

# Современная терапия интерстициальных пневмоний, ассоциированных с системной склеродермией

Л.П. Ананьева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»  
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology,  
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe highway, 34A

**Контакты:** Ананьева  
Лидия Петровна;  
[lpna@yandex.ru](mailto:lpna@yandex.ru)

**Corresponding author:**  
Lidia P. Ananieva;  
[lpna@yandex.ru](mailto:lpna@yandex.ru)

Поступила: 30.06.2020



**Ананьева Лидия Петровна,**  
д.м.н., профессор, зав. лабораторией  
микроциркуляции и воспаления ФГБНУ  
«Научно-исследовательский институт ревматологии  
им. В.А. Насоновой»

В последние годы был достигнут значительный прогресс в лечении тяжелых проявлений системной склеродермии (ССД), таких как феномен Рейно, почечный криз, легочная артериальная гипертензия, что привело к повышению выживаемости и качества жизни. В то же время алгоритмы лечения интерстициального поражения легких при ССД пока не разработаны. В обзоре представлена характеристика эффективности препаратов с различными механизмами действия, включая иммуносупрессивные (циклофосфамид, микофенолата мофетил и др.) и высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Отдельно рассмотрены новые препараты с антифиброзной активностью, в том числе недавно зарегистрированный в России для лечения интерстициальных заболеваний легких при ССД препарат нинтеданиб, перспективы применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) (ритуксимаба, тоцилизумаба и др.), и трансплантации легких.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, интерстициальные пневмонии, иммуносупрессанты, антифиброзные препараты, ритуксимаб, тоцилизумаб

**Для цитирования:** Ананьева Л.П. Современная терапия интерстициальных пневмоний, ассоциированных с системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):520–531.

## CURRENT THERAPY OF INTERSTITIAL PNEUMONIA ASSOCIATED WITH SYSTEMIC SCLERODERMA

Lidia P. Ananieva

A significant progress has been made in recent years in management of severe systemic scleroderma (SSD) manifestations, such as Raynaud's phenomenon, renal crisis, and pulmonary arterial hypertension, subsequently improving survival and quality of life. At the same time, treatment algorithms for interstitial lung damage in SSD have not yet been developed. The review provides relevant information on therapeutic efficacy of drugs with various mechanisms of action, including immunosuppressive drugs (cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, etc.), and high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation. New drugs with antifibrotic activity, including recently marketed in Russia nintedanib for treatment of interstitial lung diseases in SSD, as well as perspectives for potential use of biologics (rituximab, tocilizumab, etc.), and lung transplantation are considered separately.

**For citation:** Ananieva L.P. Current therapy of interstitial pneumonia associated with systemic scleroderma. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice 2020;58(5):520–531 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2020-520-531

Системная склеродермия (ССД) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание, при котором в результате каскада микрососудистых и иммунологических ответных

реакций на повреждающие воздействия окружающей среды у лиц с генетической предрасположенностью развивается фиброз кожи и внутренних органов [1, 2]. Вследствие

недостаточной изученности сложного патогенеза заболевания и клинической гетерогенности ведение пациентов носит комплексный характер и строится с учетом доминирующего клинико-патогенетического фенотипа (диффузная форма, интерстициальное поражение легких, легочная артериальная гипертензия и др.). В широком смысле ведение больных ССД включает раннюю диагностику, своевременное выявление поражения внутренних органов, определение групп пациентов, подверженных риску прогрессирования и имеющих плохой прогноз. В настоящее время ведущее место в лечении ССД занимают фармакологические препараты. В 2017 г. были опубликованы новые рекомендации по фармакотерапии ССД ACR/EULAR [3]. Как и в первой версии от 2009 г., эти рекомендации сгруппированы по системам органов и наиболее значимым клиническим синдромам. В новых рекомендациях появились важные дополнения, расширился арсенал воздействий и повысился уровень доказательности. Так, увеличился спектр вазоактивных препаратов для лечения феномена Рейно, ишемических язв и легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), впервые включена аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В 2016 г. также были опубликованы более детальные и подробные рекомендации Британской ассоциации ревматологов и специалистов здравоохранения в области ревматологии [4], а в 2017 г. обновлены и отечественные Клинические рекомендации по ревматологии, которые были подготовлены с учетом последних международных рекомендаций [5]. В 2016–2017 г. большая группа экспертов обсудила и представила свой консенсус по основным алгоритмам лечения ССД [6]. Уже после выхода упомянутых обновленных рекомендаций появились результаты закончившихся клинических испытаний по иммуносупрессивной терапии, а также новые данные по применению антифибротических агентов при ССД. В настоящее время для лечения разных проявлений ССД используется широкий спектр лекарственных средств, однако в большинстве случаев они не имеют достаточной доказательной базы и одобренных прямых показаний для применения при этом заболевании [2]. Эффективных методов лечения, оказывающих достоверное влияние на прогрессирование болезни, очень мало.

Поражения легких при ССД – интерстициальные пневмонии и ЛАГ – встречаются часто и являются основной причиной смерти [7, 8]. Данный обзор посвящен современной терапии интерстициального поражения легких при ССД.

Поражение паренхимы легких относится к типичным проявлениям заболевания и выявляется примерно в 80% случаев. При ССД встречаются все известные морфологические типы интерстициальных пневмоний, объединенных названием «интерстициальные заболевания легких» (ИЗЛ). Термин ИЗЛ широко используется для описания разнородной группы болезней, которые объединены на основании общности клинических проявлений и тех изменений, которые могут быть обнаружены при использовании инструментальных методов диагностики, но имеют морфологические особенности, позволяющие разделять их на нозологические единицы. Интерстициальные пневмонии объединяют в группу ИЗЛ, ассоциированных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), в частности ИЗЛ, ассоциированных с ССД (ИЗЛ-ССД). Поскольку в клинической практике морфологический вариант поражения паренхимы легких при ССД чаще

всего не верифицируется, в данном обзоре ИЗЛ-ССД рассматриваются в целом, без учета морфологического варианта пневмонии. Общепринятый алгоритм лечения ИЗЛ, ассоциированного с ССД, не разработан, поэтому выбор терапии на практике широко варьирует.

При лечении различных проявлений ССД, включая ИЗЛ, широко используются **глюкокортикоиды (ГК)**, несмотря на отсутствие современной доказательной базы. В реальной практике ГК нередко назначаются как препараты первой линии сразу после установления диагноза ССД, особенно при диффузной форме болезни и выраженном поражении кожи и опорно-двигательного аппарата. Если в результате последующего углубленного обследования выявляется ИЗЛ, пациенту добавляют иммуносупрессанты на фоне продолжения приема ГК. Данные недавнего online-опроса (включившего 445 ревматологов и пульмонологов из 7 стран) показали, что почти половина респондентов применяла ГК при ИЗЛ-ССД как препараты первой линии, а выбор препаратов второй и третьей линии охватывал весь известный спектр иммуносупрессантов. При этом **циклофосфан (ЦФ)** и **микофенолата мофетил (МФ)** как препараты первой линии назначались только в 12 и 11% случаев соответственно [9]. Многолетний опыт длительной монотерапии малыми дозами ГК ( $\leq 10$  мг/сут преднизолон) показал, что ИЗЛ прогрессирующего течения редко стабилизируется при таком лечении, а в отношении более высоких доз данные противоречивы. Не выявлено достоверной связи между улучшением показателей легочной функции и применением высоких доз ГК. Протоколы большинства современных рандомизированных клинических испытаний (РКИ) новых лекарственных препаратов допускают прием малых доз ГК (не более 10 мг в сутки в пересчете на преднизолон). У больных ССД дозировка ГК зависит в основном от клинических проявлений, связанных с высокой воспалительной активностью (поражение кожи, серозит, миозит, кардит, рефрактерный синовит и/или теносиновит). Важно учитывать, что у пациентов с ССД прием ГК ассоциируется с более высоким риском острого повреждения почек по сравнению с больными, не получавшими ГК. Особенно это относится к пациентам, принимавшим более 15 мг ГК (в пересчете на преднизолон) в сутки. Склеродермический почечный криз, или «острая склеродермическая почка», остается прогностически неблагоприятным осложнением ССД, при развитии которого летальность достигает 40–50% [10]. В связи с возможностью провоцирования склеродермического почечного криза больным с факторами риска развития этого осложнения не рекомендуется назначение ГК в дозе более 15 мг/сут в пересчете на преднизолон, как и других потенциально нефротоксических препаратов, в частности Д-пеницилламина и циклоспорина А [3].

