІЗЛ та легеневої інфекції [16]. Зв'язок між системним запаленням, активністю РА та ризиком ІЗЛ підтверджується також реєстровими даними. Н.К. Min та співавтори за матеріалами KOBIO-реєстру (The Korean College of Rheumatology Biologics and targeted therapy registry) встановили, що старший вік, чоловіча стать, вища середньозважена активність РА за індексом DAS28 та вищий титр РФ пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ІЗЛ у пацієнтів із РА [17]. У систематичному огляді та метааналізі М. Qiu та співавторами узагальнено чинники, пов'язані зі смертністю при РА-ІЗЛ. До них належали старший вік, чоловіча стать, куріння, вищий композитний фізіологічний індекс, нижчі значення DLCO та FVC, UIP-патерн за даними HRCT, емфізема та загострення ІЗЛ [18].

Таким чином, епідеміологічна характеристика РА-ІЗЛ свідчить про варіабельність цієї проблеми:

за даними адміністративних реєстрів, частота клінічно встановленого ІЗЛ становить близько 3% пацієнтів із РА, однак активне КТ-обстеження може виявляти інтерстиційні зміни у значно більшій частці пацієнтів.

ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА КЛІНІКО-РАДІОЛОГІЧНІ ФЕНОТИПИ РА-ІЗЛ

Фактори ризику РА-ІЗЛ доцільно розглядати не як ізольований перелік ознак, а як поєднання демографічних, поведінкових, імунологічних, генетичних і клініко-функціональних характеристик пацієнта. Найбільш стабільно в сучасних дослідженнях повторюються такі чинники, як старший вік, чоловіча стать, куріння, серопозитивність за РФ або АЦЦП, вища активність РА, триваліший перебіг захворювання, зниження легеневої функції та фіброзуючий характер змін за даними HRCT.

Клініко-радіологічна неоднорідність РА-ІЗЛ є важливим компонентом оцінки прогнозу. Найчастіше описуються два основні патерни: UIP та NSIP. UIP-патерн зазвичай асоціюється з фіброзуючим перебігом, більшою подібністю до ідіопатичного легеневого фіброзу, вищим ризиком зниження функції легень і гіршим виживанням. NSIP-патерн частіше розглядається як відносно сприятливіший варіант, хоча він також може прогресувати й потребує регулярного спостереження. У популяційній когорті В. F. Samhourі та співавторами показано, що РА-ІЗЛ формується не лише як клінічно очевидне ускладнення, а й як субклінічний процес, який може бути виявлений під час візуалізаційного обстеження. Автори встановили, що протягом 20 років РА-ІЗЛ виникало майже в 1 із 6 пацієнтів із РА, а його наявність пов'язана зі зниженням виживаності [19].

Окрему роль у стратифікації ризику відіграє поєднання статі, серологічного статусу та куріння. G.C. McDermott та співавтори порівняли різні підтипи РА-ІЗЛ і показали, що UIP-патерн мав окремий профіль ризику: він був пов'язаний зі старшим віком на момент встановлення РА, чоловічою статтю та серопозитивністю. Поєднання чоловічої статі, серопозитивності та куріння підвищувало ризик UIP-патерну при РА майже у 7 разів порівняно з пацієнтами без цих чинників [20]. Генетичний компонент ризику підтверджено у великій когорті ветеранів США, яку проаналізували А.М. Wheeler та співавтори. Із 2556 пацієнтів з РА у 238 осіб, тобто 9,3%, виявлено ІЗЛ. Носійство промоторного варіанта MUC5B rs35705950 пов'язане з понад 2-разовим підвищенням ризику РА-ІЗЛ, тоді як TOLLIP і HLA-DRB1 не показали такого самого зв'язку [21].

Роль класичних клінічних чинників підтверджена в ретроспективному дослідженні А. Ben Текауа та співавторів, до якого включили 52 пацієнти з РА-ІЗЛ і 52 пацієнти з РА без ІЗЛ. Пацієнти з легенеvim ураженням частіше були курцями, мали вищу частоту АЦЦП-позитивності, ерозивного перебігу та вищу активність захворювання. За даними HRCT, NSIP виявлено у 28,8%, UIP — у 17,3%, організуючу пневмонію — у 25%, гостру інтерстиційну пневмонію — у 13,5% [22]. Дані В. Supra-Udom та співав-

торів свідчать, що розподіл фенотипів може відрізнятися залежно від популяції та способу скринінгу. У тайській когорті з 290 пацієнтів із РА ІЗЛ підтверджено у 13 випадках, що становило 4,5%. Найпоширенішим КТ-патерном був NSIP, який виявлено у 69,2% пацієнтів із РА-ІЗЛ, тоді як UIP становив 15,4%, а поєднання NSIP з організуючою пневмонією — ще 15,4% [23]. Фенотипове значення UIP і NSIP додатково підтверджено у мультицентровій реєстровій когорті V. Marcoux та співавторами. Серед 161 пацієнта з РА-ІЗЛ UIP-патерн відмічали частіше, ніж NSIP: 55,9 проти 44,1%. Лише 27% пацієнтів отримували лікування протягом медіани спостереження 4 роки, що відображало гетерогенність реальної клінічної практики. При цьому пацієнти з NSIP мали нижчий ризик смерті або трансплантації легень порівняно з пацієнтами з UIP [24].

Імунозапальний профіль пацієнта також має значення для оцінки ризику. M. Zhang та співавтори у систематичному огляді й метааналізі показали, що з РА-ІЗЛ пов'язані чоловіча стать, старший вік, триваліший перебіг РА, куріння, позитивність РФ і АЦЦП, вищі титри РФ і АЦЦП, а також підвищені рівні швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивного білка [25].

Питання довготривалого прогнозу окремо розглянули J. Chen та співавтори, які оцінили 60 пацієнтів із РА-ІЗЛ із використанням HRCT і PFT на початку спостереження та через 5 років. Автори встановили, що старший вік пов'язаний із гіршими довготривалими наслідками та вищим ризиком прогресивного перебігу РА-ІЗЛ [26].

Окреме значення для практичної систематизації факторів ризику має пропозиція SER / SEPAR, у межах якої J. Narváez та співавтори [27] узагальнили основні фактори ризику розвитку ІЗЛ при РА за результатами систематичного огляду літератури (табл. 1).

Таблиця 1

Основні фактори ризику розвитку ІЗЛ при РА за SER / SEPAR

Фактори ризику	Рівень доказовості
Чоловіча стать	2+
Старший вік і пізній початок захворювання	2++
Тривалість РА	2+
Куріння	2++
Стойка помірна або висока активність РА за індексом активності захворювання у 28 суглобах (DAS28)	2++
Позитивний РФ	2++
Позитивні АЦЦП, особливо у високих титрах	1+
Антитіла до карбамільованих білків	3
Матрична металопротеїназа-7, інтерферон-γ-індукований білок-10 / CXCL10, інтерлейкін-18, білки теплового шоку 90 і 70 кДа	2-
Мутації гена <i>MUC5B</i>	2+
Мутації генів теломери, що спричиняють прискорене скорочення теломер	2+

Примітка: таблицю перекладено українською мовою без зміни змісту за оригінальною роботою J. Narváez et al. [27].

Наведені фактори ризику підтверджують, що РА-ІЗЛ формується на перетині кількох механізмів: демографічної вразливості, тютюнового впливу, імунологічної активності РА, генетичної схиль-

ності та можливої участі нових біомаркерів. Водночас SER / SEPAR не включили біомаркерів, які знаходяться на етапі вивчення, в практичну шкалу скринінгу, оскільки їхні доступність і клінічна перевага над традиційними факторами ризику ще недостатньо підтверджені. Для практичного відбору безсимптомних пацієнтів із нормальною аускультатцією SER / SEPAR запропонували окрему бальну шкалу, в якій граничне значення для подальшого скринінгу становить ≥ 5 балів.

Отже, чинники ризику РА-ІЗЛ формують кілька взаємопов'язаних фенотипів. Перший можна умовно визначити як фіброзуючий високоризиковий фенотип, для якого характерні старший вік, чоловіча стать, куріння, серопозитивність, MUC5B-асоційована схильність і UIP-патерн. Другий фенотип пов'язаний із високою активністю РА, АЦЦП-позитивністю, ерозивним перебігом і системним запаленням. Третій фенотип охоплює пацієнтів із малосимптомними або субклінічними інтерстиціальними змінами, які можуть не мати виражених функціональних порушень, але потребують динамічного спостереження.

