



# Интерстициальное поражение легких при ревматических заболеваниях: новые возможности антипролиферативной/антифибротической терапии

Д.Е. Каратеев, д.м.н., проф., Е.Л. Лучихина, к.м.н., А.Р. Тангиева

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Для цитирования: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тангиева А.Р. Интерстициальное поражение легких при ревматических заболеваниях: новые возможности антипролиферативной/антифибротической терапии // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 32. С. 16–25.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-32-16-25

*Понятие «интерстициальное заболевание легких» (ИЗЛ) объединяет разнородную группу патологий, обусловленных в том числе ревматическими болезнями, такими как системная склеродермия, ревматоидный артрит. ИЗЛ ассоциируется с тяжелым течением и риском ранней смерти пациентов. Длительное время арсенал ревматологов при ИЗЛ был ограничен несколькими препаратами, в частности циклофосфамидом и микофенолата мофетилом. Однако они не позволяют контролировать все возможные ситуации. В настоящее время, после публикации результатов клинических исследований SENCISIS и INBUILD, для лечения ИЗЛ при системной склеродермии и других ревматических болезнях зарегистрирован антипролиферативный и антифибротический препарат нинтеданиб, что значительно расширило терапевтические возможности. В статье рассмотрены патогенетические основы применения нинтеданиба. Представлены результаты лечения с фокусом на ИЗЛ пациентов ревматологического профиля.*

**Ключевые слова:** интерстициальное заболевание легких, аутоиммунные ревматические болезни, нинтеданиб

**И**нтерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) – широко распространенный синдром, включающий в себя большую и разнородную группу паренхиматозных заболеваний легких, которые могут быть связаны с системными ревматическими заболеваниями, воздействием экзогенных факторов или иметь неизвестную этиологию (идиопатическое заболевание) [1]. В отечественной литературе для обозначения данного синдрома ревматологи часто используют термин «интерстициальное поражение легких» [2, 3]. Однако с учетом того, что при описании отечественной пульмонологической и общетерапевтической практики,

как правило, применяется термин «интерстициальное заболевание легких» [4], а также общепринятости последнего в зарубежной литературе [5], в данной публикации мы будем придерживаться именно его.

У ряда пациентов развивается прогрессирующий фенотип ИЗЛ (ПФ-ИЗЛ), который характеризуется прогрессирующим ухудшением функции легких, нарастанием дыхательной недостаточности и снижением качества жизни, а также риском ранней смерти (рис. 1) [1, 6]. Наиболее часто ПФ-ИЗЛ наблюдается при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ). Идиопатический легочный фиброз относится к ИЗЛ

неизвестной причины. Данная патология отличается неизменным прогрессирующим и ассоциируется со средней выживаемостью три-четыре года [6–8]. Прогрессирующий фенотип фиброзирования легких также встречается у пациентов с другим ИЗЛ, в частности развивающимся на фоне ревматоидного артрита (РА) [2, 9], системной склеродермии (ССД) [3, 10], дерматомиозита/полимиозита (ДМ/ПМ) [11], саркоидоза [12], хронического гиперчувствительного пневмонита (ГП) [13] и иных вариантов ИЗЛ [6].

Прогрессирующий фенотип ИЗЛ при различных состояниях имеет много общих патогенетических ме-



ханизмов, которые управляют процессом фиброзирования и приводят к необратимой потере целостности эпителиального/эндотелиального барьера, разрушению архитектуры легкого и потере им своей функции [6, 14, 15].

### Клиническое значение при ревматических заболеваниях

Интерстициальное заболевание легких встречается при разных ревматических заболеваниях, преимущественно при классических аутоиммунных, для которых характерна выработка аутоантител. Наиболее типично ИЗЛ для ССД, РА, ДМ/ПМ, смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ), болезни Шегрена (БШ), менее типично – для системной красной волчанки (СКВ), системных васкулитов (СВ) (рис. 2) [5, 16, 17]. Однако ИЗЛ не единственный вариант поражения легких при указанных заболеваниях. Могут развиваться инфильтративные изменения, сухой и выпотной плеврит, легочный васкулит, геморрагический альвеолит, бронхит и др. Для ИЗЛ наиболее характерно хроническое прогрессирующее течение с развитием необратимых изменений в легких.

Пациенты с ревматическими заболеваниями и ИЗЛ составляют существенную часть больных ИЗЛ. Согласно данным, представленным P. Rivera-Ortega и соавт. [18], на ИЗЛ при ревматических заболеваниях приходится от 2,9 до 34,8%. Доля пациентов с ПФ-ИЗЛ неизвестна. Однако, по оценкам экспертов и данным систематических обзоров, она может колебаться от 13 до 40% от общего числа больных ИЗЛ, ассоциированным с ревматическим заболеванием [5].



Рис. 1. Варианты интерстициального заболевания легких

### Системная склеродермия

Системная склеродермия – аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется прогрессирующим избыточным фиброзом кожи и внутренних органов, вазоспастическими реакциями (феномен Рейно) с фиброинтимальной пролиферацией микрососудов [19]. Одним из наиболее характерных висцеральных проявлений ССД наряду с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) считается ИЗЛ.

В конце XX в. пятилетняя выживаемость при ССД составляла 77,9%, десятилетняя – 55,1%. Однако отмечена отчетливая тенденция к возрастанию числа летальных исходов в связи с поражением легких (ИЗЛ и ЛАГ). В настоящее время поражение легких признано ведущей причиной смерти при ССД [3].

Несмотря на значительные различия в разных когортах, частота выявления ИЗЛ при ССД достаточно велика. По данным реестра CSRG, ИЗЛ с по-

мощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) было диагностировано у 64% больных ССД [5]. Согласно обзору данных 21 центра в Испании, из 1374 пациентов с ССД у 43% обнаружены признаки легочного фиброза при рентгенографии грудной клетки или КТВР [20]. По другим данным, частота выявления ИЗЛ при ССД составляет до 70–80% [21, 22].