**Иммуносупрессивная терапия** до последнего времени играла центральную роль в лечении ИЗЛ-ССД [6, 11]. Иммуносупрессанты назначают больным с выраженными и распространенными признаками поражения паренхимы легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и/или при наличии ИЗЛ со снижением легочной функции и клинически значимой симптоматикой. Наиболее часто применяемые иммуносупрессивные препараты: ЦФ, ММФ, азатиоприн (АЗА), метотрексат (МТ), циклоспорин А (ЦсА) [11].

**Циклофосфан (ЦсА)** рекомендован в качестве препарата первой линии во всех современных рекомендациях в связи с высоким уровнем доказательности. Эта рекомендация обоснована большим предшествующим опытом и двумя плацебо-контролируемыми РКИ, показавшими скромное, но достоверное улучшение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после лечения ЦФ по сравнению с плацебо [12, 13]. При включении в эти исследования пациенты продолжали получать низкие дозы ГК, назначенные им ранее. В первом РКИ ( $n=45$ ) пациенты основной группы в течение первых 6 мес. получали ЦФ внутривенно ( $600 \text{ мг/м}^2$  в месяц), в последующие 6 мес. — АЗА ( $2,5 \text{ мг/кг}$  в день). В этой группе было отмечено увеличение ФЖЕЛ в среднем на  $2,4\%$  от должной, тогда как в группе плацебо было отмечено снижение ФЖЕЛ на  $3\%$ , при этом различия не достигали статистической значимости ( $p=0,08$ ). Во втором РКИ ( $n=158$ ), получившем название SLSI (Scleroderma Lung Study I), пациентам основной группы ЦФ назначался в таблетках из расчета  $1-2 \text{ мг/кг/в}$  день в течение 12 мес. В конце исследования плацебо-скорригированное среднее улучшение ФЖЕЛ и общей емкости легких составило  $2,5\%$  (95%-ный доверительный интервал, ДИ,  $0,3-4,8\%$ ) и  $4,1\%$  (95% ДИ  $0,5-7,7\%$ ) соответственно ( $p=0,03$  для обоих показателей). В основной группе улучшились также счет одышки и качество жизни. В обоих цитируемых исследованиях достоверной динамики диффузионной способности легких (ДСЛ) не было отмечено. Продолжение наблюдения за пациентами из исследования SLSI в открытой фазе показало, что пролонгация эффекта (улучшение ФЖЕЛ) наблюдалась еще 6 мес. после отмены ЦФ, и максимум улучшения ФЖЕЛ был отмечен через 18 мес. после его назначения. При этом среднее различие по ФЖЕЛ с группой плацебо составило  $4,16\%$  от должного,  $p=0,01$  [14]. Но этот эффект исчезал через год после прекращения лечения ЦФ. Субанализ результатов обоих РКИ показал, что более выраженное поражение кожи и более значительный фиброз легких по данным КТВР оказались независимыми предикторами ответа на терапию ЦФ [15]. Учитывая результаты РКИ и тот факт, что влияние ЦФ было связано в основном с торможением прогрессирования ИЗЛ, эксперты рекомендовали «иметь в виду терапию ЦФ» в первую очередь у пациентов с прогрессирующим течением процесса в легких [16]. Стабилизирующий эффект лечения ЦФ на ФЖЕЛ и другие респираторные функции подтверждается и более поздним ретроспективным исследованием, в котором было показано, что длительность заболевания, распространенность ИЗЛ и пропорция «матового стекла», а также исходный уровень ДСЛ не влияли на эффект лечения (ежемесячное пульсовое введение в течение года) [17]. В одной из последних работ пациенты, получавшие ЦФ в разных РКИ, были объединены в совокупную группу из 148 больных для субанализа терапии ЦФ. Этот субанализ убедительно показал, что позитивный эффект ЦФ, достигнутый во время лечения, не сохраняется после его прекращения, что свидетельствует о необходимости продолжения терапии. Кроме того, на фоне лечения ЦФ отмечено высокое число неблагоприятных реакций (НР) [18]. Длительность курса лечения ЦФ определяется его эффективностью и переносимостью и может варьировать от 6–12 мес. до нескольких лет. Использование ЦФ ограничивается его токсичностью. Введение ЦФ в больших дозах ( $600-750 \text{ мг/м}^2$ ) в болюсном режиме может оказывать кардиотоксическое действие, особенно у больных

пожилого возраста. Этот эффект наиболее выражен в течение 4–6 дней после введения ЦФ. Терапия ЦФ ассоциируется с повышением риска инфекционных осложнений, гипопункции половых желез и развития злокачественных опухолей [19]. Но частота развития угрожающих жизни или необратимых НР у пациентов с ССД незначительна. После окончания курса лечения ЦФ, а также в случае его неэффективности или непереносимости возможно применение других иммуносупрессивных препаратов.

**Микофенолата мофетил (ММФ)** — производное микофеноловой кислоты, которое тормозит метаболические пути реализации функций лимфоцитов. Проспективные и ретроспективные исследования продемонстрировали, что ММФ эффективен при ССД, так как приводит к улучшению или стабилизации функций легких [20]. В ретроспективных исследованиях показано увеличение 5-летней выживаемости на фоне приема ММФ. Препарат назначают по  $1 \text{ г/сут}$ , увеличивая дозу до  $2-3 \text{ г/сут}$  (в два приема) в случае хорошей переносимости. В 2016 г. были опубликованы результаты исследования SLSII (Scleroderma Lung Study II,  $n=142$ ), в котором напрямую сравнивали ЦФ (в таблетках в течение 12 мес., затем плацебо 12 мес.) и ММФ (в таблетках  $2-3 \text{ г}$  в сутки в течение 24 мес.) у больных ИЗЛ-ССД. В этом РКИ было отмечено достоверное увеличение ФЖЕЛ, уменьшение выраженности одышки и уплотнения кожи в обеих группах без существенных различий между ними. В то же время НЛР (включая лейкопению и тромбоцитопению) и прекращение лечения из-за НЛР при использовании ММФ отмечались достоверно реже [21]. При общей неплохой переносимости в ряде случаев прием ММФ ассоциируется с желудочно-кишечными расстройствами, миелосупрессией и повышением риска инфекций. Следует отметить, что последние рекомендации по лечению ССД были сформулированы до публикации результатов исследования SLSII, поэтому ММФ пока не включен в список препаратов, рекомендованных EULAR для лечения ИЗЛ-ССД. Однако высокий уровень доказательности эффективности и хорошее соотношение «польза/риск» позволяют назначать ММФ как препарат первой линии при ИЗЛ-ССД, а также использовать его в качестве поддерживающей терапии после лечения ЦФ.

**Другие иммуносупрессивные препараты** (АЗА, циклоsporин А, гидроксихлорохин, метотрексат) имеют слабую доказательную базу. По данным неконтролируемых испытаний, при использовании АЗА в дозе  $100 \text{ мг/сут}$  в сочетании с ГК в течение 12–18 мес. отмечалась стабилизация ФЖЕЛ с некоторой тенденцией к ее нарастанию. Прием ЦсА при ССД, особенно в дозах, равных или превышающих  $3 \text{ мг/кг}$  в сутки, вызывал развитие НЛР более чем у половины пациентов. В то же время при длительной (от 3 до 5 лет) терапии ЦсА в дозах, не превышающих  $2,5 \text{ мг/кг}$  в сутки, отмечен положительный эффект в отношении легочной патологии при отсутствии серьезных НЛР. АЗА и другие иммуносупрессанты на практике нередко назначаются после проведения курса лечения ЦФ. По-видимому, поддерживающее лечение этими иммуносупрессивными средствами может сохранить достигнутый позитивный эффект от ЦФ, причем в этом плане не выявлено никаких четких различий между АЗА, ММФ или МТ [22].

Таким образом, терапия ИЗЛ-ССД в настоящее время включает комплексное применение иммуносупрессантов и низких доз ГК, реже используется монотерапия иммуносупрессантами. Рекомендации по лечению ЦФ

и ММФ основаны на данных РКИ, однако эти препараты дают умеренный и нестойкий эффект. Схемы приема, длительность, комбинации и переключения препаратов определяются эмпирически и не стандартизованы. В целом применяемая терапия в большей степени может стабилизировать легочную функцию или на время незначительно замедлить прогрессирование, но не оказывает существенного модифицирующего действия на течение ИЗЛ-ССД.