СКРИНІНГ І РАННЄ ВИЯВЛЕННЯ РА-ІЗЛ

Скринінг РА-ІЗЛ має ключове значення, оскільки клінічна маніфестація ІЗЛ часто настає пізніше, ніж виникають структурні зміни в легеневій тканині. У пацієнтів із РА кашель і задишка можуть бути маловираженими, неспецифічними або помилково пов'язаними з віком, низькою фізичною активністю, серцево-судинною коморбідністю, інфекціями чи побічними ефектами лікування. Тому раннє виявлення РА-ІЗЛ не може ґрунтуватися лише на наявності респіраторних скарг.

Найбільш чутливим методом підтвердження ІЗЛ залишається HRCT, однак її рутинне використання у всіх пацієнтів із РА залишається дискусійним через променеве навантаження, вартість та доступність. Функціональні дослідження легень, зокрема спірометрія та оцінка DLCO, мають важливе значення, але не завжди достатні для раннього виявлення мінімальних або субклінічних інтерстиціальних змін. Тому сучасна послідовність скринінгу поступово зміщується від універсального КТ-обстеження всіх пацієнтів до селективного ризикорієнтованого підходу.

Однією з найбільш практично орієнтованих спроб стандартизувати такий підхід стала пропозиція SER / SEPAR. J. Narváez та співавтори розробили критерії на основі систематичного огляду літератури та Дельфі-методології із залученням мультидисциплінарної групи експертів. До наукового комітету увійшли 2 ревматологи й 2 пульмонологи, а до експертної панелі — 7 ревматологів і 7 пульмонологів. Експерти оцінювали кожне положення за шкалою від 1 до 5, де 1 означало повну незгоду, а 5 — повну згоду. Ступінь згоди визначався як частка експертів, які поставили оцінку 4 або 5, а консенсусом вважали ситуацію, коли таких оцінок було не менше ніж 75%. Визначення 1-го, 2-го і 3-го раундів Дельфі означає послідовні етапи експертного погодження. Тобто 1-й

раунд був первинним анонімним оцінюванням запропонованих положень експертною панеллю; 2-й раунд проводився для повторного оцінювання пунктів, які потребували уточнення або не отримали достатньої згоди після 1-го етапу; 3-й раунд використовувався для додаткового перегляду окремих спірних положень, щодо яких не вдалося досягти консенсусу після 2-го раунду, або які потребували уточнення за результатами обговорення [27]. На основі систематичного огляду, доказів і клінічного досвіду експертів SER / SEPAR сформували скринінгові критерії для виявлення ІЗЛ у пацієнтів із РА (табл. 2).

Таблиця 2

Скринінгові критерії SER / SEPAR для виявлення ІЗЛ у пацієнтів із РА

Клінічна ситуація, в якій проводиться скринінг ІЗЛ	Ступінь згоди експертів
Пацієнти з респіраторними симптомами – кашлем та/або задишкою – тривалістю понад 3 міс	100% у 1-му раунді Дельфі
Пацієнти, у яких під час аускультатії легень виявляється крепітація типу «Velcro», навіть за відсутності симптомів	100% у 1-му раунді Дельфі
Пацієнти без респіраторних симптомів і з нормальною аускультатією легень; скринінг проводиться відповідно до суми балів за факторами ризику	78,6% у 2-му раунді Дельфі
Фактори ризику для розрахунку загальної суми балів	Бали
Вік ≥ 60 років	2
Чоловіча стать	1
Куріння в анамнезі або активне куріння ≤ 20 пачок-років	2
Куріння в анамнезі або активне куріння > 20 пачок-років	3
Тривалість РА > 5 років	1
Стійка помірна або висока активність РА: середній DAS28-ШОЕ $> 3,2$ від моменту встановлення діагнозу при ранньому РА або DAS28-ШОЕ $> 3,2$ протягом мінімум 6 міс при встановленому РА	1
Ревматоїдний фактор > 3 верхніх меж норми	1
АЦЦП ≤ 3 верхніх меж норми	2
АЦЦП > 3 верхніх меж норми	3
Сімейний анамнез ІЗЛ	1
Як проводити скринінг	Ступінь згоди експертів
У пацієнтів із кашлем та/або задишкою тривалістю понад 3 міс: рентгенографія грудної клітки та PFT, включно зі спірометрією та DLCO; залежно від результатів слід розглянути HRCT	71,4% у 3-му раунді Дельфі; консенсусу не досягнуто
У пацієнтів із крепітацією типу «Velcro» під час аускультатії легень: безпосереднє виконання HRCT	100% у 1-му раунді Дельфі
У пацієнтів без респіраторних симптомів і з нормальною аускультатією, які мають 5–6 балів за шкалою ризику: спочатку рентгенографія грудної клітки та PFT, включно зі спірометрією та DLCO; залежно від результатів слід розглянути HRCT	78,6% у 2-му раунді Дельфі
Якщо сума балів становить ≥ 7 : безпосереднє виконання HRCT	85,7% у 2-му раунді Дельфі
Якщо PFT недоступні або є надмірна черга на їх виконання, слід розглянути безпосереднє виконання HRCT для пришвидшення діагностики. Безпосереднє виконання HRCT не виключає подальшого проведення PFT для оцінки тяжкості ІЗЛ	71,4% у 3-му раунді Дельфі

Примітки: у серологічному блоці для підрахунку загальної суми враховується лише критерій із найбільшою вагою, тобто бали за РФ і АЦЦП не підсумовуються одночасно. Граничне значення для відбору на скринінг у безсимптомних пацієнтів із нормальною аускультатією становить ≥ 5 балів. При 5–6 балах рекомендовано рентгенографію грудної клітки та PFT зі спірометрією і DLCO з подальшим розглядом HRCT залежно від результатів. При ≥ 7 балах рекомендовано безпосередньо виконувати HRCT. Таблицю перекладено українською мовою без зміни змісту за оригінальною роботою J. Narváez et al. [27].

Інтерпретація цих критеріїв свідчить, що SER / SEPAR розподіляють пацієнтів із РА на 3 скринінгові траєкторії. Перша траєкторія стосується симптомних пацієнтів, друга — пацієнтів із характерними аускультативними ознаками, третя — безсимптомних пацієнтів, у яких рішення про скринінг залежить від суми балів за факторами ризику. Найбільш однозначною ознакою для негайного направлення на HRCT є крепітація типу «Velcro», оскільки для цього пункту досягнуто 100% згоди експертів.

Алгоритм SER / SEPAR відображає послідовність клінічного рішення від щорічного опитування й аускультатії до вибору функціональних тестів або HRCT (рис. 2).

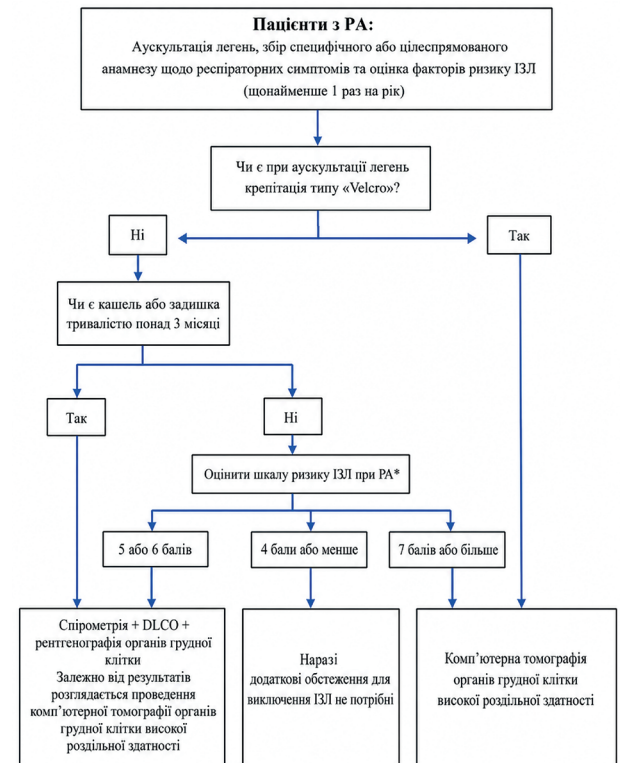


Рис. 2. Алгоритм скринінгу ІЗЛ у пацієнтів із РА за SER / SEPAR.