К факторам риска развития или прогрессирования ИЗЛ у пациентов с ССД относятся диффузное поражение кожи (диффузная склеродермия), принадлежность к афроамериканцам, пожилой возраст в дебюте заболевания, более короткая продолжительность заболевания, наличие антител к топоизомеразе 1 (анти-Scl-70) или отсутствие антицентромерных антител [22, 23].

Несмотря на то что для ССД, как и для большинства других ревматических заболеваний, за исключением РА, характерен паттерн неспецифической



Рис. 2. Ревматические заболевания, для которых характерно развитие прогрессирующего фенотипа интерстициального заболевания легких



Таблица 1. Мониторинг прогрессирования интерстициального заболевания легких при системной склеродермии

Клинический сценарий	Метод оценки		
	КТВР	ФЛТ	тест шестиминутной ходьбы
Впервые диагностированное ИЗЛ при ранней ССД (< 5 лет)	Каждые 3 месяца	Каждые 12 месяцев, если сценарий не изменился	Каждые 3–4 месяца
Впервые диагностированное ИЗЛ при развернутой стадии ССД (> 5 лет)	Каждые 3 месяца	Каждые 12 месяцев	Каждые 3–6 месяцев
Больной ИЗЛ при ССД, получающий лечение по поводу ИЗЛ	Каждые 3 месяца	Каждые 6–12 месяцев на усмотрение лечащего врача	Каждые 3–4 месяца
Больной ИЗЛ при ССД, закончивший курс лечения по поводу ИЗЛ	Каждые 3–6 месяцев	По мере необходимости	Каждые 6–12 месяцев
Больной ИЗЛ при ССД с сопутствующей ЛАГ	Каждые 3 месяца	По мере необходимости	Каждые 3–6 месяцев
Больной ИЗЛ при ССД с сопутствующей миопатией	Каждые 3 месяца	Каждые 12 месяцев, если сценарий не изменился	Каждые 3–4 месяца, совместно с тестированием дыхательных мышц

интерстициальной пневмонии [24, 25], прогрессирующее течение ИЗЛ является типичным. Скорее всего, это связано с определенным субтипом ССД, ассоциированным с наличием анти-Scl-70 [3, 23, 25]. ИЗЛ обычно развивается в течение первых трех лет от дебюта ССД, у 40–75% пациентов отмечается снижение функции легких [26]. В рамках проекта EUSTAR (European League Against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trials and Research Group) установлено, что примерно у трети из 695 пациентов с ССД прогнозируемый уровень диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) снижается более чем на 50% в течение трех лет после появления первых симптомов (феномена Рейно) [27]. В целом ПФ-ИЗЛ встречается у 25–30% больных ССД в зависимости от критериев диагностики [22].

Для мониторинга состояния таких больных предложен алгоритм клинико-инструментальных исследований в зависимости от клинического сценария (табл. 1) [26]. Для него характерна комплексность обследования и высокая частота проведения КТВР. Необходимо отметить, что для выявления ПФ-ИЗЛ при ССД были предприняты попытки использовать КТВР и функциональные легочные тесты (ФЛТ). В исследованиях SLS I (NCT00004563) и II (NCT00883129) более высокий исходный кожный счет, пожилой возраст, снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и DLCO в течение двух лет были неза-

висимо связаны с повышенным риском смерти [28]. Система, часто называемая критериями Goh, выделяет пациентов с распространенным (более 20% поражения легких по данным КТВР или 10–20% по КТВР и ФЖЕЛ менее 70% от прогнозируемой) или ограниченным заболеванием (менее 20% поражения легких по данным КТВР или 10–20% по КТВР и ФЖЕЛ 70% и более от прогнозируемой). Наличие указанных критериев было предиктором смертности (отношение рисков (ОР) 3,46 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 2,19–5,46) [29]. В другом исследовании наиболее точным предиктором смертности было относительное снижение ФЖЕЛ на 10% и более или относительное снижение ФЖЕЛ на 5–9% с относительным снижением DLCO более 15% [30]. Однако широких исследований критериев ПФ-ИЗЛ при ССД не проводилось [22].

Интерстициальное заболевание легких при ССД ассоциируется с ранней смертью больных. В исследовании причин смерти 1508 пациентов с ССД из центра в США смертность, связанная с фиброзом легких, увеличилась с 6% в 1972–1976 гг. до 33% в 1997–2001 гг. [31]. При анализе базы данных EUSTAR в отношении 5850 пациентов установлено, что с 2004 по 2008 г. из-за легочного фиброза умерло 35% [32]. Во Франции с 2000 по 2011 г. из 2719 умерших больных ССД почти у половины смерть была вызвана сердечными или респираторными причинами. При этом частота смертельных случаев, связанных с ИЗЛ, за этот период увеличилась [33].

### Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит признан наиболее распространенным ревматическим заболеванием – порядка 1000 случаев на 100 тыс. населения, или 1% общей численности, что на порядок превосходит встречаемость ССД [17, 25]. ИЗЛ – одно из типичных системных проявлений РА [34]. По некоторым данным, приблизительно у 10% пациентов с РА наблюдаются клинические симптомы ИЗЛ, у 30% – субклиническое течение [35, 36]. В разных исследованиях заболеваемость ИЗЛ варьировалась в зависимости от исследуемой популяции и критериев его определения [5]. В целом при применении КТВР выявляемость ИЗЛ при РА достаточно высокая. Так, в одном британском центре при анализе данных 150 амбулаторных пациентов с РА установлено, что у 28 (19%) ИЗЛ было выявлено после проведения КТВР [36]. Аналогичные результаты получены итальянскими исследователями [37]. В китайском ретроспективном исследовании с участием 550 пациентов с РА, которым была выполнена КТВР, показано, что данный метод позволил выявить ИЗЛ у 43,1%. При этом у 13,5% больных оно было выявлено до начала РА, у 69,6% – в течение десяти лет от начала РА, у 16,9% – более чем через десять лет от дебюта РА [38]. По расчетным данным, распространенность ИЗЛ, ассоциированной с РА, при активном обследовании может составлять от 100 до 400 случаев на 100 тыс. населения, что многократно превышает таковую при других вариантах ИЗЛ.