#### **Иммуноабляция с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток костного мозга**

В последние рекомендации EULAR по лечению ССД включена ауто-ТГСК (высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток), которая относится к потенциально эффективным методам лечения рефрактерных аутоиммунных заболеваний, включая ССД. В основе ее применения лежит предположение о том, что интенсивная иммуносупрессия с последующим восстановлением иммунной системы с помощью гемопоэтических стволовых клеток (так называемая перезагрузка иммунной системы) приведет к восстановлению «неаутореактивной» иммунной системы [23]. Механизм действия ауто-ТГСК при ССД остается не до конца изученным. Полагают, что ее эффект обусловлен подавлением aberrантных аутоиммунных клеток с последующим восстановлением иммунологической толерантности [24]. При ССД возникающие после ауто-ТГСК изменения в иммунной системе отражают позитивные сдвиги в иммунорегуляторных механизмах и сопровождаются клиническим улучшением или даже ремиссией заболевания. Ауто-ТГСК в настоящее время — единственная стратегия лечения диффузной формы ССД, способная улучшать долгосрочный прогноз, предупреждать ухудшение органных поражений, обеспечивать положительную динамику кожного счета и легочной функции. Эффективность ауто-ТГСК доказана в трех контролируемых клинических испытаниях [25–27]. В этих исследованиях было показано, что у больных с быстро прогрессирующим течением ССД и высоким риском развития органной недостаточности ауто-ТГСК более эффективна, чем лечение ЦФ, и улучшает прогноз заболевания. Однако применение метода сдерживается высокой летальностью, связанной с лечением (до 10%), поэтому он имеет большие ограничения и не может применяться у больных с выраженными или необратимыми органными поражениями. Ауто-ТГСК может применяться только в отдельных случаях по тщательно проверенным показаниям [28]. К наиболее перспективным для ауто-ТГСК можно отнести больных с диффузной формой ССД быстро прогрессирующего течения с факторами неблагоприятного прогноза в первые 4–5 лет болезни. Пациенты с ССД имеют высокий риск осложнений и смерти на фоне ауто-ТГСК, который зависит от правильности выбора пациента и интенсивности режимов кондиционирования, токсичность которых определяется исходной тяжестью поражения внутренних органов, стадией и активностью заболевания. Остается еще много открытых вопросов, связанных с ауто-ТГСК, в том числе оптимизация терапевтического протокола, отсутствие биомаркеров, которые могли бы помочь в правильном выборе пациентов, необходимость поддерживающего иммуносупрессивного лечения после ауто-ТГСК и др.

[29]. В перспективе работа специализированных центров, имеющих большой опыт проведения ауто-ТГСК, и тесное взаимодействие между различными специалистами на всех этапах курации больного может обеспечить уменьшение риска смерти, связанной с лечением, и значительное улучшение исходов терапии ССД [30].

#### **Новые возможности терапии ИЗЛ-ССД**

Так как возможности общей иммуносупрессивной терапии ИЗЛ-ССД остаются ограниченными, в настоящее время активно изучаются новые подходы, которые потенциально могут влиять на фундаментальные процессы, лежащие в основе болезни, в частности тормозить активность ключевых клеток или внутриклеточных путей, участвующих в процессах воспаления и фиброобразования. Полагают, что медиаторы воспаления, клеточной активации, активации фибробластов, сосудистого ремоделирования могут быть потенциальными мишенями воздействия для подавления патологических процессов при ССД в целом и ИЗЛ в частности. На разных этапах клинических испытаний находится большое число генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и синтетических «таргетных» базисных противовоспалительных препаратов (тБПВП) с различными механизмами действия [31]. Для некоторых из них, таких как ритуксимаб (РТМ), тоцилизумаб (ТЦЗ) и абатацепт (АБЦ), уже есть опыт клинического применения, хотя ни один из них не был пока зарегистрирован для применения при ССД.

**Ритуксимаб (РТМ)** представляет собой химерные моноклональные антитела к CD20 В-лимфоцитов. Изучение иммунологических нарушений при ССД показало важную роль В-лимфоцитов в развитии фиброзирующих процессов в коже и внутренних органах. Эти данные послужили основой гипотезы о потенциальном терапевтическом эффекте деплеции В-клеток при ССД. Полученные к настоящему времени результаты свидетельствуют об общем улучшении состояния пациентов, уменьшении кожных изменений, купировании суставного и/или мышечного воспаления и стабилизирующем влиянии на прогрессирование фиброза внутренних органов, улучшении или стабилизации легочной функции на фоне лечения РТМ (моноклональными антителами к CD20 В-лимфоцитов) при хорошем соотношении «риск/польза» [32, 33].

Эффективность РТМ и хороший профиль безопасности также были подтверждены на большой когорте из объединенной Европейской базы данных (EUSTAR), включившей 254 пациента с ССД [34]. Недавно было проведено сравнение эффективности РТМ и ЦФ у пациентов с ИЗЛ-ССД в проспективном рандомизированном 6-месячном открытом испытании в параллельных группах (по 30 чел.). До включения в исследование пациенты не получали иммуносупрессивной терапии, но принимали преднизолон в дозе не более 10 мг в сутки [35]. На фоне лечения РТМ наблюдалась более благоприятная динамика ФЖЕЛ, чем при назначении ЦФ. У пациентов, получавших РТМ, повышение ФЖЕЛ в составило 6,2% от должного, или 0,14 л. В то же время при использовании после 6 мес. терапии ЦФ ФЖЕЛ имела тенденцию к снижению ( $p=0,496$ ). При этом число больных с улучшением ФЖЕЛ  $>10\%$  в группе РТМ было в 4 раза выше, чем у получавших ЦФ (8 из 30, или 26,7%, и 2 из 30, или 6,7% соответственно,  $p=0,038$ ). Одновременно достоверное улучшение на фоне лечения

РТМ было отмечено по тесту 6-минутной ходьбы, кожному счету и счету тяжести. РТМ имел лучшую переносимость, чем ЦФ, а число всех НР, кроме инфузионных, при использовании РТМ было меньше. Наш опыт показал, что через год после начала лечения РТМ функция легких, которая оценивалась по ФЖЕЛ, не снижается, как это наблюдается при естественном течении ИЗЛ-ССД, а улучшается или стабилизируется (т.е. не выходит за пределы минимальных клинически значимых изменений) у большинства больных, и в 57,7% случаев было отмечено нарастание ФЖЕЛ >5% [36]. В этом открытом проспективном исследовании ( $n=71$ ) у больных, которым вводился РТМ, наблюдалось достоверно более выраженное увеличение ФЖЕЛ, чем у тех, кто получал традиционную терапию, включая малые дозы ГК и иммуносупрессанты. Можно предполагать, что при увеличении длительности лечения РТМ результаты могут быть еще лучше. Об этом свидетельствуют данные Daoussis D. и соавт., которые показали, что на фоне лечения РТМ в среднем в течение 4 лет ФЖЕЛ продолжала медленно нарастать, тогда как в группе сравнения (где использовалась традиционная терапия) снижалась [33]. В настоящее время проводится РКИ под названием RESITAL, в котором запланировано сравнение эффективности и переносимости РТМ и ЦФ у больных ИЗЛ, ассоциированных с разными системными ревматическими заболеваниями [37]. Цель этого исследования – продемонстрировать, что внутривенное (в/в) введение РТМ более эффективно, чем стандартная терапия ЦФ в/в, а также сравнить профиль безопасности РТМ и ЦФ. Важными задачами этого РКИ являются оценка возможных экономических преимуществ РТМ по сравнению со стандартной терапией, а также изучение биомаркеров фиброза для оценки тяжести ИЗЛ, прогноза и эффективности терапии.

В 2016–2017 гг. группой экспертов были рассмотрены различные алгоритмы лечения ИЗЛ-ССД. Эксперты пришли к единому мнению, что ММФ, ЦФ (в/в) и РТМ должны использоваться в качестве индукционной терапии первой, второй и третьей линий, а ММФ, АЗА и ЦФ (в/в или в таблетках) следует применять в качестве поддерживающей терапии первой, второй и третьей линий соответственно [6].

**Ингибция интерлейкина (ИЛ)-6.** Этот плейотропный цитокин играет существенную роль в гемопоэзе, воспалении и сохранении иммунного гомеостаза. ИЛ-6 участвует в регуляции роста и дифференциации В-клеток до секретирующих иммуноглобулины плазматических клеток и трансформации Т-клеток в Th17-фенотип, а также фибробластов в миофибробласты [38].

