

Новые подходы к лечению фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких

М.Ю. Бровко, Л.А. Акулкина, В.И. Шоломова,
П.И. Новиков, А.Ш. Янакаева, С.В. Моисеев

Клиника им. Е.М. Тареева УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Для корреспонденции: М.Ю. Бровко. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. michail.brovko@gmail.com.

Фиброзирующие варианты поражения легких, приводящие к развитию дыхательной недостаточности, относятся к числу наиболее тяжелых интерстициальных заболеваний легких. Помимо идиопатического легочного фиброза, они включают в себя хронический гиперсенситивный пневмонит, неспецифическую интерстициальную пневмонию, поражение легких в рамках системных заболеваний соединительной ткани, неблагоприятные варианты течения легочного саркоидоза и некоторые другие. Применяющаяся для лечения этих заболеваний иммуносупрессивная терапия у части пациентов оказывается неэффективной и сопряжена с высоким риском тяжелых нежелательных явлений. Изучение новых лекарственных препаратов с антифиброзным действием, в частности нинтеданиба, открывает новые возможности для лечения этой непростой группы больных.

Ключевые слова. *Интерстициальные заболевания легких, легочный фиброз, антифиброзная терапия.*

С.В. Моисеев. Среди хронических интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) наиболее тяжелыми являются варианты поражения легких, протекающие с формированием выраженного фиброза и, следовательно, дыхательной недостаточности. Хотя механизмы образования соединительной ткани при этих заболеваниях были достаточно хорошо изучены, терапевтические подходы к торможению фиброгенеза до недавнего времени оставались мало эффективными, а широко назначавшаяся ранее при всех вариантах ИЗЛ иммуносупрессивная терапия оказалась неоправданной при многих заболеваниях. Действительно, при хроническом гиперсенситивном пневмоните, фибротическом варианте неспецифической интерстициальной пневмонии (в том числе в рамках системных заболеваний соединительной ткани), продвинутых стадиях легочного саркоидоза применение преднизолона и имму-

носупрессивных препаратов не приводит к торможению фиброзного ремоделирования легочной ткани и значительно повышает риск респираторных инфекций и других нежелательных явлений [1].

М.Ю. Бровко. В начале XXI века для лечения идиопатического легочного фиброза, характеризующегося рентгенологической и гистологической картиной обычной интерстициальной пневмонии, были зарегистрированы два препарата — доказанным антифиброзным действием — нинтеданиб и пирфенидон [2,3]. Общность механизмов развития легочного фиброза при обычной интерстициальной пневмонии и других вариантах фиброзирующих ИЗЛ позволили предположить, что эти препараты могут найти применение и при других заболеваниях [4].

Нинтеданиб является низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназ, блокирующим важнейшие сигнальные пути фиброгенеза в легочной ткани, в которых участвуют фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF) [5]. Первоначально этот препарат изучали при онкологических заболеваниях и применяли для лечения немелкоклеточного рака легкого, однако в 2014 году были завершены 52-недельные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования INPULSIS-1 и INPULSIS-2, которые доказали способность препарата замедлять прогрессирование идиопатического легочного фиброза [2]. В целом в эти исследования были включены 1066 пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, которых рандомизировали на группы нинтеданиба в дозе 150 мг два раза в день или плацебо. Первичной конечной точкой была ежегодная скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). В обоих исследованиях в группе нинтеданиба она была примерно в два раза ниже, чем в группе плацебо (в исследовании

Для цитирования: Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Шоломова В.И. и др. Новые подходы к лечению фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких. Клин фармакол тер 2020; 29(1):61-66 [Brovko MYu, Akulkina LA, Sholomova VI, et al. A novel approach to the treatment of fibrosing interstitial lung diseases. Klinicheskaya farma kologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(1):61-66 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-61-66.