Длительное время обсуждается роль метотрексата, широко применяемого при РА, в развитии ИЗЛ. Необходимо подчеркнуть, что пневмонит, ассоциированный с терапией метотрексатом, отличается от ИЗЛ характером течения [41]. Поскольку метотрексат – один из ключевых препаратов для достижения целей терапии РА и распространенность потенциально связанных с ним осложнений невелика, решение о его назначении должно быть взвешенным [42]. Последние данные многоцентровых наблюдательных исследований ERAS и ERAN свидетельствуют об отсутствии прямой связи между назначением метотрексата и развитием ИЗЛ при РА [43]. Это подтверждают и результаты наблюдения за большой когортой BRASS (n = 1419) [44]. Кроме того, получены данные о возможности метотрексата предотвращать развитие ИЗЛ [43] и увеличивать выживаемость больных РА с ИЗЛ [45]. Основными факторами риска развития ИЗЛ при РА считаются курение, мужской пол, пожилой возраст, высокие титры ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду, высокая активность РА [2, 37, 43, 44]. Как было отмечено ранее, при РА в существенном количестве случаев ИЗЛ длительно протекает субклинически [2]. Для РА в отличие от других ревматических заболеваний характерен паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), что само по себе определяет большую склонность к прогрессированию легочного фиброза и неблагоприятному прогнозу [24, 25, 46]. Прогрессирующее ухудшение ФЛТ наблюдалось в течение пяти лет у 8–11% пациентов с ИЗЛ [5]. В уже упоминавшемся ранее исследовании ERAS наличие ИЗЛ у больных ранним РА ассоциировалось с неблагоприятным жизненным прогнозом. Так, медиана выживаемости составила три года [47]. В американском наблюдательном исследовании пациенты с ИЗЛ при РА с паттерном ОИП по данным КТВР имели худшую выживаемость по сравнению с другими больными РА – 3,2 против 6,6 года [48]. В относительно небольшой финской когорте (n = 59), находившейся под длительным наблюдением, у боль-

ных ИЗЛ при РА отмечено различие в отношении количества госпитализаций по респираторным причинам ( $1,9 \pm 2,6$  у пациентов с ОИП против  $0,5 \pm 0,9$  у больных без ОИП,  $p = 0,004$ ), использования кислородной терапии ( $22,9$  против  $0\%$ ,  $p = 0,016$ ), количества смертей ( $65,7$  против  $41,7\%$ ,  $p = 0,046$ ) и снижения DLCO ( $56 \pm 20,6$  против  $69 \pm 20,2\%$ ,  $p = 0,021$ ). ИЗЛ было наиболее частой причиной смерти больных РА –  $39,4\%$  [49].

**Другие системные ревматические заболевания**  
При других ревматических заболеваниях, так же как при ССД и РА, достаточно велика доля случаев развития ПФ-ИЗЛ. Высокая частота ИЗЛ наблюдается при БШ. Так, в исследовании P. Guisado-Vasco и соавт. из 102 последовательных пациентов с БШ у  $35,3\%$  диагностировано ИЗЛ. При этом у значительной части отмечалось прогрессирующее течение [50]. В исследовании, проведенном J.G. Parambil и соавт., при анализе данных 18 пациентов с БШ и ИЗЛ, наблюдавшихся в среднем в течение 38 месяцев, у пяти ( $28\%$ ) было прогнозируемое снижение ФЖЕЛ  $\geq 10\%$  или прогнозируемое снижение DLCO  $\geq 15\%$ , несмотря на иммуносупрессию [51]. Согласно данным Y. Enomoto и соавт., у таких пациентов прогноз в целом может быть относительно благоприятным [52]. Пятилетняя выживаемость составила  $87,3\%$  от общей популяции пациентов независимо от паттерна поражения легких по данным КТВР. В исследовании I. Marie и соавт. установлено, что из 107 пациентов с ИЗЛ, ассоциированным с ПМ/ДМ, получавших иммуносупрессанты, у  $16\%$  было прогнозируемое снижение ФЖЕЛ  $\geq 10\%$  и/или снижение DLCO  $\geq 15\%$  в течение периода наблюдения в среднем 34 месяца [11]. H. Yamakawa и соавт. при анализе данных 75 пациентов с антисинтезным синдромом и ИЗЛ, получавших противовоспалительную терапию, выявили, что у шести ( $8\%$ ) больных наблюдалось снижение ФЖЕЛ  $> 10\%$  и/или DLCO  $> 15\%$  от прогнозируемого через год после диагностики ИЗЛ [53]. Из 36 пациентов, у которых ожидалось увеличение ФЖЕЛ  $> 10\%$  и/или DLCO  $> 15\%$  через год, у 12 ( $33\%$ ) наблюдалось ухудшение в течение следующих двух лет [53].

### Традиционные методы медикаментозной терапии

Возможности традиционных иммуносупрессивных и противовоспалительных препаратов при ИЗЛ, ассоциированном с ревматическими заболеваниями, весьма ограничены (табл. 2) [2, 5, 17, 54–59].

Клиническая практика основывается на результатах исследований в отношении ССД. Положительный эффект циклофосамида и микофенолата мофетила у пациентов с ССД доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [57–59]. Другие препараты, которые относительно успешно применяются для лечения ИЗЛ при ревматических заболеваниях, такие как азатиоприн, метотрексат, ритуксимаб, оценивались только в наблюдательных и ретроспективных исследованиях с низким уровнем доказательности [5, 60, 61]. Это касается как ССД, так и РА, БШ, ДМ/ПМ, СВ. Другие методы медикаментозной терапии оказались неэффективными [56]. Именно поэтому в рекомендации EULAR по лечению ССД для субтипа с ИЗЛ фактически вошел только циклофосамид. Российские клинические рекомендации содержат также указание на возможность применения микофенолата мофетила, азатиоприна и ритуксимаба.

Однако указанные препараты имеют достаточно ограниченный терапевтический потенциал в отношении торможения легочного фиброза, будучи более иммуносупрессивными, чем антипролиферативными. Кроме того, часто возникают проблемы с их переносимостью (циклофосамид) или доступностью (азатиоприн). Конкретных рекомендаций врачей сообществ по лечению ИЗЛ при РА пока не существует.