**Тоцилизумаб (ТЦЗ)** – моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6, который успешно применяется для лечения ревматоидного артрита (РА), а также других аутоиммунных заболеваний. Первый опыт применения ТЦЗ, изложенный в описаниях отдельных больных ССД и серий случаев, показал его эффективность при рефрактерных формах артрита, при перекрестных формах ССД с РА, полимиозитом, васкулитами [39, 40]. Эффективность и переносимость ТЦЗ у больных диффузной формой ССД в ранней стадии была изучена в двух клинических испытаниях, где основным показателем эффективности было улучшение кожного счета. В РКИ **faSScinat** (Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis) было продемонстрировано, что лечение ТЦЗ в течение 48 недель способствовало клинически значимому снижению кожного счета

(хотя и недостоверному по сравнению с группой плацебо). При этом больных со снижением ФЖЕЛ >10% за период наблюдения в группе ТЦЗ было достоверно меньше, чем в контроле [41]. В группе плацебо снижение ФЖЕЛ составило 0,19 л за период наблюдения (значение, близкое к годовой потере показателя при идиопатическом легочном фиброзе, ИЛФ), в то время как у получающих ТЦЗ снижения ФЖЕЛ не наблюдалось совсем, т.е. функция легких оставалась стабильной [42]. Показана относительная безопасность и хорошая переносимость препарата при ССД в течение 6–12 мес. после начала лечения, хотя частота серьезных инфекций была достоверно выше, чем в группе плацебо. Цитированное выше РКИ было продолжено в открытой фазе, при этом все больные с 48-й по 96-ю неделю получали ТЦЗ. В совокупности с результатами первых 48 недель лечения итоги открытой фазы показали определенное позитивное влияние ТЦЗ на проявления фиброза кожи и легких, а также на функциональный статус пациентов с ССД. В то же время полученные данные подтвердили повышенный риск серьезных инфекций [43]. Полагают, что на ранней стадии эффективность ТЦЗ может быть выше [44]. В целом имеющиеся результаты позволяют рассматривать ТЦЗ как перспективный препарат для лечения ССД, что послужило основанием для проведения двухгодичного РКИ (третья фаза) ТЦЗ при ССД (Clinical Trials.gov identifier NCT02453256).

В связи с этим нельзя не упомянуть, что в нескольких высококачественных РКИ последних лет, изучавших перспективные новые препараты для лечения ССД, при явном положительном эффекте достоверных различий с плацебо не наблюдалось. Причины отсутствия значимых различий по основному показателю эффективности (чаще всего плотность кожи по модифицированному кожному счету Роднана) анализируются и объясняются, с одной стороны, недостаточной адекватностью данного параметра, с другой – редкостью и гетерогенностью заболевания (когда, например, в группе плацебо у нескольких пациентов развивается спонтанное улучшение), что не позволяет подобрать достаточно однородную группу больных. Применительно к ТЦЗ было высказано предположение, что при ССД ответ на ТЦЗ зависит не только от превалирования воспалительных реакций на ранней стадии, но и от выраженности и стадии органной патологии, в частности поражения легких [45]. Проведенное ранее исследование уровня цитокинов в сыворотке больных ССД показало, что концентрация ИЛ-6 повышена на ранней стадии болезни и при развитии ИЗЛ. Известно также, что уровень ИЛ-13 коррелирует с кожным фиброзом и может отражать фибротическую стадию болезни [46]. Возможно, что при прогрессировании легочного фиброза уровень провоспалительного ИЛ-6 снижается, но повышается уровень профиброзного ИЛ-13. Тогда с повышением уровня ИЛ-13 участие в патогенезе заболевания ИЛ-6 уменьшается, и пациенты теряют чувствительность к ТЦЗ [45]. Нельзя также исключить, что в коже и легких фиброзирующие процессы могут протекать с разной скоростью и выраженностью. По-видимому, до включения больных в клинические испытания ингибиторов ИЛ-6 важно распознавать стадию заболевания и четко понимать, имеет ли данный пациент ту точку приключения, на которую рассчитан исследуемый препарат. Очевидно, неадекватный подбор больных для таргетной терапии в РКИ может приводить к неоднозначным или

негативным результатам, если у больного нет точки приложения для действия таргетного препарата.

Значение адекватного подбора больных, в частности, может быть прослежено на примере изучения эффективности **абатацепта (АБЦ)** в РКИ II фазы у больных с ранней стадией диффузной ССД [47]. Через год после начала терапии различия по выраженности кожного счета между сравниваемыми группами отсутствовали, хотя у больных, получавших АБЦ, было получено достоверное улучшение по таким показателям, как HAQ-DI и комбинированный индекс CRISS, предложенный Американской коллегией ревматологов для оценки эффективности терапии при диффузной форме ССД. В этом РКИ наряду с оценкой кожного счета определялся профиль экспрессии генов, присущий данному заболеванию, в кожных биоптатах, взятых до и после года лечения ( $n=84$ ). Исходно преобладали воспалительный и нормоподобный субтипы (по 39% больных), у 21% выявлен фибропролиферативный субтип. На фоне лечения АБЦ у больных с воспалительным и нормоподобным профилями экспрессии генов плотность кожи (кожный счет) достоверно снижалась по сравнению с группой плацебо, а у больных с фибропролиферативным субтипом различий с группой плацебо не было. В то же время при фибропролиферативном профиле экспрессии генов была тенденция к увеличению ФЖЕЛ в отличие от больных с другими субтипами, у которых ФЖЕЛ снижалась. В этом РКИ было показано, что классификация больных по профилю экспрессии генов в кожных биоптатах помогает прогнозировать ответ на таргетную терапию. В перспективе это может быть использовано при отборе больных для клинических испытаний и в клинической практике [47].

Значительные достижения в понимании патогенеза ССД в последние годы способствовали созданию и исследованию большого ряда новых таргетных препаратов для лечения ССД [48]. В качестве интересного примера можно привести изучение *in vivo* и *in vitro* рецептора лизофосфатидной кислоты (ЛЗФК) 1, активно участвующего в патогенезе ССД. Возможность использования селективного орального антагониста ЛЗФК1 (название продукта SAR100842) была недавно исследована в двойном слепом РКИ II фазы, включавшем 32 пациента с ССД. Предварительные результаты этой работы показали отсутствие статистически значимых различий между SAR100842 и плацебо по влиянию на выраженность кожного фиброза. Однако у больных, получавших SAR100842, экспрессия генов, участвующих в патологических кожных процессах, уменьшилась по сравнению с плацебо, при этом больные хорошо переносили препарат. Это исследование свидетельствует о потенциальной роли SAR100842 в лечении кожных проявлений ССД [49].

Ряд других препаратов с различными механизмами действия исследуются в качестве перспективных при ССД в продолжающихся или в недавно закончившихся РКИ II/III фаз, результаты которых носят предварительный характер или еще не опубликованы [50]. Так, в исследовании FASST (For A Systemic Sclerosis Treatment), включившем 132 больных с диффузной ССД) изучалась эффективность препарата **Lanifibranor** — агониста рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)). Эти рецепторы относятся к ядерным транскрипционным факторам и представляют собой группу внутриядерных белков, относящихся к семейству

ядерных гормональных рецепторов. **Ifetroban** — антагонист тромбоксан-простаноид рецептора (ТПР, thromboxane-prostanoid receptor, TP $\alpha$ ), испытывался у 34 больных, включая пациентов с ЛАГ. Активация ТПР увеличивает транзит кальция в клетку и обладает проаритмическим и профиброзным потенциалом. Предполагается, что антагонист ТПР может уменьшить фиброзирование и улучшить, в частности, сердечную функцию у больных ССД.

Эффективность и безопасность препарата **Lenabasum** изучались в течение 12 нед. в РКИ II фазы у больных с диффузной формой ССД ( $n=42$ ). Предварительные результаты свидетельствуют о положительной динамике проявлений у лиц, получавших Lenabasum [51]. Lenabasum — это малая молекула, которая избирательно связывается в качестве агониста с каннабиноидным рецептором типа 2 (CB2). Молекула была разработана для подавления воспаления, ограничения фиброза и улучшения репарации тканей. Эффективность и безопасность применения препарата Lenabasum в настоящее время изучается в рамках международного многоцентрового исследования III фазы RESOLVE-1, результаты которого ожидаются летом 2020 г.

Характеристика ряда новых «таргетных» препаратов, направленных как на подавление иммунного воспаления, так и на процессы избыточного фиброирования, представлена в таблице 1. Наряду с перечисленными выше развернуты обширные теоретические исследования и пилотные испытания препаратов, действующих на В- и Т-лимфоциты, ИЛ-1, -17, -4, -13, рецепторы факторов роста, протеасомы, интегрины, онкостатин М и др. [31, 48, 52].