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

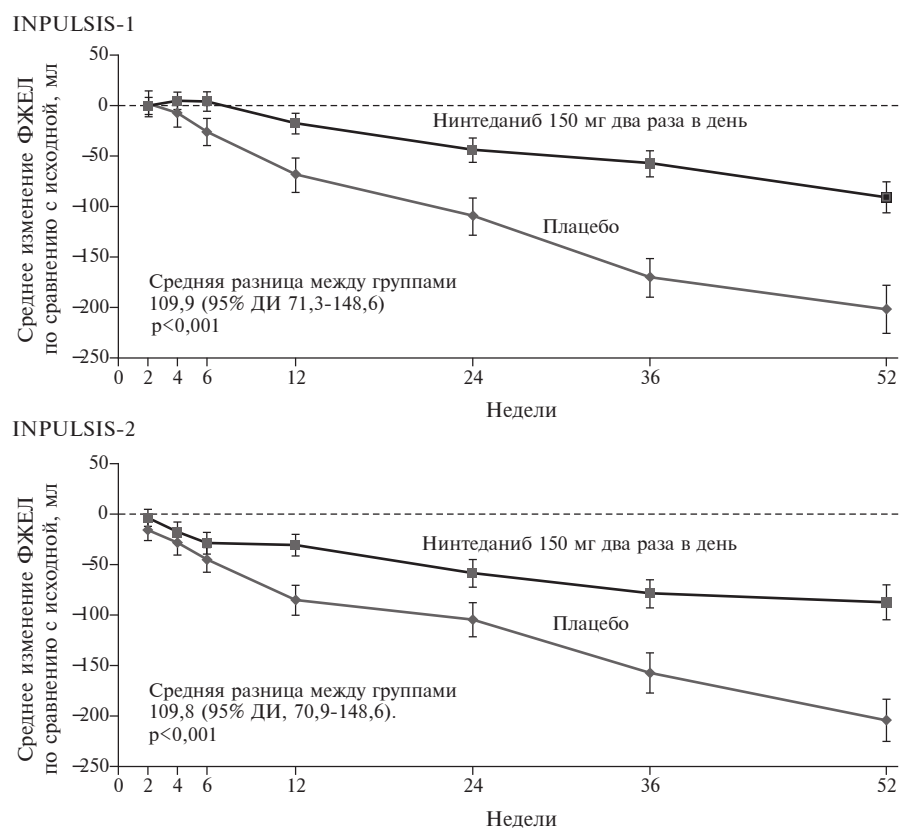


Рис. 1. Изменение ФЖЕЛ при лечении нинтеданибом или плацебо у больных идиопатическим легочным фиброзом в исследованиях INPULSIS

INPULSIS-1 разница ежегодной скорости снижения ФЖЕЛ между группами составила 125,3 мл; $p < 0,001$, а в исследовании INPULSIS-2 – 93,7 мл; $p < 0,001$) (рис. 1). Во втором исследовании лечение нинтеданибом привело также к значительному увеличению времени до первого обострения идиопатического легочного фиброза по сравнению с плацебо (отношение шансов 0,38; $p = 0,005$).

В 2018 г. после завершения двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования SENCISIS была под-

тверждена эффективность назначения нинтеданиба при прогрессирующем поражении легких в рамках системной склеродермии (ССД) [6]. В исследование были включены 576 больных, которых рандомизировали на группы нинтеданиба в дозе 150 мг два раза в день внутрь или плацебо. Первичная конечная точка была такой же, как в исследованиях INPULSIS. Лечение нинтеданибом достоверно задерживало развитие фиброза у больных ССД, а разница ежегодной скорости снижения ФЖЕЛ между двумя группами составила 41,0