### Нинтеданиб – новый препарат для лечения интерстициального заболевания легких

Для того чтобы замедлить прогрессирование фиброзирующего ИЗЛ у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями, целесообразно добавить к иммуносупрессантам собственно антипролиферативные/антифиброзные препараты. Как уже упоминалось, у ИЗЛ, ассоциирован-



Таблица 2. Традиционные препараты для лечения интерстициального заболевания легких при системной склеродермии и ревматоидном артрите

Препарат	Обоснование эффективности при ИЗЛ	Рекомендации EULAR по ССД [54]	Рекомендации EULAR по РА [55]	Российские клинические рекомендации по ССД [17]	Российские клинические рекомендации по РА [17]
Метотрексат	Отдельные наблюдательные исследования с положительным эффектом при РА	Рекомендуется (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)	Рекомендуется (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)	Рекомендуется	Рекомендуется (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)
Циклофосфамид	РКИ в отношении ССД Отдельные наблюдательные исследования с положительным эффектом при РА	Рекомендуется	Не рекомендуется	Рекомендуется	Не рекомендуется
Микофенолата мофетил	РКИ в отношении ССД	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Рекомендуется	Не рекомендуется
Азатиоприн	Наблюдательные исследования с положительным эффектом	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Рекомендуется	Не рекомендуется
Ритуксимаб	Наблюдательные исследования с положительным эффектом	Не рекомендуется	Рекомендуется (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)	Рекомендуется (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)	Рекомендуется (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)
Глюкокортико-стероиды	Неконтролируемые исследования (в основном ретроспективные), эффективность не доказана	Не рекомендуется	Рекомендуется (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)	Не рекомендуется	Возможно (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)
Этанерцепт	РКИ, эффективность не доказана	Не рекомендуется	Рекомендуется (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)	Не рекомендуется	Рекомендуется (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)
Циклоспорин А	Неконтролируемые исследования, эффективность не доказана	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Возможно (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)
Пирфенидон	РКИ, эффективность не доказана	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Не рекомендуется

ного с аутоиммунными заболеваниями, и ИЗЛ, вызванного другими причинами, включая ИЛФ, есть общие механизмы, управляющие прогрессирующим фиброзом [5]. Согласно существующим представлениям, ПФ-ИЗЛ развивается на фоне повторных повреждений альвеолярного эпителия или микрососудистого эндотелия, что приводит к разрушению клеток и нерегулируемому их восстановлению. Фибробласты, расположенные в местах повреждения, активируются, превращаются в миофибробласты, которые секретируют чрезмерное количество внеклеточного матрикса. Как следствие, увеличивается жесткость ткани, что в свою очередь дополнительно активирует и стимулирует фибробласты [62, 63]. Макрофаги и лимфоциты, привлеченные к месту повреждения, высвобождают как провоспалительные медиаторы, так и медиаторы, стимулирующие проли-

ферацию (факторы роста) [62]. Этот процесс усиливается за счет повреждения сосудов и приводит к активации и дегрануляции тромбоцитов [64]. Под воздействием указанных факторов развивается самоподдерживающийся процесс прогрессирующего фиброза. При накоплении внеклеточного матрикса увеличивается расстояние диффузии между кровеносными сосудами и клетками. В результате снижается снабжение тканей кислородом. Тканевая гипоксия может стимулировать дальнейшую продукцию белков матрикса [65]. Дополнительное значение может иметь персистенция антигенов, стимулирующих иммунный локальный ответ. При РА такими считаются цитруллинированные пептиды, способствующие развитию иммунного воспаления в суставах и прогрессированию пролиферативных процессов в легких [62, 66]. Кроме того, в последних исследовательских

работах у больных ИЛФ выявлено повышение уровня антицитруллиновых антител [67].

Таким образом, общность патогенеза идиопатических и связанных с ревматическими заболеваниями интерстициальных фибротических процессов в легких обосновывает целесообразность применения антифиброзной/антипролиферативной терапии у данной категории больных.

В настоящее время наиболее ярким представителем препаратов указанной группы является нинтеданиб (Варгатеф, номер регистрационного удостоверения ЛП-002830).

Нинтеданиб – ингибитор тирозинкиназы, относящийся к классу малых молекул. Он блокирует киназную активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 1–3 (VEGFR 1–3), рецепторов тромбоцитарного фактора роста  $\alpha$ ,  $\beta$  (PDGFR  $\alpha$ ,  $\beta$ ) и рецепторов фактора роста фи-



бробластов 1–3 (FGFR 1–3). Кроме того, ингибируются Fms-подобная протеинтирозинкиназа (Flt-3), лимфоцит-специфическая протеинтирозинкиназа (Lck), протоонкогенная протеинтирозинкиназа (Src) и киназы рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R). Нинтеданиб конкурентно взаимодействует с аденозинтрифосфат-связывающим участком этих киназ и блокирует каскады внутриклеточной передачи сигналов, которые участвуют в ремоделировании фиброзной ткани при интерстициальном заболевании легких [68]. По основному механизму действия нинтеданиб представляет собой тройной ингибитор тирозинкиназ. Он обладает антифибролитическими, противовоспалительными свойствами и эффектами, направленными на сосудистое ремоделирование. Первоначально нинтеданиб применяли для лечения немелкоклеточного рака легкого. Практически одновременно с этим в 2014 г. были завершены 52-недельные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования INPULSIS-1 и -2, в которых на большей группе больных ИЛФ (n = 1066) была доказана его способность замедлять прогрессирование идиопатического легочного фиброза [69, 70]. Поэтому препарат был зарегистрирован по показанию «идиопатического легочного фиброза (идиопатический фиброзирующий альвеолит)». В настоящее время уже накоплен российский клинический опыт применения нинтеданиба. Он подтверждает эффективность данного препарата [70, 71].