Примітка: рисунок перекладено українською мовою без зміни змісту за оригінальним алгоритмом J. Narváez et al. [27].

Як бачимо, алгоритм SER / SEPAR з практичної точки зору не вимагає негайного проведення КТ усім пацієнтам із РА. Водночас він не зводить скринінг лише до симптомів, оскільки безсимптомні пацієнти можуть бути відібрані для подальшого обстеження за сумою факторів ризику. Пацієнти з 0–4 балами не направляються на додаткові обстеження на цьому етапі, але залишаються в системі щорічного клінічного спостереження. Пацієнти з 5–6 балами проходять функціонально-рентгенологічний етап, а пацієнти з ≥ 7 балами одразу скеровуються на HRCT.

SER / SEPAR також запропоновано рекомендації щодо періодичності повторного скринінгу в пацієнтів із РА. Ці положення подано в табл. 3.

Подальші дослідження підтвердили сильні та слабкі сторони критеріїв SER / SEPAR. M. Aguilar-Coll та J. Narváez перевірили їх у когорті пацієнтів

Таблиця 3

Періодичність скринінгу ІЗЛ у пацієнтів із РА за SER / SEPAR

Періодичність скринінгу	Ступінь згоди експертів
Під час спостереження пацієнтів із РА аускультацию слід проводити щонайменше 1 раз на рік, додатково до цілеспрямованого опитування щодо респіраторних симптомів і оцінки факторів ризику розвитку ІЗЛ відповідно до наведеної вище шкали	92,9% у 1-му раунді Дельфі
Якщо під час спостереження виявляються крепітація типу «Velcro» або респіраторні симптоми — кашель та/або задишка тривалістю понад 3 міс, скринінгові тести слід повторити відповідно до наведених вище рекомендацій незалежно від того, чи були вони негативними раніше	100% у 1-му раунді Дельфі
У безсимптомних пацієнтів із нормальною аускультацией легень, сумою балів ≥ 5 і негативним результатом скринінгових тестів скринінг слід повторювати 1 раз на рік за допомогою спірометрії та DLCO	85,7% у 1-му раунді Дельфі

Примітка: таблицю перекладено українською мовою без зміни змісту за оригінальною роботою J. Narváez et al. [27].

із раннім РА. ІЗЛ виявлено у 19,2% пацієнтів, причому 57% випадків діагностовано завдяки застосуванню скринінгового протоколу. Чутливість критеріїв становила 92,9%, специфічність — 45,8%, а діагностична точність — 54,8% [28]. У більшій когорті J. Bachiller-Corral та співавтори серед 270 пацієнтів із РА за даними HRCT ІЗЛ виявлено у 58 осіб, тобто у 21,5%. Використання критеріїв SER / SEPAR забезпечило чутливість 96,5%, тоді як специфічність становила 25% [29]. Додаткові дані рутинної клінічної практики отримані у дослідженні VAR-EPIDSER. N. Mena-Vázquez та співавтори показали, що критерії AR-EPIDSER мали чутливість 0,93, специфічність 0,36 [30]. Це узгоджується з попередніми валідаційними роботами: критерії є найбільш корисними для виключення РА-ІЗЛ у пацієнтів із низьким ризиком, але менш точними для підтвердження наявності ІЗЛ без подальшої КТ-візуалізації.

Паралельно із структурованими критеріями SER / SEPAR розвиваються альтернативні або додаткові підходи до первинного відбору пацієнтів для КТ. K. Hackner та співавтори у Дельфі-консенсусі 2024 р. також запропонували алгоритм скринінгу РА-ІЗЛ, який базувався на клінічних симптомах, аускультативних ознаках і факторах ризику [31]. L.A. O’Keeffe та співавтори у 2026 р. підкреслили, що наразі недостатньо підстав для однакового скринінгу всіх пацієнтів із РА, однак доцільним є активне обстеження осіб із факторами ризику, зокрема чоловічою статтю, старшим віком, курінням, високими аутоантитілами, ожирінням і високою активністю РА [32].

Проміжним інструментом між клінічною оцінкою та HRCT може бути ультразвукове дослідження (УЗД) легень. M. Otaola та співавтори у перехресному дослідженні за участю 106 пацієнтів із РА встановили, що ІЗЛ за даними КТ виявлено у 30,2% пацієнтів, а УЗД легень продемонструвало чутливість 90,6% [33]. У мультицентровому дослідженні тієї ж групи, яке включило 203 безсимптомних пацієнтів з РА, ІЗЛ виявлено у 26% учасників;

чутливість УЗД легень становила 83%, специфічність — 81,2% [34].

M. Vermant та співавтори також оцінили симптоморієнтований підхід до скринінгу. У дослідженні за участю 116 дорослих пацієнтів із РА клінічно значущі ІЗЛ виявлено у 11,8%, а субклінічні інтерстиційні зміни — ще у 5%. Кількість характерних змін, виявлених при УЗД легень, зокрема В-ліній, найтісніше асоціювалася з клініко-радіологічною оцінкою, тоді як кашель і задишка лише слабо прогнозували ІЗЛ [35]. S. Ottaviani та співавтори додатково показали, що порогове значення понад 5 В-ліній мало чутливість 89% і специфічність 93% для виявлення ІЗЛ у пацієнтів із РА [36].

C. Fischinger та співавтори запропонували комбінований безпроменевий підхід із використанням PFT та УЗД легень у серопозитивних пацієнтів із РА. Із 203 обстежених пацієнтів у 30% відмічено обмеження FVC і порушення дифузії, у 53% — сонографічні зміни, а у 16% запідозрено ІЗЛ. Комбінація функціональних тестів і УЗД легень досягла чутливості 93% і специфічності 72% [37]. B.K. Sofiudóttir та співавтори у проспективному діагностичному дослідженні показали, що із 77 пацієнтів, яким виконали КТ протягом 30 днів після УЗД легень, ІЗЛ підтверджено у 30%; УЗД легень мало чутливість 82,6%, специфічність 51,9% [38].

Пошук оптимального скринінгового алгоритму триває, що підтверджує дизайн міжнародного дослідження ANCHOR-RA. J.A. Sparks та співавтори описали багатонаціональне перехресне дослідження, метою якого є створення багатофакторної моделі прогнозування РА-ІЗЛ для визначення, яким пацієнтам із РА доцільно виконувати HRCT [39].

Після визначення пацієнтів, які підлягають скринінгу, ключовим етапом є вибір оптимальних методів діагностики. У сучасних рекомендаціях і клінічних дослідженнях найбільше значення мають HRCT, PFT, зокрема FVC і DLCO, а також клінічна оцінка симптомів і аускультативних ознак. Основні методи діагностики та їхнє місце в скринінгу РА-ІЗЛ показано в табл. 4.

Як бачимо, спочатку формується клінічна підозра на основі симптомів, аускультативних ознак і факторів ризику. Далі використовуються PFT, які допомагають оцінити функціональний вплив можливого ІЗЛ. Остаточне підтвердження структурних змін і визначення радіологічного патерну забезпечує HRCT. Такий підхід узгоджується з ACR / CHEST, де саме HRCT і PFT визначені як основні інструменти скринінгу в пацієнтів із підвищеним ризиком ІЗЛ [8].

Отже, сучасні дані свідчать, що скринінг РА-ІЗЛ має бути багаторівневим. На першому рівні доцільно оцінювати фактори ризику, респіраторні симптоми та аускультативні ознаки. На другому — можуть використовуватися PFT, рентгенографія грудної клітки та, за наявності досвіду, УЗД легень як інструмент попереднього відбору. На третьому рівні HRCT залишається методом підтвердження ІЗЛ і визначення його радіологічного патерну.