### Антифибротическая терапия

В основе патогенетических нарушений и клинических проявлений ССД, наряду с изменениями микроциркуляторного русла и развитием системного иммунного воспаления, лежит прогрессирующий фиброз в коже и внутренних органах. Именно фиброзирование, т.е. избыточный синтез коллагена и других внеклеточных матриксных белков в соединительной ткани различных органов, является основным процессом, который приводит к ухудшению функции пораженных органов. Новые пути воздействия на развивающийся фиброз связаны с предупреждением избыточного синтеза белков экстрацеллюлярного матрикса на геномном уровне, коррекцией нарушений эпигенома, а также с подавлением активности профиброзных факторов роста за счет блокады их рецепторов на поверхности фибробластов — рецепторов трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ R, transforming growth factor —  $\beta$ -receptor, TGF $\beta$ R), фактора роста фибробластов (ФРФР, fibroblast growth factor receptor, FGFR), тромбоцитарного фактора роста (ТФРР, platelet-derived growth factor receptor, PDGFR), сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФРР, vascularendothelialcell growth factor receptor, VEGFR), колониестимулирующего фактора (КСФ1 R, colonystimulating factor 1receptor, CSF1R) и др. Эти рецепторы рассматриваются как потенциальные мишени воздействия для подавления патологических процессов при ИЗЛ. Изучение патогенетических путей фиброгенеза привело к открытию ряда малых молекул, ингибирующих факторы роста и эффективно подавляющих легочный фиброз. Одна из этих молекул — **нинтеданиб** является ингибитором рецепторов тирозинкиназ, в том числе ТФРР  $\alpha$  и  $\beta$ , ФРФР 1–3, СЭФРР 1–3 и КСФ1 R, а также

Таблица 1. Таргетные препараты, направленные на различные рецепторы и молекулы, вовлеченные в патогенез ССД (по [48], в модификации)

Влияние на ВОСПАЛЕНИЕ		Влияние на ФИБРОЗИРОВАНИЕ	
Препараты	Мишени	Препараты	Мишени
<i>Antifrolumab</i>	ИФН1	<i>Imatinib</i>	ТФР- <i>b</i>
<i>Sufalimumab, Rontalizumab</i>	ИФН1	<i>Dasatinib</i>	<i>c-Abl, c-Kit, ТЦФР</i>
<i>MEDI 7734</i>	ИЛ7	<i>Nilotinib</i>	<i>c-Abl, c-Kit, ТЦФР</i>
<i>Rituximab</i>	CD20	<i>Nintedanib</i>	ТЦФР, СЭФР, ФРФ
<i>Basiliximab</i>	ИЛ-2 R $\alpha$	<i>Metelimumab</i>	ТФР-
<i>AIMSPRO</i>	$\alpha$ МСГ, ИЛ10, ХКР2	<b>(CAT 192)</b>	
<i>Etalizumab</i>	АЛФ1/ММКА1	<i>Fresolomumab</i>	ТФР-1, - <i>b</i>
<i>Abatacept</i>	ЦТЛА4	<b>(GC1008)</b>	
<i>Tocilizumab</i>	ИЛ-6 R	<i>Abituzumab</i> <b>(Anti-Integrin <math>\alpha</math>V)</b>	ТФР- <i>b</i>
<i>Inebilizumab</i>	CD19	<i>Pirfenidone</i>	ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 <i>b</i>
<i>TAK242</i>	ТПР4	<i>P-144</i>	ТФР- <i>b</i>
<i>AM095, SAR100842</i>	ЛФК1	<i>FG3019</i>	СТФР2

Примечание. ИФН1 (type 1 interferon) – интерферон 1-го типа, ТЦФР (PDGF, platelet-derived growth factor) – тромбоцитарный фактор роста; ТФР (TGF, transforming growth factor) – трансформирующий фактор роста; СТФР2 (CCN2, type 2 connective tissue growth factor) – соединительнотканый фактор роста типа 2; ХКР2 (CGR2, chemokine receptor type 2) – хемокиновый рецептор 2-го типа; ИЛ (IL, interleukin) – интерлейкин, ИЛР – рецептор интерлейкина; СЭФР (VEGF, vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ФРФ (FGF, fibroblast growth factor) – фактор роста фибробластов; ЛЗФК1 (LPA1, lysophosphatidic acid 1) – лизофосфатидная кислота 1, ФНО $\alpha$  (TNF $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ ) – фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; ЦТЛА4 (CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) – цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4; ММКА1 (ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1) – молекула межклеточной адгезии 1;  $\alpha$ МСГ ( $\alpha$ MSH,  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone) –  $\alpha$ -меланоцит-стимулирующий гормон; ТПР4 (TLR4, Toll-like receptor4) – толл-подобный рецептор 4; АЛФ1 (LFA1, lymphocyte function-associated antigen 1) – антиген 1, ассоциированный с лимфоцитарной функцией; *c-Abl* (cellular oncogene homologous to Abelson's murine leukemia) – абельсон-киназа; *c-Kit* (proto-oncogene tyrosine kinase) – протоонкогенная тирозин-киназа; ИЛ7 – рецептор дендритных клеток.

Таблица 2. Механизмы действия нинтеданиба [53–59]

Противофибротические эффекты	Противовоспалительные эффекты	Подавление сосудистого ремоделирования
Профибротические медиаторы ↓	Интерферон- $\gamma$ ↓	Гладкомышечные клетки сосудов ↓
Пролиферация и миграция фибробластов ↓	Интерлейкины 1 $\beta$ , 2, 4, 5, 6, 10, 12p70 и 13 ↓	Апоптоз микрососудистых эндотелиальных клеток ↓
Дифференцировка фибробластов ↓	Тканевой фактор роста- $\beta$ ↓	Толщина сосудистой стенки ↓
Миофибробласты в коже и легких ↓	Поляризация M2 макрофагов ↓	Окклюзированные сосуды ↓
Секреция внеклеточного матрикса ↓	Нейтрофилы ↓	Потеря капилляров ↓
Фиброз легких и кожи в животных моделях ↓	Лимфоциты ↓	Нарушение архитектоники микрососудов в легких ↓
	Воспаление и гранулемы на моделях животных ↓	

нерецепторных тирозинкиназ семейства Src. Нинтеданиб блокирует киназную активность, занимая внутриклеточный карман для связывания АТФ [53–55]. Это воздействие нинтеданиба влияет на такие общие патогенетические черты ИЗЛ, как эндогенная и цитокин-индуцированная активация фибробластов, аккумуляция миофибробластов и отложение компонентов экстрацеллюлярного матрикса в соединительной ткани легких. На доклинических моделях ССД, включая модели блеомицинового фиброза, реакции «трансплантат против хозяина», а также толстокожих мышей Tsk-1 и Fra-2 трансгенных мышей нинтеданиб оказывал не только стойкий антифибротический эффект, но и тормозящее влияние на воспаление и сосудистое ремоделирование [53–59] (таблица 2).

Позитивные результаты экспериментальных работ обосновали целесообразность проведения клинических испытаний при фиброзирующих заболеваниях разной этиологии. В ряде РКИ было доказано, что нинтеданиб достоверно замедлял темпы снижения функции легких у пациентов с ИЛФ, в связи с чем препарат был зарегистрирован по этому показанию и с успехом применяется во многих странах [60, 61]. Общность патогенетических механизмов развития фиброза и сходство клинических проявлений ИЗЛ разной этиологии легли в основу предположения

о потенциальной эффективности антифиброзной терапии нинтеданибом при ИЗЛ-ССД [62]. Как при ИЛФ, так и при ИЗЛ-ССД имеется связь между повреждением альвеолярного эпителия и снижением легочной функции, обнаруживаются митохондриальная дисфункция, нарушения аутофагии, эпигенетические модификации, иммунологическая дерегуляция и др. [63–65].

Имеющиеся данные послужили обоснованием для проведения РКИ под названием SENCISIS, целью которого была оценка эффективности и переносимости нинтеданиба у больных с прогрессирующим ИЗЛ-ССД. В этом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы участвовало 576 пациентов из 32 стран, его длительность составила 52 нед. [66]. В него включались пациенты с давностью болезни в среднем 3,4 года (до 7 лет), с распространенностью фиброзных изменений по данным КТВР не менее 10% объема легких (в среднем 36,0 $\pm$ 21,3%) и существенно сниженными показателями функциональных легочных тестов (средние значения ФЖЕЛ и ДСЛ 72,5 $\pm$ 16,7% и 53,0 $\pm$ 15,1% от должного соответственно). Важно, что позитивность по антителам к топоизомеразе 1 (Sc1-70) имели 60% пациентов. Допускалась стабильная фоновая терапия ( $\geq$ 6 мес.), включая ГК в низких дозах ( $\leq$ 10 мг/сут в пересчете на преднизолон) и ММФ, который продолжали принимать

48,4% пациентов. Равное количество больных (по 288) получали нинтеданиб и плацебо. Нинтеданиб назначался по 150 мг 2 раза в сутки. В результате в группе плацебо продолжалось снижение ФЖЕЛ в течение года (в среднем на  $93,3 \pm 13,5$  мл/год). В то же время у пациентов, получавших нинтеданиб, снижение ФЖЕЛ было менее выраженным ( $52,4 \pm 13,8$  мл/год). Различия между группами составило  $41,0$  ( $2,9 \pm 79,0$ ) мл/год и было статистически значимым ( $p=0,04$ ). Относительное снижение составило 44%. Таким образом, в этом РКИ было доказано превосходство исследуемого препарата над плацебо по основному показателю эффективности: снижение ФЖЕЛ у больных, принимающих нинтеданиб, было значимо меньше, чем в группе плацебо, что подтверждает подавляющее влияние препарата на прогрессирование ИЗЛ-ССД. Интересным оказался тот факт, что степень снижения ФЖЕЛ как в группе плацебо, так и у принимавших нинтеданиб была различной в зависимости от приема ММФ. Самый лучший эффект – наименьшее годовое снижение ФЖЕЛ ( $40,2$  мл) – был отмечен в подгруппе больных, получавших одновременно ММФ и Нинтеданиб. У пациентов из группы плацебо, принимавших ММФ, темпы снижения ФЖЕЛ были меньше, чем без этого препарата. Самое выраженное прогрессирование ( $119,3$  мл/год) было отмечено в группе плацебо у больных, не получавших ММФ. Таким образом, общий результат лечения улучшался при использовании нинтеданиба в комбинации с ММФ. Эти данные также подтверждают позитивный эффект ММФ на легочную функцию. Заметного влияния нинтеданиба на другие проявления ССД (ДСЛ, кожный счет, дигитальные язвы) не было.