### Применение нинтеданиба при системной склеродермии

Следующим этапом внедрения стало исследование нинтеданиба при ССД как естественной модели фибротических процессов на фоне аутоиммунной патологии. В 2019 г. опубликованы результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования SENCIS [72]. В него были включены 576 больных ССД, рандомизированных на группу нинтеданиба в дозе 150 мг два раза в день перорально и группу плацебо. Критериями включения выбраны возраст пациента  $\geq 18$  лет, подтвержденный диагноз ССД по критериям ACR/

EULAR 2013 г. [73], при начале заболевания первый симптом, отличный от феномена Рейно, не ранее чем за семь лет до скрининга, ИЗЛ по данным КТВР грудной клетки не ранее чем за 12 месяцев до скрининга при степени охвата легкого фиброзом  $\geq 10\%$ , ФЖЕЛ  $\geq 40\%$ , DLCO от 30 до 89%. В исследование не включали больных с уровнями аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы/билирубина, более чем в полтора раза превышающими норму, риском кровотечения, инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией менее чем за шесть месяцев до скрининга, тромботическим событием в анамнезе не ранее чем за 12 месяцев до скрининга, более чем тремя очагами изъязвления пальцев или их некрозом в анамнезе в тяжелой форме, потребовавшим госпитализации, выраженной легочной гипертензией, склеродермическим почечным кризом в анамнезе. Допускавшаяся в исследовании терапия основного заболевания включала преднизолон в дозе 10 мг/сут и менее или его эквивалент. Курс стабильной терапии микофенолата мофетилем или метотрексатом за шесть месяцев и более до рандомизации. Первичной конечной точкой выбрано снижение ФЖЕЛ за год с оценкой в течение 52 недель. Ключевые вторичные конечные точки включали абсолютное изменение модифицированного кожного счета Роднана [17] и абсолютное изменение комплексной оценки по опроснику SGRQ [74] на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем.

В общей сложности 576 пациентов с ССД в 177 центрах из 32 стран получили по крайней мере одну дозу нинтеданиба (назначался внутрь по 150 мг два раза в день) или плацебо. У 51,9% имела место диффузная склеродермия, 48,4% исходно получали микофенолата мофетилем.

При первичном анализе конечных точек скорректированная скорость изменения ФЖЕЛ в группе нинтеданиба составила 52,4 мл/год, в группе плацебо – 93,3 мл/год. Разница – 41,0 мл/год (95% ДИ 2,9–79,0,  $p = 0,04$ ) (рис. 3). Кожный счет Роднана и общая оценка по SGRQ через 52 недели существенно не различались.

Таким образом, лечение нинтеданибом достоверно тормозило развитие легочного фиброза и, соответственно, снижение легочной функции у больных ССД.

Полученные результаты стали основанием для регистрации препарата по показанию «интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии».

### Нинтеданиб и другие иммуновоспалительные заболевания

Успех нинтеданиба при ССД способствовал инициации исследований в отношении других иммуновоспалительных заболеваний. Предварительно были получены экспериментальные данные, подтверждающие гипотезу об эффективности нинтеданиба при различных ИЗЛ.

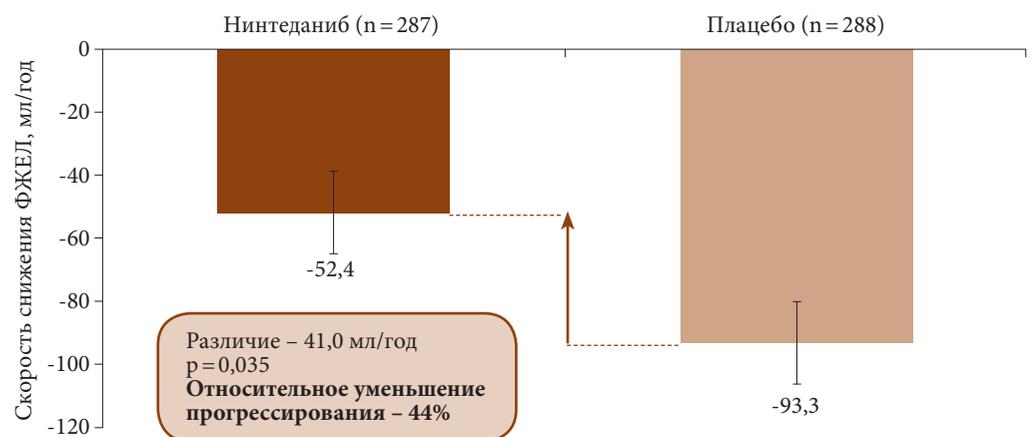


Рис. 3. Динамика форсированной жизненной емкости легких у пациентов с интерстициальным заболеванием легких на фоне системной склеродермии в исследовании SENCIS

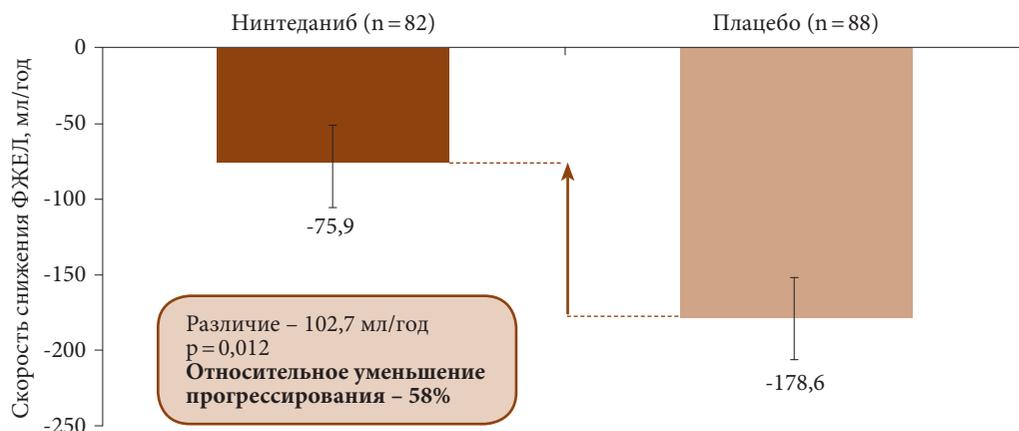


Рис. 4. Динамика форсированной жизненной емкости легких у пациентов с интерстициальным заболеванием легких на фоне ревматических заболеваний в исследовании INBUILD

Так, E.F. Redente и соавт. оценили влияние нинтеданиба на развитие фиброза легких и заболеваний суставов у самок мышей линии SKG, у которых артрит был вызван внутривенной инъекцией зимозана в дозе 5 мг [75]. Показатели исходов в отношении артрита и фиброза легких определяли через шесть недель лечения. Значительное снижение уровня коллагена в легких, установленное с помощью измерения гидроксипролина и окрашивания на коллаген, наблюдалось у получавших нинтеданиб. Ранее вмешательство с применением нинтеданиба значительно снизило риск развития артрита.