Таблиця 4

Методи діагностики РА-ІЗЛ та їхнє місце у скринінговому алгоритмі

Метод	Діагностична роль	Інтерпретація
Опитування щодо кашлю та задишки	Початковий клінічний етап виявлення пацієнтів із можливою РА-ІЗЛ	Кашель та/або задишка тривалістю понад 3 міс є підставою для подальшого обстеження за SER / SEPAR, але відсутність симптомів не виключає ІЗЛ
Аускультация легень	Виявлення крепітації типу «Velcro» як ознаки можливого фіброзуючого ураження легень	За SER / SEPAR виявлення крепітації типу «Velcro» є підставою для безпосереднього виконання HRCT
HRCT	Основний метод підтвердження ІЗЛ і визначення радіологічного патерну	Дозволяє встановити наявність ІЗЛ, оцінити поширеність змін і визначити патерн, зокрема UIP, NSIP або інші варіанти
Спірометрія з оцінкою FVC	Функціональна оцінка рестриктивних змін і динаміки легеневої функції	Зниження FVC може свідчити про функціонально значуще або прогресуюче ІЗЛ, але нормальний показник FVC не виключає раннього або субклінічного ураження
DLCO	Оцінка порушення газообміну та раннього функціонального впливу ІЗЛ	DLCO може знижуватися раніше або виразніше, ніж FVC, однак потребує інтерпретації з урахуванням анемії, емфіземи, легеневої гіпертензії та інших причин порушення дифузії
Рентгенографія грудної клітки	Допоміжний метод у частині алгоритмів попереднього обстеження	Не є достатньо чутливою для виключення ІЗЛ; негативний результат не усуває потреби в HRCT за наявності клінічного ризику
УЗД легень	Потенційний додатковий метод попереднього відбору пацієнтів	Може мати високу негативну прогностичну цінність, але не замінює HRCT і потребує стандартизації протоколів

МОНІТОРИНГ І КРИТЕРІЇ ПРОГРЕСУВАННЯ РА-ІЗЛ

Моніторинг РА-асоційованого ІЗЛ має відрізнятися від первинного скринінгу, оскільки його завдання полягає не лише у підтвердженні наявності ІЗЛ, а насамперед у своєчасному виявленні функціональних, клінічних або візуалізаційних змін. У пацієнтів із РА-ІЗЛ клінічна динаміка може бути неоднорідною: частина пацієнтів тривалий час залишаються стабільними, тоді як в іншій частині формується прогресуючий фіброзуючий фенотип із поступовим зниженням FVC, DLCO, посиленням задишки, збільшенням фіброзних змін за даними HRCT та підвищенням ризику госпіталізації або смерті.

ACR / CHEST у рекомендаціях щодо скринінгу й моніторингу ІЗЛ при системних автоімунних ревматичних захворюваннях умовно рекомендують для пацієнтів із системними автоімунними ревматичними захворюваннями та ІЗЛ (SARD-ILD) моніторинг за допомогою PFT, HRCT та оцінки амбулаторної десатурації. Для пацієнтів із РА-ІЗЛ, хворобою Шегрена-ІЗЛ і змішаним захворюванням сполучної тканини-ІЗЛ запропоновано виконувати PFT кожні 3–12 міс протягом першого року, а надалі — рідше за умови стабільності стану [8]. Частоту рутинної HRCT ACR / CHEST не фіксують

Таблиця 5

Критерії прогресивного легеневого фіброзу за ATS / ERS / JRS / ALAT 2022 р.

Група критеріїв	Критерій
Клінічний критерій	Збільшення вираженості респіраторних симптомів
Фізіологічний критерій	Абсолютне зниження FVC $\geq 5\%$ від належного значення протягом 1 року спостереження Абсолютне зниження DLCO, скоригованої за гемоглобіном, $\geq 10\%$ від належного значення протягом 1 року спостереження
Радіологічний критерій	Збільшення вираженості або поширеності тракційних бронхоектазів і бронхіолектазів Нова ділянка затемнення за типом «матового скла» з тракційними бронхоектазами Нова дрібна ретикуляція Збільшення вираженості або поширеності ретикулярних змін Нова або більш виражена «стілниковка легень» Збільшення втрати об'єму легеневої частки

Примітки: прогресуючий легеневи фібоз встановлюється за наявності щонайменше 2 із 3 напрямів погіршення стану: клінічного, фізіологічного або радіологічного, протягом останнього року за відсутності іншої причини змін. Таблицю перекладено українською мовою без змін змісту за оригінальною настановою ATS / ERS / JRS / ALAT [40].

конкретним періодом, однак повторне HRCT доцільне за клінічними показаннями: при появі нових симптомів, погіршенні PFT, підозрі на прогресування або невідповідності між клінічною картиною та функціональними даними [8].

ERS / EULAR у рекомендаціях щодо CTD-ILD пропонують дещо інший часовий підхід: повторювати PFT кожні 3–6 міс у перші роки, а надалі — щонайменше кожні 6–12 міс. Що до HRCT у цих рекомендаціях зазначено доцільність регулярного повторення приблизно через 1–2 роки при системній склеродермії-ІЗЛ, РА-ІЗЛ та інших CTD-ILD, тоді як при міозитасоційованому ІЗЛ інтервал може бути коротшим — 3–6 міс [10].

У практичному моніторингу РА-ІЗЛ найбільше значення мають FVC і DLCO. FVC відображає втрату легеневого об'єму та рестриктивний компонент, а його зниження є одним із найпоширеніших маркерів прогресування фіброзуючого ІЗЛ. DLCO характеризує порушення газообміну, однак при її інтерпретації слід враховувати стани, що можуть впливати на кінцевий результат (анемія, емфізема, легенева гіпертензія чи судинні порушення).

Додатковим інструментом оцінки клініко-функціональної динаміки є 6-хвилинний тест ходьби, який дозволяє оцінити толерантність до фізичного навантаження, дистанцію ходьби та наявність десатурації під час навантаження. Водночас його результати не є специфічними саме для прогресування РА-ІЗЛ, оскільки можуть залежати від віку, активності суглобового синдрому, м'язової слабкості, серцево-судинної патології, анемії та загального функціонального стану пацієнта. Тому цей тест слід розглядати як допоміжний метод моніторингу, а не як самостійний критерій прогресування. Своєю чергою, у рекомендаціях ACR / CHEST не акцентується його ролі у моніторингу захворювання, тоді як ERS / EULAR допускають його вико-

Критерії прогресування та кінцеві точки в дослідженнях РА-ІЗЛ і прогресивних фіброзуючих ІЗЛ

Дослідження	Популяція	Критерії прогресування / кінцеві точки
INBUILD (E.L. Matteson et al., міжнародне дослідження, 2023)	Пацієнти з прогресивним фіброзуючим РА-ІЗЛ	Для включення: фіброзуюче ІЗЛ із поширеністю $>10\%$ за HRCT, FVC $\geq 45\%$ від належного, DLCO $\geq 30\%$ і $<80\%$ від належного; прогресування протягом попередніх 24 міс за одним із критеріїв: відносне зниження FVC $\geq 10\%$; відносне зниження FVC $\geq 5\%$ і $<10\%$ у поєднанні зі збільшенням вираженості респіраторних симптомів; відносне зниження FVC $\geq 5\%$ і $<10\%$ у поєднанні зі збільшенням фіброзу на HRCT; збільшення вираженості респіраторних симптомів у поєднанні зі збільшенням фіброзу на HRCT. Окремо аналізували прогресування ІЗЛ або смерть, де прогресування визначали як абсолютне зниження FVC% від належного $\geq 10\%$
TRAIL1 (J.J. Solomon et al., міжнародне дослідження, 2023)	Пацієнти з РА-ІЗЛ	Первинна комбінована кінцева точка: зниження FVC% від належного на $\geq 10\%$ від вихідного рівня або смерть протягом 52 тиж. Вторинні кінцеві точки включали зміну абсолютної FVC і FVC% протягом 52 тиж, частку пацієнтів зі зниженням FVC% $\geq 10\%$, а також частоту прогресування за критеріями OMERACT
Ретроспективна когорта РА-ІЗЛ (J.-W. Kim et al., Південна Корея, 2025)	Пацієнти з РА-ІЗЛ	Прогресування: відносне зниження FVC% від належного $\geq 10\%$, або зниження DLCO $\geq 15\%$, або збільшення поширеності фіброзу на КТ; збільшення фіброзу на КТ $>10\%$ також використовувалося як критерій прогресування. Стабілізація: зміна FVC% та/або DLCO $<10\%$ без значущого збільшення фіброзу на КТ. Покращення: збільшення FVC% та/або DLCO $>10\%$ від вихідного рівня
Настанова ATS / RS / JRS / ALAT 2022 (G. Raghu et al., міжнародна експертна настанова, 2022)	Фіброзуючі ІЗЛ, відмінні від ідіопатичного легеневого фіброзу, включно з CTD-ILD	Прогресуючий легеневи фібоз: щонайменше 2 з 3 критеріїв протягом останнього року без альтернативного пояснення – збільшення вираженості симптомів, фізіологічне прогресування або радіологічне прогресування

Примітка. Таблицю сформовано за оригінальними критеріями та кінцевими точками відповідних досліджень і настанов [16, 40–42].