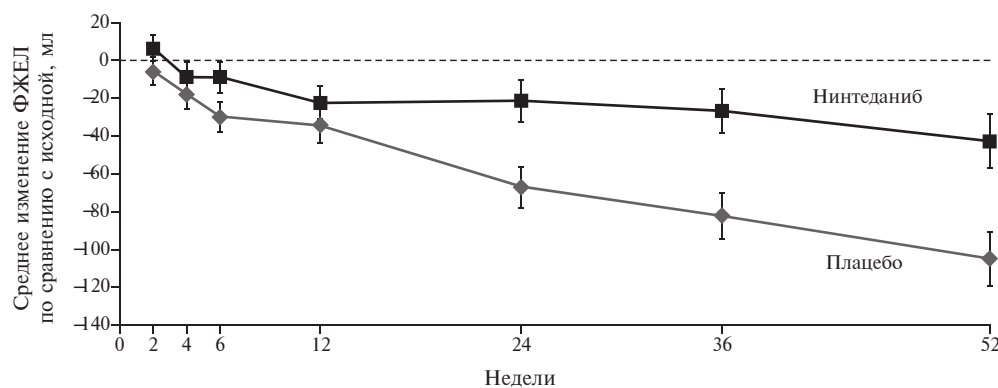


Рис. 2. Изменение ФЖЕЛ при лечении нинтеданибом или плацебо у больных ССД с поражением легких в исследовании SENCISIS

мл в пользу нинтеданиба ($p=0,04$; рис. 2).

П.И. Новиков. ССД – это аутоиммунное заболевание, в основе которого лежат генерализованная микроангиопатия и активация процессов фиброгенеза. На ранних стадиях заболевание проявляется кожными изменениями в виде плотного отека пальцев и синдромом Рейно, которые могут не сопровождаться ухудшением общего состояния или признаками поражения внутренних органов (в том числе одышкой), поэтому пациенты зачастую не сразу обращаются за медицинской помощью. В связи с этим ССД нередко диагностируют поздно, когда патологические изменения в органах необратимы, а лечение менее эффективно. По данным канадского регистра, у 408 пациентов диагноз ССД был установлен в среднем через 6,0 лет после развития феномена Рейно и через 2,7 года после появления первых “внекожных” проявлений [7]. В России ССД диагностировали через 2,0–2,7 года после появления феномена Рейно при диффузной форме заболевания [8]. При этом результаты крупного исследования ($n=5860$) показали, что смертность пациентов с ССД достигает 68 на 1000 человек в год [9]. Таким образом, своевременная диагностика ССД представляет собой сложную, но очень важную задачу для врача. Примерно у 75% больных уже в первые годы заболевания выявляют интерстициальное поражение легких, характеризующееся медленным прогрессирующим течением с исходом в фиброз разной степени тяжести [10]. Л.В. Теплова и соавт. с помощью компьютерной томографии высокого разрешения выявили признаки поражения интерстиция легких у 82% из 138 пациентов с ССД [11].

Лечение ИЗЛ в рамках ССД обычно начинают с иммуносупрессивных препаратов, в частности циклофосфамида [12]. В многоцентровом, проспективном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании лечение циклофосфамидом внутривенно в течение 6 мес с последующей заменой на азатиоприн привело к увеличению ФЖЕЛ на 4,2% по сравнению с контролем [13], что указывало на способность препарата замедлять прогрессирование поражения легких при этом заболевании. Тем не менее, через 2 года после начала 12-месячной иммуносупрессивной терапии было выявлено ухудшение ФЖЕЛ и рентгенологической картины [14].

В рандомизированном, двойном слепом 24-месячном исследовании микофенолат мофетил в дозе 3000 мг/сут у больных ССД с поражением легких не отличался от циклофосфамида в дозе 2 мг/кг/сут внутрь по эффективности, но имел преимущества по переносимости [15]. Результаты небольших неконтролируемых исследований свидетельствуют о том, что ритуксимаб может улучшить течение ИЗЛ у больных ССД [16]. Недавно эффективность и безопасность ритуксимаба были изучены у 254 больных ССД (у 58% из них имелось ИЗЛ), получавших лечение в центрах, которые входят в программу EUSTAR (в Российской Федерации – НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой и клиника им. Е.М.

Тареева). Контрольную группу составили 9575 подобранных пациентов с ССД, которым проводилось лечение другими препаратами. Хотя ритуксимаб вызывал улучшение фиброза кожи, он не оказывал существенного влияния на динамику ФЖЕЛ или диффузионной способности по оксиду углерода (DL_{CO}).

В целом приведенные данные свидетельствуют о том, что иммуносупрессивные препараты, в том числе циклофосфамид, микофенолат мофетил и ритуксимаб, позволяют стабилизировать течение ИЗЛ у части, но далеко не у всех больных ССД, что определяет необходимость применения других подходов к лечению, прежде всего с использованием препаратов, обладающих антифиброзной активностью.