Профиль НР и переносимость нинтеданиба в исследовании SENCISIS были сходными с соответствующими показателями других РКИ с участием больных ИЛФ. Желудочно-кишечные нарушения, в том числе диарея легкой или средней степени, тошнота, рвота, являются наиболее распространенными НР. Реже встречаются повышение уровня трансаминаз, запоры, снижение веса. Приверженность лечению достаточно высока. Учащения кашля, инфекций верхних дыхательных путей, в частности назофарингита и бронхита, не отмечалось. Прекратили терапию из-за НР (в основном из-за диареи) 16% больных основной группы. Серьезные НР в основной группе отмечены в 24% и в группе плацебо в 21,5% случаев. Таким образом, способность нинтеданиба к торможению прогрессирования ИЗЛ-ССД и относительно неплохая переносимость позволяют рекомендовать его для внедрения в практику. В 2019 г. он был зарегистрирован в РФ для лечения ИЗЛ-ССД.

Как и при ССД, у пациентов с ИВРЗ развиваются прогрессирующие фибротические ИЗЛ, характеризующиеся увеличением фиброза легких по данным КТВР, снижением легочной функции, ухудшением симптомов и качества жизни, а также ранней летальностью [64, 65, 67]. Концепция общности патогенетических механизмов развития фиброза при ИЗЛ разной этиологии получает дальнейшее подтверждение. Показано, что при прогрессирующих фиброзирующих ИЗЛ разной природы в тканях легких достоверно повышены (по сравнению с донорами) уровни рецепторов ключевых профиброзных медиаторов [68]. Новые показания для применения нинтеданиба активно изучаются у больных с прогрессирующим интерстициальным поражением легких разной этиологии: при системных ревматических заболеваниях, хроническом гиперчувствительном

пневмоните, индуцированных факторами окружающей среды пневмонитах и др. Недавно закончившееся исследование INBUILD предоставило новые доказательства замедления прогрессирования ИЗЛ различной этиологии у пациентов, получавших нинтеданиб [69]. В это многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ были включены 663 пациента с прогрессирующими формами ИЗЛ (но не ИЛФ) и фибротическими изменениями в легких объемом  $>10\%$  по данным КТВР, ФЖЕЛ  $\geq 45\%$  от должных величин и DLco  $\geq 30$ – $<80\%$  от должных величин. Основным показателем эффективности было годовое снижение ФЖЕЛ в мл (за 52 нед.). Лечение нинтеданибом более эффективно, чем плацебо, тормозило годовое снижение ФЖЕЛ в группе больных в целом и у пациентов с фиброзным паттерном острой интерстициальной пневмонии (ОИП). Сходные позитивные результаты были получены в субпопуляции пациентов с другими (не-ОИП-подобными) фибротическими паттернами. Эффективность препарата была сопоставима во всех подгруппах пациентов независимо диагноза и КТВР паттерна. Не было различий между подгруппами по динамике качества жизни, связанного со здоровьем, которое оценивалось с помощью опросника K-BILD (King's BriefInterstitial Lung Disease Questionnaire). Нинтеданиб несколько снижал риск развития обострения ИЗЛ и летальности. Среди пациентов, принимавших участие в исследовании, 170 имели ИЗЛ, ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями, включая РА ( $n=89$ ), ССД ( $n=39$ ), смешанное заболевание соединительной ткани ( $n=19$ ) и другие ( $n=23$ ). Прием нинтеданиба сопровождался уменьшением скорости снижения ФЖЕЛ за год по сравнению с плацебо на 58%. Так, снижение этого показателя у принимавших нинтеданиб ( $n=82$ ) составило в среднем  $75,9$  мл/год, а в группе плацебо ( $n=88$ ) –  $178,6$  мл/год. Различия составило  $102,7$  мл/год (95% ДИ  $23,2$ – $182,2$ ,  $p=0,012$ ). По сравнению с предыдущими исследованиями нинтеданиба каких-либо новых проблем в отношении безопасности установлено не было. Спектр НР у больных, принимающих нинтеданиб, был сходен с ранее описанным у пациентов с ИЛФ. Профиль НР у больных аутоиммунными ИЗЛ из исследования INBUILD приведен в таблице 3.

Таблица 3. Наиболее частые неблагоприятные реакции на фоне лечения нинтеданибом у пациентов с ИЗЛ на фоне лечения нинтеданибом,  $n$  (%) [69]\*

Неблагоприятные реакции	Нинтеданиб ( $n=82$ )	Плацебо ( $n=88$ )
Диарея	52 (63,4)	24 (27,3)
Тошнота	22 (26,8)	10 (11,4)
Снижение аппетита	15 (18,3)	1 (1,1)
Рвота	14 (17,1)	6 (6,8)
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	14 (17,1)	3 (3,4)
Бронхиты	13 (15,9)	13 (14,8)
Повышение уровня аспаратаминотрансферазы	11 (13,4)	4 (4,5)
Назофарингиты	10 (12,2)	13 (14,8)
Запоры	10 (12,2)	5 (5,7)
Боль в верхних отдела живота	10 (12,2)	2 (2,3)
Снижение веса	10 (12,2)	1 (1,1)
Инфекции мочевыводящих путей	9 (11,0)	2 (2,3)
Одышка	6 (7,3)	10 (11,4)

Примечание: \* НР регистрировались во время курса лечения (длительностью 52 нед.), а также в период наблюдения в течение 28 сут. после последнего приема препарата для пациентов, прекративших прием до 52-й нед.

Ряд продолжающихся в настоящее время исследований посвящен воздействию на ключевой фактор роста в процессах фиброобразования — трансформирующий фактор роста (ТФР)- $\beta$  и оценке его клинического эффекта при ССД. На моделях фиброза блокирование ТФР- $\beta$  приводит к предупреждению развития или уменьшению фиброза. Известно, что при ССД в коже и ткани легких увеличена экспрессия генов, регулируемых ТФР- $\beta$ . Это позволило предположить, что блокада ТФР- $\beta$  может давать терапевтический эффект при ССД. В настоящее время проходит испытание (вторая фаза) препарата **абитузумаб (abrituzumab)**, который представляет собой гуманизированные (IgG2) моноклональные антитела к CD51 (интегрин  $\alpha$ -V), тормозящие активацию ТФР- $\beta$  [70]. Представляют интерес моноклональные антитела к рецептору эпидермального фактора роста (препарат **P144**) [71] и особенно **Фрезолимумаб (fresolimumab, GC1008)** — человеческие моноклональные антитела к ТФР- $\beta$ 1- $\beta$ 2- $\beta$ 3 [72], эффективность которых была исследована в пилотном открытом проспективном исследовании у 15 больных диффузной ранней ССД в течение 12 нед. У ответчиков отмечено быстрое и достоверное снижение кожного счета, которое четко коррелировало со скоростью и степенью снижения кожных биомаркеров фиброза. В серийных биоптатах кожи отмечено уменьшение инфильтрации кожи миофибробластами. Экспрессия генов-маркеров регуляции ТФР- $\beta$  thrombospondin-1 и cartilage oligomeric protein снижалась в кожных биоптатах уже на 3–4-й неделе после начала лечения.