ристання для оцінки тяжкості, прогнозу та функціонального стану пацієнтів із CTD-ILD [8, 10].

Найбільш уніфіковане визначення прогресивного легеневого фіброзу запропоноване в настанові Американського торакального товариства (American Thoracic Society — ATS) / Європейського респіраторного товариства (European Respiratory Society — ERS) / Японського респіраторного товариства (Japanese Respiratory Society — JRS) / Латиноамериканської асоціації торакальної медицини / пульмонології (Asociación Latinoamericana de Tórax — ALAT) 2022 р. [40]. Воно не є специфічним лише для РА-ІЗЛ, але застосовується до фіброзуючих ІЗЛ, відмінних від ідіопатичного легеневого фіброзу, включно з РА-асоційованим ІЗЛ. Згідно з цією настановою, прогресуючий легеневи фібоз визначається за наявності щонайменше 2 із 3 критеріїв протягом останнього року, якщо немає альтернативного пояснення погіршення стану. Запропоновані критерії подано в табл. 5.

Для РА-ІЗЛ ці критерії дозволяють відокремити стабільне фіброзуюче ураження від активного прогресування. Наприклад, ізольоване зниження DLCO може потребувати перевірки на анемію, емфізему або легенеvu гіпертензію, тоді як поєднання збільшення вираженості задишки, зниження FVC і збільшення фіброзних змін на HRCT значно переконливіше свідчить про прогресування ІЗЛ.

У дослідженнях РА-ІЗЛ критерії прогресування не завжди збігаються з настановою ATS / ERS / JRS / ALAT, оскільки частина робіт виконана до її публікації або використовувала власні кінцеві точки. Зокрема, у ретроспективному дослідженні J.-W. Kim та співавторів прогресування ІЗЛ визначали як відносне зниження FVC% від належного значення $\geq 10\%$, або зниження DLCO $\geq 15\%$, або збільшення поширеності фіброзу на КТ. Додатково збільшення фіброзу на КТ понад 10% також використовували як критерій прогресування [16].

Узагальнення критеріїв прогресування, які використовувалися у ключових клінічних дослідженнях і рандомізованих випробуваннях при фіброзуючих ІЗЛ або РА-ІЗЛ, подано в табл. 6.

Порівняння цих критеріїв свідчить, що у клінічних дослідженнях найчастіше використовували кілька груп показників: зміна FVC, DLCO, збільшення вираженості симптомів, збільшення фіброзних змін на HRCT, госпіталізація, загострення або смерть. INBUILD використовував ширший набір критеріїв прогресування перед включенням, оскільки дослідження охоплювало різні фіброзуючі ІЗЛ із прогресивним фенотипом. TRAIL1, навпаки, сфокусоване саме на РА-ІЗЛ і використовувало жорстку комбіновану первинну кінцеву точку — зниження FVC% на $\geq 10\%$ або смерть протягом 52 тиж.

Клінічна динаміка РА-ІЗЛ має оцінюватися не лише за числовими змінами PFT, а й за зміною симптомів, толерантності до фізичного навантаження, потреби в кисневій підтримці, появою або посиленням крепітації, частотою респіраторних інфекцій та госпіталізацій. Однак симптоми не завжди корелюють із функціональними й радіологічними змінами. Тому пацієнт із мінімальною задишкою, але зі зниженням FVC або збільшенням фіброзу на HRCT не має розцінюватися як стабільний лише на підставі клінічного самопочуття.

Таким чином, моніторинг РА-ІЗЛ має бути багатокomпонентним. PFT є основним інструментом регулярного спостереження, а для РА-ІЗЛ доцільним є інтервал 3–12 міс у 1-й рік із подальшим індивідуальним зниженням частоти за стабільного перебігу. HRCT не слід виконувати надмірно часто без показань, але є необхідною при збільшенні вираженості симптомів, зниженні FVC або DLCO, підозрі на прогресування, зміні терапевтичної тактики або невідповідності між клінічною картиною та функціональними показниками.

ЛІКУВАННЯ РА-ІЗЛ

Лікування РА-ІЗЛ має враховувати 2 взаємопов'язані цілі: контроль системної активності РА та стримування прогресування легеневого ураження. У клінічній практиці ці цілі не завжди збігаються, оскільки препарат, ефективний щодо суглобового запалення, не обов'язково має підтверджену ефективність або безпеку при ІЗЛ. Терапевтична стратегія має визначатися не лише активністю РА, а й типом інтерстиційного ураження, темпами зниження FVC і DLCO, наявністю прогресивного фіброзуючого фенотипу, радіологічним патерном, інфекційним ризиком, віком, коморбідністю та попередньою відповіддю на лікування.

Сучасні рекомендації ACR / CHEST розмежовують початкове лікування ІЗЛ і терапію при прогресуванні після 1-ї лінії. Для РА-ІЗЛ умовно рекомендовано мікофенолат, ритуксимаб, циклофосфамід та азатіоприн як варіанти 1-ї лінії, тоді як лефлуномід, метотрексат, інгібітори фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α) та абатацепт умовно не рекомендовані саме як засоби 1-ї лінії для лікування ІЗЛ. При прогресуванні РА-ІЗЛ ACR / CHEST умовно рекомендують уже згадані мікофенолат, ритуксимаб, циклофосфамід, а також нінтеданіб, пірфенідон та тоцилізумаб. Довготривале застосування глюкокортикоїдів при прогресуванні умовно не підтримується [9].

ERS / EULAR формулюють лікувальну логіку ширше: при CTD-ILD доцільно застосовувати імуносупресивну терапію, а за наявності прогресивного легеневого фіброзу — розглядати поєднання імуносупресивної та протифібротичної стратегії [10]. Для РА-ІЗЛ це означає, що лікування має бути фенотипорієнтованим: при переважанні запальної активності та системного автоімунного процесу більшу роль відіграє імуносупресія, тоді як при прогресивному фіброзуючому перебігу зі зниженням FVC, збільшенням фіброзу на HRCT і збереженням прогресування попри протизапальну терапію зростає значення протифібротичних препаратів.

Імуносупресивна терапія залишається одним з основних підходів у пацієнтів із клінічно значущим РА-ІЗЛ, особливо якщо є ознаки активного автоімунного запалення. S.M. Matson та співавтори у багатоцентровому ретроспективному дослідженні оцінили 212 пацієнтів із РА-ІЗЛ із 5 центрів, які почали лікування азатіоприном, мікофенолатом або ритуксимабом. Із них 92 пацієнти (43,4%) отримували азатіоприн, 77 (36,3%) — мікофенолат, а 43 (20,3%) — ритуксимаб. У комбінованому аналізі 3 препаратів через 12 міс лікування зафіксовано покращення траєкторії FVC% від належного на +3,90% порівняно з прогнозованою траєкторією без лікування, а DLCO% від належного — на +4,53% [43].

Ритуксимаб є одним із найбільш обґрунтованих біологічних варіантів для РА-ІЗЛ, хоча доказова база залишається переважно спостереженою. У систематичному огляді та метааналізі Т.К. Воррапа та співавторів включено 15 досліджень, з них 4 проспективні та 11 ретроспектив-

них, із загальною кількістю 314 пацієнтів. Загальна об'єднана частка пацієнтів зі стабілізацією або зменшенням вираженості ІЗЛ становила 88%. Ритуксимаб асоціювався зі статистично значущим покращенням FVC% від належного на +7,50%, тоді як зміна DLCO становила +6,39%, але не досягла статистичної значущості [6].