С.В. Моисеев. Особенно трудным является ведение пациентов с поражением легких в рамках ССД, у которых легочный фиброз прогрессирует несмотря на адекватную иммуносупрессивную терапию. Приводим клиническое наблюдение:

Л.А. Акулкина. Пациентка А., 50 лет. С 35 лет отмечает онемение и посинение пальцев рук на холоде. Диагностирован синдром Рейно. В 2010 г. в возрасте 40 лет появились малопродуктивный кашель и одышка при физической нагрузке. По месту жительства респираторная симптоматика трактовалась как проявление инфекционного процесса, в связи с чем периодически проводились антибактериальная терапия, инфузии эуфилина без существенного эффекта. В 2014 г. при мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ) выявлены признаки интерстициальной пневмонии, однако какая-либо терапия назначена не была, а дыхательная недостаточность постепенно нарастала. При контрольной МСКТ через полтора года в обоих легких, преимущественно в нижних долях, определялись участки фиброза и “сотового легкого” на фоне значительных интерстициальных изменений по типу “матового стекла” с утолщением и уплотнением легочного интерстиция и междольковых перегородок (более выражено в периферических отделах), а также внутригрудная лимфаденопатия верхней паравазальной, ретрокаваальной, трахеобронхиальных и бифуркационной групп до 13 мм. Обратилась к фтизиатру, который исключил туберкулез органов дыхания. В 2016 г. в возрасте 46 лет впервые госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева. При осмотре обращали на себя внимание изменения кожи с формированием “кисетного рта”, плотный отек пальцев рук, синдром Рейно с дигитальными язвами. При обследовании выявлены антинуклеарный фактор (АНФ) в титре 1:1280, положительные антитела к цитоплазматическому антигену SS-A (Ro), резкоположительные антитела к топоизомеразе I Scl-70. ФЖЕЛ была снижена до 74%, а DL_{CO} – до 58%. При эхокардиографии выявлены умеренные признаки легочной гипертензии с повышением систолического давления в легочной артерии до 45 мм рт. ст. Сочетание характерных кожных изменений, синдрома Рейно, изменений в легких по типу прогрессирующего фиброзирующего заболевания легких

(утолщение, деформация внутридолькового и междолькового легочного интерстиция, участки кистозной трансформации легочной ткани, уменьшение нижних долей легких в размерах, наличие тракционных бронхоэктазов, уплотнение легочной ткани по типу “матового стекла” в субплевральных и базальных отделах обоих легких) и серологических маркеров позволило диагностировать ССД с поражением легких. Начата комбинированная иммуносупрессивная терапия циклофосфамидом в дозе 800 мг внутривенно ежемесячно в течение 5 месяцев, пероральный прием преднизолона 10 мг/сут и гидроксихлорохина 200 мг/сут. В результате терапии отмечены уменьшение одышки и кашля, повышение толерантности к физическим нагрузкам, однако каждая инфузия циклофосфамида сопровождалась инфекционными осложнениями. Тем не менее, при МСКТ через 6 мес наблюдалась умеренная отрицательная динамика в виде нарастания интерстициальных фиброзных изменений в легких. Циклофосфамид был заменен на микофенолат мофетил, а терапия преднизолоном продолжена в прежней дозе. Увеличить дозу микофенолата мофетила до целевой не удалось в связи с развитием стойкой диареи, поэтому препарат был отменен. В декабре 2016 г. начаты инфузии ритуксимаба. В результате лечения наблюдался некоторый положительный клинический эффект в виде уменьшения одышки и выраженности синдрома Рейно, повышения толерантности к физическим нагрузкам. В мае 2017 г. лабораторные признаки активности заболевания отсутствовали, а при МСКТ выявлено уменьшение выраженности изменений по типу “матового стекла” в обоих легких, однако площадь фиброзных изменений несколько увеличилась. С учетом полной деплеции CD19+ В-лимфоцитов в периферической крови повторное введение ритуксимаба было решено отложить. В апреле 2018 г. рентгенологическая картина и функциональные легочные показатели без динамики. Отмечено нарастание числа CD19+ В-лимфоцитов до 0,8%, в связи с чем проведена очередная инфузия ритуксимаба 1 г. В мае 2019 года функция легких оставалась относительно стабильной (ФЖЕЛ 67%, DL_{CO} 46%), однако при МСКТ отмечено нарастание уплотнения легочной ткани по типу “матового стекла”. Выполнено очередное введение ритуксимаба 1 г. При обследовании в декабре того же года клиническое состояние пациентки стабильно, признаков активности ССД нет, однако выявлено нарастание фиброзных изменений легочной ткани при отсутствии существенной динамики ФЖЕЛ и DL_{CO}. В настоящее время обсуждается возможность назначения нинтеданиба.