Эффективность нинтеданиба при разных прогрессирующих ИЗЛ была продемонстрирована в исследовании INBUILD [76]. В этом двойном слепом плацебоконтролируемом РКИ фазы III, проведенном в 15 странах, участвовали пациенты с фиброзирующими заболеваниями легких, которым назначали нинтеданиб в дозе 150 мг два раза в день перорально или плацебо. В исследовании включали лиц с признаками фиброза легких более 10% по данным КТВР, ФЖЕЛ 45% или более от прогнозируемой и DLCO от 30 до 80% от прогнозируемого. В исследовании не включали получавших азатиоприн, циклоспорин, микофенолата мофетил, такролимус, ритуксимаб, циклофосфамид или пероральные глюкокортикостероиды в дозе более 20 мг/сут.

Первичной конечной точкой стала скорость снижения ФЖЕЛ в год по оценке за 52 недели.

Спирометрия выполнялась исходно, на второй, четвертой, шестой, 12, 24, 36 и 52-й неделях.

Рандомизацию прошли и получили хотя бы одну дозу нинтеданиба или плацебо 663 пациента (332 в группе нинтеданиба и 331 в группе плацебо). Средний возраст составил 65,8±9,8 года, ФЖЕЛ – 69,0±15,6%, DLCO – 46,1±13,6% от прогнозируемого.

Из 663 пациентов у 412 (62,1%) имел место паттерн ОИП. Самыми частыми диагнозами были хронический ГП (26,1%) и аутоиммунные ИЗЛ (25,6%). У 170 больных (82 в группе нинтеданиба и 88 в группе плацебо) отмечены системные ревматические заболевания, такие как ССД, РА, СЗСТ.

В общей популяции скорректированная скорость снижения ФЖЕЛ составила 80,8 мл/год в группе нинтеданиба и 187,8 мл/год в группе плацебо. Разница между группами – 107,0 мл/год (95% ДИ 65,4–148,5, p<0,001). У пациентов с паттерном поражения легких по типу ОИП скорректированная скорость снижения ФЖЕЛ составила 82,9 мл/год для группы нинтеданиба и 211,1 мл/год для группы плацебо. Разница – 128,2 мл/год (95% ДИ 70,8–185,6, p<0,001).

Таким образом, в большой группе больных с прогрессирующим ИЛФ ежегодная скорость снижения ФЖЕЛ была значительно ниже среди получавших нинтеданиб, чем среди принимавших плацебо.

При проведении субанализа результатов исследования INBUILD в зависимости от конкретного диагноза эффект нинтеданиба по сравнению с плацебо на снижение скорости ФЖЕЛ был постоянным во всех пяти подгруппах: гиперчувствительный пневмонит – 73,1 мл/год (95% ДИ -8,6–154,8), аутоиммунные интерстициальные пневмонии – 104,0 мл/год (ДИ 21,1–186,9), идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония – 141,6 мл/год (ДИ 46,0–237,2), неклассифицируемая идиопатическая интерстициальная пневмония – 68,3 мл/год (ДИ -31,4–168,1), другие ИЗЛ – 197,1 мл/год (ДИ 77,6–316,7) (p=0,41 между группами) [77]. Что касается ревматических заболеваний, то разница по выраженности снижения ФЖЕЛ между группой активного лечения и группой плацебо составила 102,7 мл/год, что означает относительное уменьшение прогрессирования на 58% (p=0,012) (рис. 4). Важно, что в исследованиях нинтеданиба частота серьезных нежелательных явлений была приемлемой и достоверно не отличалась от группы плацебо. Часте отмечались транзиторные диспептические явления и диарея [69, 72, 76].

В июле 2020 г. нинтеданиб зарегистрирован по показанию «другие хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) с прогрессирующим фенотипом», что при наличии оснований позволяет назначать его пациентам с РА и другими ревматическими заболеваниями, сопровождающимися ПФ-ИЗЛ.

## Заключение

На сегодняшний день нинтеданиб является единственным препаратом среди применяющихся для лечения ИЗЛ при ревматических заболеваниях. Он характеризуется как антипролиферативным, так и антифибротическим действием. Благодаря такой уникальной особенности нинтеданиб способен улучшить состояние больных с множественной лекарственной резистентностью, а также лиц, имеющих противопоказания для назначения цитотоксической иммуносупрессивной терапии.

Нинтеданиб пополнил арсенал средств для борьбы с тяжелой хронической ревматической патологией. 🌟