Щодо застосування абатацепту, рекомендації ACR / CHEST умовно не підтримують його як 1-шу лінію саме для лікування ІЗЛ, однак клінічні когорти показують стабілізацію легеневого процесу у значної частки пацієнтів [9]. Зокрема, у проспективне багатоцентрове дослідження N. Mena-Vázquez та співавторів включено 57 пацієнтів із РА-ІЗЛ, які отримували абатацепт у 2015–2021 рр. (медіана 27,3 міс). До початку терапії прогресування легеневого ураження зафіксовано у 45,6% пацієнтів. Наприкінці спостереження покращення стану або стабілізацію ІЗЛ відмічено у 41 пацієнта (71,9%), погіршення — у 13 (22,8%), а 3 (5,3%) померли [4]. Також слід виокремити мультицентрове дослідження В. Atienza-Mateo та співавторів, у якому ефективність абатацепту оцінювали у 190 пацієнтів із РА-ІЗЛ, зокрема у 106 пацієнтів з UIP- і 84 — з NSIP-патерном. На початку лікування середні значення FVC становили 82% у групі UIP і 89% у групі NSIP, а DLCO — 63 і 65% відповідно. Протягом 24 міс терапії абатацептом обидва функціональні показники залишалися стабільними в обох підгрупах. За даними HRCT, покращення або стабілізацію легеневих змін зафіксовано у 73,1% пацієнтів з UIP-патерном і 72,9% пацієнтів з NSIP-патерном, тоді як динаміка задишки була ще сприятливішою: зменшення її вираженості або стабілізацію відзначено у 90,5 та 94,6% пацієнтів відповідно [5].

Застосування протифібротичної терапії найчастіше обговорюється в контексті прогресивного фіброзуючого фенотипу РА-ІЗЛ, коли відзначають функціональне або радіологічне погіршення. У підгруповому аналізі INBUILD E.L. Matteson та співавтори проаналізували 89 пацієнтів із прогресивним фіброзним РА-ІЗЛ. Річні темпи зниження FVC становили 82,6 мл/рік у групі нінтеданібу проти 199,3 мл/рік у групі плацебо, тобто різниця між групами становила 116,7 мл/рік. Це відповідало зниженню темпів втрати FVC на близько 59% порівняно з плацебо. Прогресування ІЗЛ або летальні наслідки виявили у 45,2% пацієнтів групи нінтеданібу та у 61,7% — плацебо. Найчастішим небажаним явищем була діарея: 61,9% у групі нінтеданібу проти 27,7% у групі плацебо [41].

Пірфенідон має більш обмежену, але доказову базу для РА-ІЗЛ. У дослідженні TRAIL1 J.J. Solomon та співавтори рандомізували 123 пацієнтів із РА-ІЗЛ, де 63 з них отримували пірфенідон, а 60 — плацебо. Первинна комбінована кінцева точка — зниження FVC% від належного на $\geq 10\%$ або смертність протягом 52 тиж досягнута у 7 із 63 пацієнтів (11%) із групи пірфенідону. Водночас у групі плацебо — у 9 із 60, тобто 15%. Слід зазначити, що пірфенідон сповільнював зниження легеневої функції за вторинними кінцевими точками: річна зміна

абсолютної FVC становила –66 мл проти –146 мл у групі плацебо, а зміна FVC% від належного — –1,02 проти –3,21% [42].

Інгібітори янус-кіназ (JAK-інгібітори) залишаються перспективним, але ще не остаточно визначеним напрямом лікування РА-ІЗЛ. J. Narváez та співавтори у систематичний огляд та метааналіз 2024 р. включили 7 спостережних досліджень, які охоплювали 183 пацієнтів із РА-ІЗЛ. Об'єднаний аналіз показав приріст FVC% від належного на +2,07% та DLCO% від належного на +3,12%. Збільшення вираженості наявного ІЗЛ зафіксовано у близько 5% пацієнтів [44]. Додаткові дані щодо застосування JAK-інгібіторів у контексті РА-ІЗЛ отримані S. Kurushima та співавторами. Вони встановили, що погіршення перебігу ІЗЛ зафіксовано у 19,4% пацієнтів, що приймали JAK-інгібітори, у 16,7% — абатацепт та у 22,2% — інгібітори ФНП- α [45].

Тоцилізумаб у РА-ІЗЛ має менш однозначну доказову базу, ніж ритуксимаб або нінтеданіб, але може розглядатися в окремих клінічних ситуаціях, зокрема при прогресуванні після 1-ї лінії, що відображено в рекомендаціях ACR / CHEST [9]. У дослідженні Z. Wu та співавторів за допомогою бази TriNetX ідентифіковано 48 920 пацієнтів із РА-ІЗЛ, серед яких 1199 почали приймати тоцилізумаб, а 2934 — ритуксимаб. Після зіставлення за прихильністю до лікування обидві групи включали по 1194 пацієнти. Загалом тоцилізумаб і ритуксимаб мали порівнянні результати щодо смертності, госпіталізації, механічної вентиляції та серйозних інфекцій, однак у пацієнтів із підвищеними вихідними запальними маркерами тоцилізумаб був пов'язаний із вищим ризиком механічної вентиляції та смерті порівняно з ритуксимабом [46].

Таким чином, лікування РА-ІЗЛ не може бути уніфікованим для всіх пацієнтів. При запальному або імунологічно активному фенотипі більшу роль відіграють мікофенолат, ритуксимаб, азатіоприн або циклофосфамід. При прогресивному фіброзуючому фенотипі, особливо за умови зниження FVC і збільшення фіброзу на HRCT, доцільно розглядати протифібротичну терапію, насамперед нінтеданіб, а в окремих випадках — пірфенідон. Біологічні та цільові синтетичні препарати мають оцінюватися не лише з позиції контролю суглобового РА, а й з урахуванням їхнього потенційного впливу на легеневий процес, інфекційного ризику та наявності доказів саме для РА-ІЗЛ.

ВИСНОВКИ

РА-ІЗЛ є клінічно значущим позасуглобовим проявом РА, що суттєво впливає на прогноз пацієнтів. Дані сучасних досліджень показали, що клінічно встановлена частота РА-ІЗЛ у реєстрових когортах може становити близько 3%, тоді як активне КТ-обстеження виявляє інтерстиційні зміни значно частіше — у близько 26–35% пацієнтів. Це підтверджує, що частина випадків РА-ІЗЛ залишається субклінічною або недіагностованою на ранніх етапах.

Найбільш стабільними факторами ризику РА-ІЗЛ є старший вік, чоловіча стать, куріння, серопозитивність за РФ та АЦЦП, висока або стійка активність РА, триваліший перебіг захворювання, MUC5B-асоційована генетична схильність і UIP-патерн за даними HRCT. Наявність цих факторів дає підстави розглядати РА-ІЗЛ як окремих клініко-імунологічний фенотип, що потребує не лише контролю суглобового запалення, а й цілеспрямованого легеневого спостереження.

Скринінг РА-ІЗЛ має бути селективним і ризикорієнтованим. Критерії SER / SEPAR є практично корисною спробою формалізувати відбір пацієнтів для подальшого обстеження, оскільки враховують респіраторні симптоми тривалістю понад 3 міс, крепітацію типу «Velcro» і сумарну оцінку факторів ризику в безсимптомних пацієнтів. Валідаційні дослідження показали високу чутливість цих критеріїв, однак їхня специфічність залишається обмеженою, тому вони краще підходять для раннього виявлення та виключення ІЗЛ, ніж для остаточного підтвердження діагнозу.

Основними інструментами діагностики та моніторингу РА-ІЗЛ є HRCT, FVC і DLCO. HRCT залишається ключовим методом підтвердження ІЗЛ і визначення радіологічного патерну, тоді як FVC і DLCO мають найбільше значення для функціонального спостереження та оцінки прогресування. Рентгенографія грудної клітки не може використовуватися для надійного виключення ІЗЛ, а УЗД легень може розглядатися як перспективний допоміжний метод попереднього відбору, але не як заміна HRCT. Прогресування РА-ІЗЛ доцільно оцінювати багатокompонентно — за клінічною динамікою, змінами FVC і DLCO та радіологічним погіршенням за HRCT.

Лікування РА-ІЗЛ має бути фенотипорієнтованим. При імунозапальному компоненті та клінічно значущому легеневого ураженні найбільш обґрунтованими залишаються імуносупресивні підходи, зокрема мікофенолат, азатіоприн, ритуксимаб і циклофосфамід. При прогресивному фіброзуючому фенотипі з документованим зниженням FVC або збільшенням фіброзу на HRCT зростає значення протифібротичної терапії, насамперед нінтеданібу, а в окремих випадках — пірфенідону.