М.Ю. Бровко. История заболевания пациентки демонстрирует недостаточную эффективность применявшихся иммуносупрессивных лекарственных препаратов — несмотря на лечение в течение 3 лет отмечено снижение показателей легочной вентиляции, в том числе ФЖЕЛ на 10% и DL_{CO} на 12%. В этом случае оправдано применение антифибротической терапии, так как в исследовании SENCISIS лечение нинтеданибом у таких

больных позволило замедлить нарастание респираторного дефицита у пациентов с ССД практически вдвое [6].

В.И. Шоломова. Опубликованные в 2019 г. результаты 52-недельного двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования INBUILD подтвердили эффективность терапии нинтеданибом при практически полном спектре фиброзирующих ИЗЛ, не относящихся к ИЛФ. В исследовании приняли участие 663 пациента из 15 стран, включая Российскую Федерацию. Критериями включения были признаки интерстициального фиброза с вовлечением более 10% легочной паренхимы по данным МСКТ органов грудной клетки в сочетании с признаками прогрессирования заболевания за предыдущие 24 мес (нарастание рентгенологических изменений, снижение ФЖЕЛ, усугубление респираторной симптоматики) несмотря на иммуносупрессивную терапию. Лечение нинтеданибом 150 мг два раза в сутки и плацебо получали пациенты с гиперсенситивным пневмонитом, идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонией, неклассифицируемой интерстициальной пневмонией, поражениями легких, ассоциированными с различными системными заболеваниями соединительной ткани (в том числе ССД, ревматоидным артритом), профессиональными заболеваниями и саркоидозом. У большей части пациентов (62,1%) имелись рентгенологические изменения, соответствующие паттерну обычной интерстициальной пневмонии.

В группе нинтеданиба отмечено значительное снижение ежегодной скорости падения ФЖЕЛ — 80,8 мл/год против 187,8 мл/год в группе плацебо (различие между группами составило 107 мл/год, $p < 0,001$). В когорте пациентов с паттерном обычной интерстициальной пневмонии эта разница оказалась еще более значительной и достигла 128,2 мл/год ($p < 0,001$) (рис. 3). Переносимость терапии исследуемым препаратом была удовлетворительной. Среди нежелательных явлений чаще всего встречались диарея (66,9% пациентов) и изменение лабораторных показателей со стороны печени. Примером эффективного применения антифибротического препарата при прогрессирующем легочном интерстициальном поражении может служить представленный ниже клинический случай.

А.Ш. Янакаева. Больная К., 65 лет. В 2014 г. в возрасте 60 лет появился постоянный сухой кашель, однако к врачу не обращалась. В январе 2016 г. при диспансеризации впервые выявлены патологические признаки на рентгенограммах легких. При МСКТ обнаружены изменения по типу “матового стекла” в базальных отделах обоих легких, увеличение внутригрудных лимфатических узлов до 14 мм. Признаков дыхательной недостаточности не выявлено. ФЖЕЛ составила 110%, однако исследование диффузионной способности не проводилось. При эхокардиографии без существенных отклонений. Диагностирована идиопатическая интерстициальная пневмония. Проводилась терапия преднизолоном 25 мг/сут и ацетилцистеином 600 мг/сут. При