## Литература

1. Kolb M., Vařáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases // *Respir. Res.* 2019. Vol. 20. № 1. P. 57.
2. Бестаев Д.В., Карамеев Д.Е., Насонов Е.Л. Интерстициальное поражение легких как внесуставное проявление ревматоидного артрита // *Научно-практическая ревматология.* 2013. Т. 51. № 3. С. 290–295.
3. Ананьева Л.П. Диагностика и лечение интерстициального поражения легких при системной склеродермии // *Современная ревматология.* 2018. Т. 12. № 2. С. 12–21.
4. Палеев Н.Р., Тернигорев С.А., Аверина Т.К. Диффузные интерстициальные заболевания легких. Учебное пособие. М.: МОНИКИ, 2012.
5. Fischer A., Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases // *Clin. Rheumatol.* 2019. Vol. 38. № 10. P. 2673–2681.
6. Maher T.M., Wuyts W. Management of fibrosing interstitial lung diseases // *Adv. Ther.* 2019. Vol. 36. № 7. P. 1518–1531.
7. Raghu G., Chen S.Y., Yeh W.S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11 // *Lancet Respir. Med.* 2014. Vol. 2. № 7. P. 566–572.
8. Strongman H., Kausar I., Maher T.M. Incidence, prevalence, and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the UK // *Adv. Ther.* 2018. Vol. 35. № 5. P. 724–736.
9. Zamora-Legoff J.A., Krause M.L., Crowson C.S. et al. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease // *Arthritis Rheum.* 2017. Vol. 69. № 3. P. 542–549.
10. Guler S.A., Winstone T.A., Murphy D. et al. Does systemic sclerosis-associated interstitial lung disease burn out? Specific phenotypes of disease progression // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018. Vol. 15. № 12. P. 1427–1433.
11. Marie I., Hatron P.Y., Dominique S. et al. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 11. P. 3439–3447.
12. Patterson K.C., Strek M.E. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. Clinical features and outcomes // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013. Vol. 10. № 4. P. 362–370.
13. Fernández Pérez E.R., Swigris J.J., Forssén A.V. et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis // *Chest.* 2013. Vol. 144. № 5. P. 1644–1651.
14. Wuyts W.A., Agostini C., Antoniou K.M. et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 41. № 5. P. 1207–1218.
15. Paulin F., Doyle T., Fletcher E. et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis: shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms // *Rev. Invest. Clin.* 2015. Vol. 67. № 5. P. 280–286.
16. Solomon J.J., Fischer A. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a focused review // *J. Intensive Care Med.* 2015. Vol. 30. № 7. P. 392–400.
17. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
18. Rivera-Ortega P., Molina-Molina M. Interstitial lung diseases in developing countries // *Ann. Glob. Health.* 2019. Vol. 85. № 1. P. 4.
19. Гусева Н.Г. Системная склеродермия // *Диффузные болезни соединительной ткани.* М.: Медицина, 2004. С. 341–357.
20. Sánchez-Cano D., Ortego-Centeno N., Callejas J.L. et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: data from the Spanish Scleroderma Study Group // *Rheumatol. Int.* 2018. Vol. 38. № 3. P. 363–374.
21. Mathai S.C., Danoff S.K. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease // *BMJ.* 2016. Vol. 352. ID h6819.
22. Khanna D., Tashkin D.P., Denton C.P. et al. Etiology, risk factors, and biomarkers in systemic sclerosis with interstitial lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Vol. 201. № 6. P. 650–660.
23. Cottin V., Brown K.K. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD) // *Respir. Res.* 2019. Vol. 20. № 1. P. 13.
24. De Lauretis A., Veeraraghavan S., Renzoni E. Review series: aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? // *Chron. Respir. Dis.* 2011. Vol. 8. № 1. P. 53–82.
25. Geerts S., Wuyts W., De Langhe E. et al. Connective tissue disease associated interstitial pneumonia: a challenge for both rheumatologists and pulmonologists // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2017. Vol. 34. № 4. P. 326–335.
26. Fischer A., Patel N.M., Volkmann E.R. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: focus on early detection and intervention // *Open Access Rheumatol.* 2019. Vol. 11. P. 283–307.
27. Jaeger V.K., Wirz E.G., Allnore Y. et al. Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. № 10. P. e0163894.
28. Volkmann E.R., Tashkin D.P., Sim M. et al. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78. № 1. P. 122–130.
29. Goh N.S., Desai S.R., Veeraraghavan S. et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 177. № 11. P. 1248–1254.
30. Goh N.S., Hoyles R.K., Denton C.P. et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* 2017. Vol. 69. № 8. P. 1670–1678.
31. Steen V.D., Medsger T.A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002 // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. № 7. P. 940–944.



32. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M. et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 10. P. 1809–1815.
33. Elhai M., Meune C., Boubaya M. et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 11. P. 1897–1905.
34. Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Системные проявления ревматоидного артрита // *Научно-практическая ревматология.* 2013. Т. 51. № 1. С. 76–80.
35. Doyle T.J., Patel A.S., Hatabu H. et al. Detection of rheumatoid arthritis-Interstitial lung disease is enhanced by serum biomarkers // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 191. № 12. P. 1403–1412.
36. Dawson J., Fewins H., Desmond J. et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests // *Thorax.* 2001. Vol. 56. № 8. P. 622–627.
37. Salaffi F., Carotti M., Di Carlo M. et al. High-resolution computed tomography of the lung in patients with rheumatoid arthritis: prevalence of interstitial lung disease involvement and determinants of abnormalities // *Medicine (Baltimore).* 2019. Vol. 98. № 38. P. e17088.
38. 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. Vol. 36. № 4. P. 817–823.
39. Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Поражение легких при ревматоидном артрите // *Научно-практическая ревматология.* 2014. Т. 52. № 4. С. 451–457.
40. Papiris S.A., Manali E.D., Kolilekas L. et al. Investigation of lung involvement in connective tissue disorders // *Respiration.* 2015. Vol. 90. № 1. P. 2–24.
41. Fragoulis G.E., 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. Vol. 6. ID 238.
42. Fragoulis G.E., Conway R., Nikiphorou E. Methotrexate and interstitial lung disease: controversies and questions. A narrative review of the literature // *Rheumatology (Oxford).* 2019. Vol. 58. № 11. P. 1900–1906.
43. Kiely P., Busby A.D., 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. Vol. 9. № 5. P. e028466.
44. Sparks J.A., He X., Huang J. et al. Rheumatoid arthritis disease activity predicting incident clinically apparent rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a prospective cohort study // *Arthritis Rheum.* 2019. Vol. 71. № 9. P. 1472–1482.
45. Rojas-Serrano J., Herrera-Bringas D., Pérez-Román D.I. et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis // *Clin. Rheumatol.* 2017. Vol. 36. № 7. P. 1493–1500.
46. Бестаев Д.В., Божьева Л.А., Никонорова Н.О. и др. Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика интерстициальных изменений легких при ревматоидном артрите // *Научно-практическая ревматология.* 2014. Т. 52. № 3. С. 277–282.
47. Koduri G., Norton S., Young A. et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort // *Rheumatology (Oxford).* 2010. Vol. 49. № 8. P. 1483–1489.
48. Kim E.J., Elicker B.M., Maldonado F. et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease // *Eur. Respir. J.* 2010. Vol. 35. № 6. P. 1322–1328.
49. Nurmi H.M., Purokivi M.K., Kärrkkäinen M.S. et al. Variable course of disease of rheumatoid arthritis-associated usual interstitial pneumonia compared to other subtypes // *BMC Pulm. Med.* 2016. Vol. 16. № 1. P. 107.
50. Guisado-Vasco P., Silva M., Duarte-Millán M.A. et al. Quantitative assessment of interstitial lung disease in Sjögren's syndrome // *PLoS One.* 2019. Vol. 14. № 11. P. e0224772.
51. Parambil J.G., Myers J.L., Lindell R.M. et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome // *Chest.* 2006. Vol. 130. № 5. P. 1489–1495.
52. Enomoto Y., Takemura T., Hagiwara E. et al. Prognostic factors in interstitial lung disease associated with primary Sjögren's syndrome: a retrospective analysis of 33 pathologically-proven cases // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 9. P. e73774.
53. Yamakawa H., Hagiwara E., Kitamura H. et al. Predictive factors for the long-term deterioration of pulmonary function in interstitial lung disease associated with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies // *Respiration.* 2018. Vol. 96. № 3. P. 210–221.
54. Kowal-Bielecka O., Franssen J., Avouac J. et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 8. P. 1327–1339.
55. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. № 6. P. 685–699.
56. Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Тактика ведения больных с фиброзом легких // *Клиническая медицина.* 2014. Т. 92. № 2. С. 15–23.
57. Hoyles R.K., Ellis R.W., Wellsbury J. et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 54. № 12. P. 3962–3970.
58. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J. et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 25. P. 2655–2666.