К препаратам, участвующим в блокаде ТФР- $\beta$ -стимулированного синтеза коллагена, относят **пирфенидон**. Это малая молекула, которая снижает уровень ТФР- $\beta$ 1, ингибирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, уменьшает воспаление за счет подавления синтеза и транслокации рецепторов ФНО $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$  и других факторов воспаления. Пирфенидон подавляет образование свободных радикалов и оказывает прямое или косвенное действие на коллаген I типа, ТФР, ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ-12, фибронектин, HSP47 и ММКА-1. Пирфенидон зарегистрирован в России для лечения ИЛФ, его эффективность при этом заболевании доказана в трех высококачественных РКИ, которые показали способность препарата замедлять прогрессирование фиброза легких. Рекомендован он при легком и умеренно выраженном ИЛФ. Имеются описания случаев применения пирфенидона при ССД с противоречивыми результатами. Переносимость и безопасность пирфенидона при ИЗЛ-ССД изучалась в 16-недельном открытом РКИ **LOTUSS** [73]. Часть пациентов (63%) одновременно получала ММФ. Общая частота НР была высокой — 97%, из них связанных с лечением — 68%, однако отменен препарат был только в 9,5% случаев. Были получены **значимые** различия по улучшению кожного счета, ФЖЕЛ и ДСЛ между группами комбинированной терапии пирфенидоном и ММФ и монотерапии пирфенидоном. В настоящее время пирфенидон в сочетании с ММФ испытывается в новом РКИ, получившем название Scleroderma lung study III (SLSIII — NCT03221257, ClinicalTrials.gov), набор в которое закончится 2021 г. В настоящее время пирфенидон для лечения ССД в России не зарегистрирован.

## Трансплантация легких

При неэффективности всех методов проводимой терапии, неуклонном прогрессировании легочного фиброза и развитии дыхательной недостаточности показана **трансплантация легких** при отсутствии выраженной патологии других внутренних органов [74]. Этот пока малодоступный метод остается последним шансом для больных с терминальной стадией заболевания. Постоянно накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что выживаемость у пациентов с ИЗЛ-ССД не отличается от таковой у больных, страдающих ИЗЛ другой этиологии [75, 76]. К специфическим факторам, ассоциированным с повышенным риском посттрансплантационной смертности при ИЗЛ-ССД, относят пожилой возраст и увеличенный индекс массы тела [77–79]. Полагают, что при ССД выраженная дисфункция пищевода и тяжелый желудочно-пищеводный рефлюкс ухудшают исходы трансплантации легких. В то же время имеются данные о том, что у больных ИЗЛ-ССД тяжесть пищеводной дисфункции, определенная по морфометрическим или манометрическим критериям, не ассоциируется со снижением выживаемости после трансплантации легких. Острая реакция отторжения и инфекции были наиболее частыми осложнениями. Результаты функциональных легочных тестов после трансплантации, как правило, оставались стабильными. Медиана выживаемости составила 2,4 [0,7; 3,7] года. Различия выживаемости между пациентами с ИЗЛ-ССД и с другими заболеваниями отсутствуют [79].

## Заключение

В последние годы был достигнут значительный прогресс в лечении тяжелых проявлений ССД, таких как феномен Рейно, почечный криз, ЛАГ, ИЗЛ, что привело к повышению выживаемости и качества жизни [80]. Однако традиционные методы терапии, применяемые в настоящее время, недостаточно эффективны и имеют ограниченные возможности для кардинального улучшения прогноза при данном заболевании. В связи с этим остаются актуальными изучение и внедрение новых подходов к терапии ССД-ИЗЛ с доказанной эффективностью и безопасностью [81]. В настоящее время активно изучается ряд новых препаратов с различными механизмами действия. Для испытаний новых методов и подходов развернут масштабный фронт высококачественных РКИ. Можно полагать, что полученные результаты недавно закончившихся и проводимых в настоящее время РКИ в перспективе помогут определить конкретные модели заболевания для перехода к персонализированному лечению каждого пациента.

## Прозрачность исследования

*Работа не имела спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья представлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения автора и могут не совпадать с точкой зрения фармакологических компаний.*

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Автор подтверждает, что получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Manetti M., Matucci-Cerinic M. The new frontier in systemic sclerosis: from epigenetics to new treatments. *Rheumatology*. 2015;54:1757–1758. DOI: 10.1093/rheumatology/kev264.
- Denton C.P., Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390:1685–1699. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
- Kowal-Bielecka O., Fransen J., Avouac J., et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327–1333. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909. PMID: 27941129
- Denton C.P., Hughes M., Gak N., et al. BSR and GHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1906–1910. DOI: 10.1093/rheumatology/kew224.
- Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017:464. [Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. Ed. E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media; 2017:464 (In Russ.)]
- Fernández-Codina A., Walker K.M., Pope J.E., Scleroderma Algorithm Group. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:1820–182. DOI: 10.1002/art.40560.
- Elhai M., Meune C., Avouac J., et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol (Oxford)*. 2012;51:1017–1026. DOI: 10.1093/rheumatology/ker269.
- Rubio-Rivas M., Royo C., Simeon C.P., et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014;44(2):208–219. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.010.
- Wijssenbeek M., Kreuter M., Amy Olson A., et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Current Medical Research and Opinion*. 2019;35:11:2015–2024. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040.
- Iudici M., Fasano S., Iacono D., et al. Prevalence and factors associated with glucocorticoids (GC) use in systemic sclerosis (SSc): a systematic review and meta-analysis of cohort studies and registries. *Clin Rheumatol*. 2014;33(2):153–156. DOI: 10.1007/s10067-013-2422-0.
- Adler S., Huscher D., Siegert E., et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease—individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):17. DOI: 10.1186/s13075-018-1517-z.
- 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;54:3962–3970. DOI: 10.1002/art.22204.
- Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J., et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655–2666. DOI: 10.1056/NEJMoa055120.
- Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J., 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;176:1026–1034.
- Roth M.D., Tseng C.H., Clements P.J., et al. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2797–2808. DOI: 10.1002/art.30438.
- Goldin J., Elashoff R., Kim H.J., et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest* 2009;136:1333–1340. DOI: 10.1378/chest.09-0108.
- Van Den Hombergh W.M.T., Simons S.O., Teesselink E., et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis in a retrospective open-label study: influence of the extent of inflammation on pulmonary function. *Clin Rheumatol*. 2018;37:2715–2722. DOI: 10.1007/s10067-018-4171-6.
- Volkman E.R., Tashkin D.P., Sim M., et al. Cyclophosphamide for Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Comparison of Scleroderma Lung Study I and II. *J Rheumatol*. 2019. [Epub ahead of print]. DOI: 10.3899/jrheum.180441.
- Dan D., Fischer R., Adler S., et al. Cyclophosphamide: as bad as its reputation? Long-term single centre experience of cyclophosphamide side effects in the treatment of systemic autoimmune diseases. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w140306. DOI: 10.4414/smw.2014.14030.
- Omair M.A., Alahmadi A., Johnson S.R. Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis. A systematic review. *PLoS One*. 2015;10:e0124205. DOI: 10.1371/journal.pone.0124205.
- 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;4(9):708–719.
- Pavlov-Dolijanovic S., Vujasinovic Stupar N., Zucic V., et al. Long-term effects of immunosuppressive therapy on lung function in scleroderma patients. *Clin Rheumatol*. 2018;37:3043–3050. DOI: 10.1007/s10067-018-4266-0.
- Tyndall A., Gratwohl A.D. Adult stem cell transplantation in autoimmune disease. *Curr Opin Hematol*. 2009;16(4):285–291. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32832a2ac3.
- Burt R.K., Milanetti F. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: history and current status. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:519–529. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32834aa45f. PMID: 21857226
- Van Laar J.M., Farge D., Sont J.K., et al. Autologous haemopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2490–2498. DOI: 10.1001/jama.2014.6368.
- Burt R.K., Shah S.J., Dill K., et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open label. Randomized phase 2 trial. *Lancet*. 2011;378:498–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3
- Sullivan K.M., Goldmuntz E.A., Keyes-Elstein L., et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med*. 2018;378:35–47.
- Farge D., Burt R.K., Oliveira M.C., et al. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplantation*. 2017;52:1495–1503. DOI: 10.1038/bmt.2017.56.
- Del Papa N., Pignataro F., Zaccara E., et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2018;9:2390. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02390.
- Snowden J.A., Badoglio M., Labopin M., et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv*. 2017;1:2742–2755. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017010041.
- Khanna D., Tashkin D.P., Denton C.P., et al. Ongoing clinical trials and treatment options for patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology*. Epub ahead of print 8 June 2018. DOI: 10.1093/rheumatology/key151.
- Giuggioli D., Lumetti F., Colaci M., et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2015;14:1072–1078. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.07.008.
- Daoussis D., Melissaropoulos K., Sakellaropoulos G., et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated