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

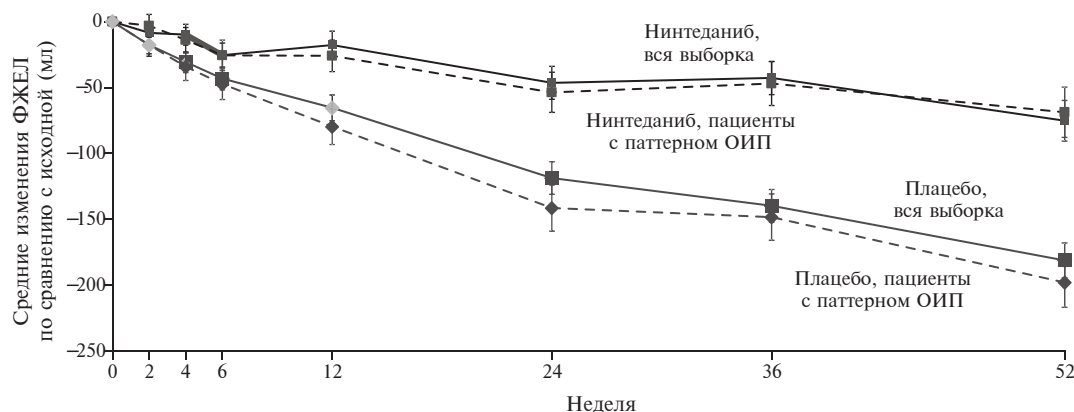


Рис. 3. Изменение ФЖЕЛ при лечении нинтеданибом или плацебо у больных фиброзирующими ИЗЛ в исследовании INBUILD. ОИП - обычная интерстициальная пневмония

контрольной МСКТ через 6 мес положительной динамики не наблюдалось, сохранялся сухой кашель. Рекомендовано продолжить прием преднизолона в дозе 15 мг/сут.

В апреле 2017 г. госпитализирована в Клинику им. Е.М. Тареева с жалобами на мучительный сухой кашель, слабость, умеренную одышку. В базальных отделах обоих легких выслушивалась крепитация. ФЖЕЛ – 91%, DL_{CO} – 67%. Рентгенологически определялась картина неспецифической интерстициальной пневмонии. По сравнению с предыдущим исследованием отмечено нарастание фиброзных изменений, в то время как выраженность зон “матового стекла” существенно не изменилась (рис. 4). При иммунологическом исследовании обнаружено повышение титра АНФ до 1:320, слабоположительный титр SS-A. Неоднократно осматривалась ревматологом, данных за какое-либо системное заболевание соединительной ткани не было. Диагностирована интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками [18]. Продолжена терапия преднизолоном в дозе 20 мг/сут, к которому был добавлен микофенолат мофетил в дозе 2000 мг/сут. В ноябре



Рис. 4. МСКТ органов грудной клетки пациентки К.

2017 г. отмечено уменьшение площади интерстициальных изменений по типу “матового стекла” при усилении выраженности тракционных бронхоэктазов. Несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию вентиляционная функция продолжала снижаться, в том числе ФЖЕЛ до 82% и DL_{CO} до 61%. С учетом неэффективности иммуносупрессивной терапии и соответствия пациентки критериям отбора в исследование INBUILD в декабре 2017 г. начато лечение нинтеданибом в дозе 150 мг два раза в сутки в сочетании с преднизолоном в дозе 10 мг/сут. На фоне 2-летней терапии нинтеданибом впервые отмечена стабилизация показателей функции внешнего дыхания: в сентябре 2019 г. ФЖЕЛ составила 81%, а DL_{CO} – 59%. При МСКТ выраженность фиброзных изменений не изменилась, в связи с чем терапию антифиброзным препаратом решено продолжить.

С.В. Моисеев. Представленные истории болезни демонстрируют варианты неблагоприятного фиброзирующего течения ИЗЛ, отличных от идиопатического легочного фиброза. Обеим пациенткам показана длительная терапия антифиброзным лекарственным препаратом – нинтеданибом в дозе 150 мг два раза в сутки. Результаты плацебо-контролируемых клинических исследований свидетельствуют о том, что лечение этим препаратом оказывает благоприятное влияние на различные фиброзирующие заболевания легких. Очевидно, что лучших результаты терапии можно ожидать у второй пациентки, учитывая отсутствие системного заболевания. Однако и первой больной назначение нинтеданиба также показано, так как неблагоприятный прогноз в первую очередь определяется поражением легких и прогрессирующей дыхательной недостаточности.