59. *Tashkin D.P., Roth M.D., Clements P.J. et al.* Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial // *Lancet Respir. Med.* 2016. Vol. 4. № 9. P. 708–719.
60. *Vacchi C., Sebastiani M., Cassone G. et al.* Therapeutic options for the treatment of interstitial lung disease related to connective tissue diseases. A narrative review // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9. № 2. P. 407.
61. *Alba M.A., Flores-Suárez L.F., Henderson A.G. et al.* Interstitial lung disease in ANCA vasculitis // *Autoimmun. Rev.* 2017. Vol. 16. № 7. P. 722–729.
62. *Strieter R.M., Mehrad B.* New mechanisms of pulmonary fibrosis // *Chest.* 2009. Vol. 136. № 5. P. 1364–1370.
63. *Bagnato G., Harari S.* Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases // *Eur. Respir. Rev.* 2015. Vol. 24. № 135. P. 102–114.
64. *Ntelis K., Solomou E.E., Sakkas L. et al.* The role of platelets in autoimmunity, vasculopathy, and fibrosis: implications for systemic sclerosis // *Semin. Arthritis Rheum.* 2017. Vol. 47. № 3. P. 409–417.
65. *Distler J.H., Jünger A., Pileckyte M. et al.* Hypoxia-induced increase in the production of extracellular matrix proteins in systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 56. № 12. P. 4203–4215.
66. *Lake F., Proudman S.* Rheumatoid arthritis and lung disease: from mechanisms to a practical approach // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2014. Vol. 35. № 2. P. 222–238.
67. *Solomon J.J., Matson S., Kelmenson L.B. et al.* IgA antibodies directed against citrullinated protein antigens are elevated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis // *Chest.* 2020. Vol. 157. № 6. P. 1513–1521.
68. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Варгатеф®. Регистрационный номер ЛПИ-002830.
69. *Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al.* Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. № 22. P. 2071–2082.
70. Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Шоломова В.И. и др. Новые подходы к лечению фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких // *Клиническая фармакология и терапия.* 2020. Т. 29. № 1. С. 61–66.
71. Терпигоров С.А., Никишенков А.М., Никишенкова С.А. Эффективность нинтеданиба у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом: клинические наблюдения // *Пульмонология.* 2019. Т. 29. № 4. С. 486–492.
72. *Distler O., Highland K.B., Gahlemann M. et al.* Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380. № 26. P. 2518–2528.
73. *Van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative // *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65. № 11. P. 2737–2747.
74. <https://www.sgul.ac.uk/about/our-institutes/infection-and-immunity/research-themes/research-centres/health-status>.
75. *Redente E.F., Aguilar M.A., Black B.P. et al.* Nintedanib reduces pulmonary fibrosis in a model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2018. Vol. 314. № 6. P. L998–L1009.
76. *Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V. et al.* Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381. № 18. P. 1718–1727.
77. *Wells A.U., Flaherty K.R., Brown K.K. et al.* Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases – subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8. № 5. P. 453–460.

## Interstitial Lung Damage in Rheumatic Diseases: New Opportunities of Antiproliferative/Antifibrotic Therapy

D.E. Karateev, MD, PhD, Prof., E.L. Luchikhina, PhD, A.R. Tangiyeva

*Moscow Regional Research and Clinical Institute*

Contact person: Dmitry E. Karateev, dekar@inbox.ru

*Interstitial lung disease (ILD) is a heterogeneous group of diseases that includes autoimmune rheumatic diseases such as systemic scleroderma, rheumatoid arthritis, and others. ILD is associated with a severe course and the risk of early death of patients.*

*For a long time, the rheumatologists' arsenal in terms of treatment of ILD was very limited by the use of several drugs, such as cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, etc., which do not allow to control all clinical situations. Currently, after publication of the results of clinical trials SENCISIS and INBUILD for the treatment of ILD in systemic scleroderma and other rheumatic diseases, the antiproliferative and antifibrotic drug nintedanib has been approved, which significantly expands the therapeutic options.*

*The review details the pathogenetic basis of the use of nintedanib and the results of its use with a focus on ILD in rheumatic diseases.*

**Key words:** *interstitial lung disease, autoimmune rheumatic diseases, nintedanib*