- interstitial lung disease. *SeminArthritisRheum.* 2017;46(5):625–631. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.003.
34. Jordan S., Distler J.H.W., Maurer B., et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1188–1194. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204522. PMID: 24442885
  35. Sircar G., Goswami R.P., Sircar D., Ghosh A., Ghosh P. Intravenous Cyclophosphamide vs Rituximab for the Treatment of Early Diffuse Scleroderma Lung Disease: Open Label, Randomized, Controlled Trial *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(12):2106–2113. DOI: 10.1093/rheumatology/key213.
  36. Ананьева Л.П., Конева О.А., Деснинова О.В. и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(3):265–273. [Ananyeva L.P., Koneva O.A., Desinova O.V. et al. The effect of rituximab on activity and pulmonary function in patients with systemic scleroderma: evaluation after a year of follow-up. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya=Scientific and practical rheumatology.* 2019;57(3):265–273 (In Russ.)]
  37. Saunders P., Tsipouri V., Keir G.J., et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017;18:275. DOI: 10.1186/s13063-017-2016-2.
  38. O'Reilly S., Cant R., Ciechomska M., van Laar J.M. Interleukin-6: a new therapeutic target in systemic sclerosis? *Clin Trans Immunology.* 2013;2:e4. DOI: 10.1038/cti.2013.2.
  39. Shima Y., Kuwahara Y., Murota H., et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology.* 2010;49:2408–2412. DOI: 10.1093/rheumatology/keq275.
  40. Elhai M., Meunier M., Matucci-Cerinic M., et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1217–1220. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202657.
  41. Khanna D., Denton C.P., Jähreis A., et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSS-cinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2016;387:2630–264. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4
  42. Khanna D., Lin C.J.F., Kuwana M., et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab for the treatment of systemic sclerosis: results from a phase 3 randomized controlled trial in Proceedings of the 2018 ACR/ARHP. Annual Meeting. 2018;898.
  43. Khanna D., Denton C.P., Lin C.J.F., et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSS-cinate). *Ann Rheum Dis.* 2018;77:212–220.
  44. Zacay G., Levy Y. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with tocilizumab: Case series and review of the literature. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2018;32(4):563–571. DOI: 10.1016/j.berh.2019.01.011.
  45. Shima Y. The benefits and prospects of interleukin-6 inhibitor on systemic sclerosis. *MODERN RHEUMATOLOGY.* 2019;29(2):294–301. DOI: 10.1080/14397595.2018.1559909.
  46. Fuschiotti P., Medsger T.A., Jr, Morel P.A. Effector CD8 $\beta$ T cells in systemic sclerosis patients produce abnormally high levels of interleukin-13 associated with increased skin fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):1119–1128. DOI: 10.1002/art.24432.
  47. Khanna D., Spino K., Sindhu Johnson S., et al. Abatacept in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: Results of a Phase II Investigator-Initiated, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial *Arthritis & Rheumatology.* 2020;72(1):125–136.
  48. Sierra-Sepúlveda A., Esquinca-González A., Benavides-Suárez S.A., et al. Systemic Sclerosis Pathogenesis and Emerging Therapies. *Fibroblast BioMed Research International.* 2019. 15 p. DOI: 10.1155/2019/4569826.
  49. Allanore Y., Distler O., Jagerschmidt A., et al. Lysophosphatidic Acid Receptor 1 Antagonist SAR100842 for Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology.* 2018;70(10):1634–1643. DOI: 10.1002/art.40547.
  50. Cottin and Brown Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respiratory Research.* 2019;20:13. DOI: 10.1186/s12931-019-0980-7.
  51. Spiera R., Hummers L. Chung L. Safety and efficacy of lenabasum in a phase 2 randomized, placebo-controlled trial in adults with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2020. DOI: 10.1002/art.41294.
  52. Misra D.P., Ahmed S., Agarwal V. Is biological therapy in systemic sclerosis the answer? *RheumatolInt.* 2020;40:679–694. DOI: 10.1007/s00296-020-04515-6.
  53. Wollin L., Maillot I., Quesniaux V., et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;349:209–222. DOI: 10.1124/jpet.113.208223.
  54. Wollin L., Wex E., Pautsch A., et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015;45:1434–1445. DOI: 10.1183/09031936.00174914.
  55. Tandon K., Herrmann F.E., Ayoub E., et al. Nintedanib attenuates the polarization of profibrotic macrophages through the inhibition of tyrosine phosphorylation on CSF1 receptor. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:A2397.
  56. Huang J., Beyer C., Palumbo-Zerr K., et al. Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:883–890. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-207109.
  57. Huang J., Maier C., Zhang Y., et al. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1941–1948. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210823. PMID: 28814429
  58. Wollin L., Ostermann A., Williams C. Nintedanib inhibits pro-fibrotic mediators from T cells with relevance to connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2017;50(Suppl. 61):PA903. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA903
  59. Ackermann M., Kim Y.O., Wagner W.L., et al. Effects of nintedanib on the microvascular architecture in a lung fibrosis model. *Angiogenesis.* 2017;20:359–372. DOI: 10.1007/s10456-017-9543-z. PMID: 28283856
  60. Richeldi L., Du Bois R.M., Raghu G., et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370:2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
  61. Lancaster L., Crestani B., Hernandez P., et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6:e000397. DOI: 10.1136/bmjresp-2018-000397.
  62. Wollin L., Distler J.H.W., Denton C.P., et al. Rationale for the evaluation of nintedanib as a treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Scleroderma Relat Disord.* 2019. Epub ahead of print. DOI: 10.1177/2397198319841842
  63. Richeldi L., Varone F., Bergna M., et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. *Eur Respir Rev.* 2018;27(150):180074. 2018. DOI: 10.1183/16000617.0074-2018
  64. Wells A.U., Brown K.K., Flaherty K.R., et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J.* 2018;51:1800692. DOI: 10.1183/13993003.00692-2018.
  65. Cottin V., Wollin L., Fischer A., Quaresma M., Stowasser S., Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev.* 2019;28(151):180100. Published 2019. DOI:10.1183/16000617.0100-2018.
  66. Distler O., Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-

- Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518–2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076
67. Fischer A., Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2019;38(10):2673–2681. DOI: 10.1007/s10067-019-04720-0.
  68. Hoffmann-Vold A.-M., Weigt S.S., Saggarr R., et al. Endotype-phenotyping may predict a treatment response in progressive fibrosing interstitial lung disease. *E Bio Medicine* 2020. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.10.050
  69. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V.D., et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.
  70. ClinicalTrials.gov and EMD Serono Inc: National Library of Medicine (US), Abituzumab in SSc-ILD. Identifier NCT02745145. 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02745145>
  71. ClinicalTrials.gov and Matucci (MD): National Library of Medicine (US), Efficacy and Safety Study of p144 to Treat Skin Fibrosis in Systemic Sclerosis. Identifier NCT00574613. 2007. [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00574613](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00574613)
  72. Rice L.M., Padilla C.M., McLaughlin S.R., et al. Fresolimumab treatment decreases biomarkers and improves clinical symptoms in systemic sclerosis patients. *Te J Clin Invest.* 2015;125(7):2795–2807. DOI: 10.1172/JCI77958.
  73. Khanna D. An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LOTUSS Trial. *J. Rheumatol.* 2016;43(9):1672–1679. DOI: 10.3899/jrheum.151322.
  74. Weill D., Benden C., Corris P.A., Dark J.H., Davis R.D., Keshavjee S., et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1–15. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.014.
  75. Bernstein E.J., Peterson E.R., Sell J.L., et al. Survival of adults with systemic sclerosis following lung transplantation: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheum.* 2015;67(5):1314–1322. DOI: 10.1002/art.39021.
  76. Khan I.Y., Singer L.G., de Perrot M., et al. Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respir Med.* 2013;107(12):2081–2087. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.09.015.
  77. Crespo M.M., Bermudez C.A., Dew M.A., et al. Lung Transplant in Patients with Scleroderma Compared with Pulmonary Fibrosis. Short- and Long-Term Outcomes. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(6):784–792. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201503-177OC.
  78. Miele C.H., Schwab K., Saggarr R., et al. Lung Transplant Outcomes in Systemic Sclerosis with Significant Esophageal Dysfunction. A Comprehensive Single-Center Experience. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(6):793–802.
  79. Fernández-Codina A., Berastegui C., Pinal-Fernández I., et al. Lung transplantation in systemic sclerosis: A single center cohort study *Joint Bone Spine.* 2018;85(1):79–84. DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.03.012.
  80. Nihtyanova S.I., Tang E.C., Coghlan J.G., Wells A.U., Black C.M., Denton C.P. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: A retrospective cohort study. *QJM.* 2009;103(2):109–115. DOI: 10.1093/qjmed/hcp174.
  81. Khanna D., Distler J.H.W., Sandner P., et al. Emerging strategies for treatment of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2016;1:186–193. DOI: 10.5301/jrsd.5000207

Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6426-3248>