Узагальнення сучасних даних свідчить, що оптимальна модель ведення пацієнтів із РА-ІЗЛ має поєднувати раннє виявлення у групах ризику, регулярний функціонально-візуалізаційний моніторинг, оцінку прогресивного фіброзуючого фенотипу та індивідуальний вибір терапії. Подальші дослідження мають бути спрямовані на валідацію скринінгових алгоритмів, уточнення ролі УЗД легень, порівняння біологічних і цільових синтетичних препаратів та визначення оптимальних схем поєднання імуносупресивної й протифібротичної терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Wang H.F., Wang Y.Y., Li Z.Y. et al. (2024) The prevalence and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial

lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of medicine*, 56(1): 2332406. doi.org/10.1080/07853890.2024.2332406.

2. **Song Y.J., Kim H., Cho S.K. et al.** (2024) Risk factors of mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a single-centre prospective cohort study. *Arthritis research & therapy*, 26(1): 137. doi.org/10.1186/s13075-024-03362-1.

3. **Groșeanu L., Niță C.** (2024) A Systematic Review of the Key Predictors of Progression and Mortality of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 14(17): 1890. doi.org/10.3390/diagnostics14171890.

4. **Mena-Vázquez N., Rojas-Gimenez M., Fuego-Varela C. et al.** (2022) Safety and Effectiveness of Abatacept in a Prospective Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Biomedicines*, 10(7): 1480. doi.org/10.3390/biomedicines10071480.

5. **Atienza-Mateo B., Fernández-Díaz C., Vicente-Rabareda E.F. et al.**; **Spanish Collaborative Group of Abatacept in Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis** (2024) Abatacept in usual and in non-specific interstitial pneumonia associated with rheumatoid arthritis. *European journal of internal medicine*, 119: 118–124. doi.org/10.1016/j.ejim.2023.08.025.

6. **Krishna Boppana T., Mittal S., Madan K. et al.** (2024) Rituximab for rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Archives of rheumatology*, 39(2): 317–329. doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2024.10199.

7. **Matteson E.L., Kelly C., Distler J.H.W. et al.**; **INBUILD Trial Investigators** (2022) Nintedanib in Patients With Autoimmune Disease-Related Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Subgroup Analysis of the INBUILD Trial. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.), 74(6): 1039–1047. doi.org/10.1002/art.42075.

8. **Johnson S.R., Bernstein E.J., Bolster M.B. et al.** (2024) 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Screening and Monitoring of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.), 76(8): 1201–1213. doi.org/10.1002/art.42860.

9. **Johnson S.R., Bernstein E.J., Bolster M.B. et al.** (2024) 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis care & research*, 76(8): 1051–1069. doi.org/10.1002/acr.25348.

10. **Antoniou K.M., Distler O., Gheorghiu A.M. et al.** (2026) ERS/EULAR clinical practice guidelines for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *The European respiratory journal*, 67(1): 2402533. doi.org/10.1183/13993003.02533-2024.

11. **Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al.** (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* (Clinical research ed.), 372: n71. doi.org/10.1136/bmj.n71.

12. **Fidler L., Widdifield J., Fisher J.H. et al.** (2023) Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: Trends in epidemiology and mortality in Ontario from 2000 to 2018. *Respiratory medicine*, 107282. Advance online publication. doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107282.

13. **Juge P.A., Wemeau L., Ottaviani S. et al.** (2023) Increased mortality in patients with RA-associated interstitial lung disease: data from a French administrative healthcare database. *RMD open*, 9(4): e003491. doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003491.

14. **Fritsch K., Majník J., Tomčík M. et al.** (2025) Screening for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease using low-dose CT: an emerging approach – an observational prospective case-control study. *Arthritis research & therapy*, 27(1): 208. doi.org/10.1186/s13075-025-03674-w.

15. **Denis A., Henket M., Ernst M. et al.** (2022) Progressive fibrosing interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A retrospective study. *Frontiers in medicine*, 9: 1024298. doi.org/10.3389/fmed.2022.1024298.

16. **Kim J.W., Jung J.Y., Suh C.H., Kim H.A.** (2025). Comprehensive analysis of patients with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *The Korean journal of internal medicine*, 40(5): 845–855. doi.org/10.3904/kjim.2024.377.

17. **Min H.K., Kim S.H., Lee S.H., Kim H.R.** (2023) Risk factors for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a cohort study from the KOBIO registry. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 16: 1759720X231218098. doi.org/10.1177/1759720X231218098.

18. **Qiu M., Jiang J., Nian X. et al.** (2021) Factors associated with mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory research*, 22(1): 264. doi.org/10.1186/s12931-021-01856-z.

19. **Samhouri B.F., Vassallo R., Achenbach S.J. et al.** (2022) Incidence, Risk Factors, and Mortality of Clinical and Subclinical Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Population-Based Cohort. *Arthritis care & research*, 74(12): 2042–2049. doi.org/10.1002/acr.24856.

20. **McDermott G.C., Hayashi K., Juge P.A. et al.** (2025) Impact of Sex, Serostatus, and Smoking on Risk for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease Subtypes. *Arthritis care & research*, 77(2): 185–194. doi.org/10.1002/acr.25432.

21. **Wheeler A.M., Baker J.F., Poole J.A. et al.** (2022) Genetic, social, and environmental risk factors in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 57: 152098. doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.152098.

22. **Ben Tekaya A., Mokaddem S., Athimini S. et al.** (2022) Risk factors for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective study. *Multidisciplinary respiratory medicine*, 17: 877. doi.org/10.4081/mrm.2022.877.

23. **Suppa-Udom B., Disayabutr S., Wonglaksanapimon S. et al.** (2024) Factors associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Exploration of Musculoskeletal Diseases*, 2: 431–442. doi.org/10.37349/emd.2024.00068.

24. **Marcoux V., Lok S., Mondal P. et al.** (2023) Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in a multi-center registry cohort. *Journal of thoracic disease*, 15(5): 2517–2527. doi.org/10.21037/jtd-22-1820.

25. **Zhang M., Yin J., Zhang X.** (2023) Factors associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 18(6): e0286191. doi.org/10.1371/journal.pone.0286191.

26. **Chen J., Chen Y., Liu D. et al.** (2022) Predictors of long-term prognosis in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Scientific reports*, 12(1): 9469. doi.org/10.1038/s41598-022-13474-w.

27. **Narváez J., Aburto M., Seoane-Mato D. et al.** (2023) Screening criteria for interstitial lung disease associated to rheumatoid arthritis: Expert proposal based on Delphi methodology. *Reumatologia clinica*, 19(2): 74–81. doi.org/10.1016/j.reumae.2021.12.003.

28. **Aguilar-Coll M., Narváez J.** (2025) Validation study of the SER/SEPAR screening criteria for interstitial lung disease in early rheumatoid arthritis patients. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 73: 152738. doi.org/10.1016/j.semarthrit.2025.152738.

29. **Bachiller-Corral J., Loarce-Martos J., García-García V. et al.** (2026) Validation of the SER/SEPAR criteria for the screening of interstitial lung disease in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia clinica*, 22(2): 502049. doi.org/10.1016/j.reumae.2026.502049.

30. **Mena-Vázquez N., Domínguez-Álvaro M., Bonilla Hernán M.G. et al.** (2026) Validation of screening criteria for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis in routine clinical practice: The VAR-EPIDSER study. *RMD Open*, 12: e006934. doi.org/10.1136/rmdopen-2026-006934.

31. **Hackner K., Hütter L., Flick H. et al.** (2024) Screening for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease—a Delphi-based consensus statement. Screening auf mit rheumatoider Arthritis assoziierte interstielle Lungenerkrankung – Delphi-basiertes Konsensus-Statement. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 83(2): 160–168. doi.org/10.1007/s00393-023-01464-w.

32. O'Keeffe L.A., Getachew L.S., Nety S.P. et al. (2026) Screening for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Current Evidence and Next Steps Needed for Routine Clinical Use. *The Journal of rheumatology*, 53(4): 362–375. doi.org/10.3899/jrheum.2025-0797.

33. Otaola M., Paulin F., Rosemffet M. et al. (2024) Lung ultrasound is a promising screening tool to rule out interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Respirology* (Carlton, Vic.), 29(7): 588–595. doi.org/10.1111/resp.14679.

34. Otaola M., Vasarmidi E., Ottaviani S. et al. (2025) Performance of Lung Ultrasound as a Screening Tool for Subclinical Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Multicenter Study. *Chest*, 167(6): 1687–1695. doi.org/10.1016/j.chest.2024.11.038.