Необходимость лечения нинтеданибом должна быть подтверждена в лечебном учреждении, занимающемся изучением ИЗЛ и имеющем опыт ведения таких пациентов. Нинтеданиб переносится удовлетворительно и обычно не вызывает тяжелые нежелательные реакции, поэтому препарат может применяться под наблюдением

врача поликлиники. Био химические показатели целесообразно контролировать ежемесячно в течение первых трех месяцев после начала лечения, а затем ежеквартально.

Конфликт интересов: нет.

- Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366(21):1968-77.
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2071-82.
- Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016;47(1):243-53.
- Collins BF, Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2019;28(153).
- Wollin L, Distler JHW, Redente EF, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2019;54(3).
- Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019;380(26):2518-28.
- Hudson M, Thomsen B, Baron M, et al. Time to diagnosis in systemic sclerosis: is sex a factor? *Arthritis Rheum* 2009;61(2):274-8.
- Ананьева Л.П. Новые классификационные критерии системной склеродермии. Научно-практическая ревматология 2013;51(5):539-44 [Ananyeva LP. New classification criteria for scleroderma systematica. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2013;51(5):539-44 (In Russ.)].
- Tyndall AJ, 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;69(10):1809-15.
- Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2011;10(5):248-55.
- Теплова Л.В., Ананьева Л.П., Лесняк В.Н. и др. Системная склеродермия с интерстициальным поражением легких: сравнительная клиническая характеристика с больными без поражения легких. Научно-практическая ревматология 2010;3:36-41 [Teplova LV, Anayeva LP, Lesnyak VN, et al. Systemic sclerosis with interstitial lung diseases: comparison with patients without lung involvement. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2010;3:36-41 (In Russ.)].
- Чотчаева Ф.Р., Зыкова А.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Диагностика и лечение системной склеродермии. *Клин фармакол тер* 2018;27(1):66-73 [Chotchaeva FP, Zyкова AS, Novikov PI, Moiseev SV. Diagnosis and treatment of systemic sclerosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy* 2018;27(1):66-73 (In Russ.)].
- Hoyle RK, Ellis RW, 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;54(12):3962-70.
- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(10):1026-34.
- Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomized controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016;4(9):708-19.
- Ананьева Л.П., Десинова О.В., Конева О.А. и др. Лечение ритуксимабом интерстициального поражения легких при системной склеродермии.

- Научно-практическая ревматология 2013;51(5):514-23 [Ananieva LP, Desinova OV, Koneva OA, et al. Rituximab treatment for interstitial lung injury in scleroderma systematica. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):514-23. (In Russ.)].
- Elhai M, Boubaya M, Distler O, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2019;78(7):979-87.
 - Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2016;47(6):1767-75.

A novel approach to the treatment of fibrosing interstitial lung diseases

M.Y. Brovko, L.A. Akulkina, V.I. Sholomova, P.I. Novikov, A.S. Yanakaeva, S.V. Moiseev

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Fibrosing interstitial lung diseases (ILD) are the most severe forms of ILD that can result in rapid worsening of respiratory failure. Progressive lung fibrosis can develop in patients with both idiopathic pulmonary fibrosis and other ILD, including chronic hypersensitivity pneumonitis, nonspecific interstitial pneumonia, connective tissue disease-associated ILDs and pulmonary sarcoidosis. Immunosuppressive therapy prevents progression of fibrosis only in a proportion of patients with fibrosing ILD and is frequently associated with adverse events. Development of novel medications with antifibrotic activity, i.e. nintedanib that inhibits key pathways of pulmonary fibrogenesis, opened up a new perspective for treatment of these diseases.

Keywords. *Interstitial lung diseases, pulmonary fibrosis, antifibrotic therapy.*

Conflict of interest: none declared.

For correspondence: M.Yu. Brovko. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. mikhail.brovko@gmail.com.

To cite: Brovko MYu, Akulkina LA, Sholomova VI, et al. A novel approach to the treatment of fibrosing interstitial lung diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(1):61-66. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-61-66.