35. Vermant M., Kalkanis A., Jacob J. et al. (2025) Lung ultrasound outperforms symptom-based screening to detect interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *RMD open*, 11(1): e005283. doi.org/10.1136/rmdopen-2024-005283.

36. Ottaviani S., Debray M.P., Borie R. et al. (2025) Value of lung ultrasonography for screening interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford, England), 64(SI): SI7–SI13. doi.org/10.1093/rheumatology/keaf133.

37. Fischinger C., Popp F., Reichenberger F. et al. (2026) Early detection of RAILD-A novel screening protocol with pulmonary function testing and lung ultrasound : A monocentric cohort study. *Früherkennung der RA-ILD – Neuartiges Screeningprotokoll basierend auf Lungenfunktion und Lungensonographie : Eine monozentrische Kohortenstudie. Zeitschrift für Rheumatologie*, 85(3): 200–213. doi.org/10.1007/s00393-025-01775-0.

38. Sofiudóttir B.K., Harders S., Laursen C.B. et al. (2024) Detection of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis by Thoracic Ultrasound: A Diagnostic Test Accuracy Study. *Arthritis care & research*, 76(9): 1294–1302. doi.org/10.1002/acr.25351.

39. Sparks J.A., Dieudé P., Hoffmann-Vold A.M. et al. (2024) Design of ANCHOR-RA: a multi-national cross-sectional study on screening for interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *BMC rheumatology*, 8(1): 19. doi.org/10.1186/s41927-024-00389-4.

40. Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L. et al. (2022) Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 205(9): e18–e47. doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST.

41. Matteson E.L., Aringer M., Burmester G.R. et al. (2023) Effect of nintedanib in patients with progressive pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: data from the INBUILD trial. *Clinical rheumatology*, 42(9): 2311–2319. doi.org/10.1007/s10067-023-06623-7.

42. Solomon J.J., Danoff S.K., Woodhead F.A. et al.; TRAIL1 Network Investigators (2023) Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 11(1): 87–96. doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00260-0.

43. Matson S.M., Baqir M., Moua T. et al. (2023) Treatment Outcomes for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Real-World, Multisite Study of the Impact of Immunosuppression on Pulmonary Function Trajectory. *Chest*, 163(4): 861–869. doi.org/10.1016/j.chest.2022.11.035.

44. Narváez J., Aguilar-Coll M., Roig-Kim M. et al. (2024) Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*, 23(10): 103636. doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103636.

45. Kurushima S., Koga T., Umeda M. et al. (2024) Impact of Janus kinase inhibitors and methotrexate on interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Frontiers in immunology*, 15: 1501146. doi.org/10.3389/fimmu.2024.1501146.

46. Wu Z., Shih P.C., Wang S.I. et al. (2026) Comparative Effectiveness of Tocilizumab vs Rituximab in Rheumatoid Arthritis-

Associated Interstitial Lung Disease: An Emulated Target Trial. *Chest*, 169(2): 428–439. doi.org/10.1016/j.chest.2025.09.009.

CURRENT APPROACHES TO SCREENING, MONITORING AND TREATMENT OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A LITERATURE REVIEW

V.O. Bombela, I.I. Shapoval, I.O. Kedyk, I.V. Orlova, L.S. Perebetyuk, L.V. Shvets, M.A. Stanislavchuk

Vinnitsia National Medical University named after M.I. Pirogov, Vinnitsia

Abstract. *Interstitial lung disease (ILD) in rheumatoid arthritis (RA) is one of the clinically significant extra-articular manifestations of the disease and is associated with impaired functional status, reduced quality of life and an increased risk of adverse prognosis. The aim of this review was to systematize current evidence on the epidemiology, risk factors, screening, monitoring, progression criteria and treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD). The review was conducted as a systematized analysis of scientific sources selected in accordance with the PRISMA 2020 approach. The search covered publications from 2021 to 2026 in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, Embase and Cochrane Library, as well as clinical guidelines of professional organizations. The summarized data showed that the prevalence of ILD in RA substantially depends on the method of detection: registry-based studies more often identify clinically manifest cases, whereas active use of high-resolution computed tomography (HRCT) allows the detection of subclinical forms. The main risk factors include older age, male sex, smoking, longer duration of rheumatoid arthritis, seropositivity for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, high disease activity, reduced forced vital capacity (FVC), impaired diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO), and the presence of a usual interstitial pneumonia (UIP) pattern. Screening should be organized as a selective risk-oriented process using clinical assessment, auscultation, pulmonary function tests and HRCT. Monitoring should be based on the dynamics of symptoms, FVC and DLCO values, and radiological changes. Treatment should be phenotype-oriented: immunosuppressive and biological agents are considered in the immunoinflammatory phenotype, whereas antifibrotic therapy becomes particularly important in progressive fibrosing disease.*

Keywords: rheumatoid arthritis, interstitial lung disease, fibrosing lung changes, screening, monitoring, diffusing capacity of the lungs.

Відомості про авторів

Бомбела Віталій Олексійович — асистент кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

E-mail: docbbvo@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3424-6477

Шаповал Ірина Іванівна — асистентка кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

E-mail: shirina1312@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9210-1199

Кедик Іван Олександрович — асистент кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

E-mail: ivankedyk@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-6420-6583

Орлова Інна Вікторівна — кандидатка медичних наук, асистентка кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

E-mail: orlovainna17@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7490-6794

Перебетюк Лариса Степанівна — кандидатка медичних наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

E-mail: perebetyuk812@ukr.net

ORCID: 0009-0003-0474-9262

Швець Лілія Володимирівна — кандидатка медичних наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

E-mail: liliya.shvets.dr@gmail.com

ORCID: 0009-0004-8575-7156

Станіславчук Микола Адамович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

E-mail: mstanislav53@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-8160-8189

Надійшла до редакції/Received: 26.05.2026

Прийнято до друку/Accepted: 5.06.2026

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Лікування подагри «до цілі» знижує ризик серцево-судинних подій

Чи може агресивне зниження рівня сечової кислоти при подагрі захистити не лише від загострень, а й від інфаркту та інсульту? Це питання залишалося без відповіді, незважаючи на те, що подагра підвищує серцево-судинний ризик у 1,5 рази.

Масштабне британське дослідження за участю 109 504 пацієнтів, опубліковане в «JAMA Internal Medicine», нарешті дає відповідь — і вона може змусити переглянути підходи до ведення пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком.

Ключові результати: дослідники проаналізували дані 109 504 пацієнтів із подагрою, яким вперше призначили урикозуричну терапію (переважно алопуринол (99,2%)). У пацієнтів, які досягли цільового рівня сечової кислоти <6 мг/дл (<357 мкмоль/л) протягом 12 міс, відмічено:

- на 9% нижчий ризик серцево-судинних подій протягом 5 років (відносний ризик (BP) 0,91; 95% довірчий інтервал (ДІ) [0,89–0,92]);
- на 1% вищу виживаність без серцево-судинних подій за 5 років;
- при досягненні ще нижчого цільового рівня <5 мг/дл (<297 мкмоль/л) — на 23% нижчий ризик (BP 0,77).

Хто виграє найбільше: найвираженіший ефект відзначали у пацієнтів із високим та дуже високим серцево-судинним ризиком, тоді як у групі помірного ризику асоціація була слабшою.

Механізм: автори припускають, що зниження ризику пов'язане з меншою кількістю загострень подагри, які супроводжуються вираженим системним запаленням та можуть провокувати серцево-судинні події.

Варто зазначити, що стартові дози препаратів у 84,2% пацієнтів були низькими (алопуринол <100 мг/добу, фебуксостат — 40 мг/добу). 12,3% пацієнтів для профілактики нападів використовували нестероїдні протизапальні препарати, 17,9% — колхіцин).

Клінічне значення: за умов високого глобального тягаря подагри (55,8 млн хворих у 2020 р., очікується зростання їх кількості до 95,8 млн до 2050 р.) навіть помірне абсолютне зниження ризику може зумовлювати суттєвий популяційний ефект.

Висновок: treat-to-target стратегія при подагрі забезпечує не лише контроль симптомів, а й кардіопротекцію — додатковий аргумент для агресивного зниження рівня сечової кислоти у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком.

За матеріалами Cipolletta E., Zverkova Sandström T. et al. (2026)