

Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом

Л.П. Ананьева¹, С.Н. Авдеев², И.Е. Тюрин³, А.М. Лиля^{1,3}, А.И. Загребнева⁴, А.Л. Маслянский⁵, С.А. Терпигорев⁶, И.В. Степанян⁷, Е.Л. Лашина⁸, О.В. Васильева⁴, О.С. Лукина⁹, Е.С. Першина¹⁰, А.А. Клименко⁴, Н.А. Шостак⁴, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

МЗ РФ

119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

МЗ РФ

125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

⁴ФГБОУ ВО Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет

им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ

197341, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург,

ул. Аккуратова, 2

⁶ФГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт

им. М.Ф. Владимирского»

129110, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина 61/2, корп. 1,

Проблема фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) объединяет специалистов разных областей: пульмонологов, рентгенологов, терапевтов, ревматологов, профпатологов и др. Современные достижения в изучении фиброзирующих ИЗЛ, связанные с разработкой иммунологических и молекулярно-биологических методов определения биомаркеров, новых принципов имидж-диагностики патологии легких, поиском новых терапевтических «мишеней», диктуют необходимость интеграции знаний специалистов различных областей медицины для совершенствования алгоритмов фармакотерапии, направленных на подавление прогрессирования фиброза легких при ИЗЛ, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни пациентов.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, иммуновоспалительные ревматические заболевания, антифибротическая терапия, нинтеданиб

Для цитирования: Ананьева ЛП, Авдеев СН, Тюрин ИЕ, Лиля АМ, Загребнева АИ, Маслянский АЛ, Терпигорев СА, Степанян ИВ, Лашина ЕЛ, Васильева ОС, Лукина ОС, Першина ЕС, Клименко АА, Шостак НА, Насонов ЕЛ. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):631–636.

CHRONIC FIBROSING INTERSTITIAL LUNG DISEASES WITH PROGRESSIVE PHENOTYPE

Lidiya P. Ananieva¹, Sergey N. Avdeev², Igor E. Tyurin³, Alexander M. Lila^{1,3}, Alena I. Zagrebneva⁴, Alexey L. Maslyanskiy⁵, Stanislav A. Terpigorev⁶, Igor V. Stepanyan⁷, Elena L. Lashina⁸, Olga V. Vasilieva⁴, Olga S. Lukina⁹, Ekaterina S. Pershina¹⁰, Alesya A. Klimenko⁴, Nadezhda A. Shostak⁴, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

The problem of fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) unites specialists from different areas: pulmonologists, radiologists, therapists, rheumatologists, occupational doctors and others. Actual achievements in studying fibrosing ILDs which are connected with development of immunology and molecular biological methods for the determination of biomarkers, new principles of image-diagnostics of lung pathology, search of new therapeutic “targets”, dictate the necessity of integration of knowledge by specialists from different areas of medicine for improvement pharmacotherapy algorithms. These algorithms directed to decrease fibrosis progression in ILDs, improve quality and increase lifespan of the patients.

Keywords: interstitial lung diseases, immune-inflammatory rheumatic diseases, antifibrotic therapy, nintedanib

For citation: Ananieva LP, Avdeev SN, Tyurin IE, Lila AM, Zagrebneva AI, Maslyanskiy AL, Terpigorev SA, Stepanyan IV, Lashina EL, Vasilieva OS, Lukina OS, Pershina ES, Klimenko AA, Shostak NA, Nasonov EL. Chronic Fibrosing Interstitial Lung Disease with Progressive Phenotype. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):631–636 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-631-636

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующуюся различным течением и прогнозом [1]. Проблемы диагностики, особенностей течения, скорости прогрессирования и фармакотерапии ИЗЛ в настоящее время являются предметом интенсивных исследований [2, 3]. Консолидация специалистов разных областей клинической медицины, использование высокоинформативных методов лучевой диагностики, в первую очередь компьютерной томографии высокого разрешения (ВРКТ), современных лабораторных, морфологических и функциональных методов обследования существенно улучшили качество диагностики ИЗЛ [4, 5]. В июне 2020 года был проведен экспертный совет, в котором приняли участие ведущие специалисты в области пульмонологии, лучевой диагностики

и ревматологии, целью которого было определение круга фиброзирующих ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом, разработка критериев прогрессирования заболеваний и алгоритма назначения антифибротических препаратов.

Важную роль в диагностике легочного фиброза и оценки скорости его прогрессирования у пациентов с различными ИЗЛ играет ВРКТ [6, 7]. Выделение КТ-паттернов, соответствующих определенным морфологическим изменениям в легочной ткани, позволило обосновать «вероятностный» подход к диагнозу и во многих случаях определяет тактику дальнейшего обследования пациента. Важным шагом в развитии КТ семиотики ИЗЛ оказалось выделение таких признаков легочного фиброза как «сотовое легкое», тракционные бронхоэктазы, нарушение легочной архитектоники, уменьшение легочных

⁷ФБГНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

107564, Российская Федерация, Москва, Яузская аллея, 2

⁸ФБГНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»

105275, Москва, Проспект Буденного, 31

⁹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

¹⁰ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»

117049, г. Москва, Ленинский просп., 8

¹¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

¹²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

¹³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

¹⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

объемов. Следующим важным шагом в развитии этого направления можно считать разработку стандартизированной количественной оценки изменений в легочной паренхиме при ИЗЛ, особенно важной для решения задач динамического наблюдения за течением болезни.

При изучении процессов фиброобразования легких установлено существование общих механизмов его прогрессирования при различных ИЗЛ [8]. Скорость прогрессирования легочного фиброза и связанных с ним респираторных функциональных нарушений при разных ИЗЛ существенно различается. При этом выделен отдельный субтип (фенотип), определяющийся как «ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом», который встречается у 18–32% всех больных ИЗЛ [9]. Среди хронических ИЗЛ наиболее неблагоприятным течением характеризуется идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), при развитии которого 50% выживаемость пациентов составляет не более 3 лет [10]. Среди других хронических ИЗЛ также встречаются прогрессирующие формы поражения легких, которые имеют схожую с ИЛФ скорость развития функциональных нарушений вследствие неконтролируемого фиброобразования. К ним относятся как идиопатические формы ИЗЛ (в первую очередь идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония), так и хронический гиперчувствительный пневмонит, саркоидоз, поражение легких при иммуновоспалительных ревматических

заболеваниях (ИВРЗ), а также профессиональные заболевания легких (пневмоконкозы), группа неклассифицируемых ИЗЛ и др. [11] (рис. 1).

Напомним, что ИВРЗ – гетерогенная группа заболеваний, которая характеризуется прогрессирующим течением, частым развитием коморбидных заболеваний и неблагоприятным прогнозом [12, 13]. К ним относят ревматоидный артрит (РА), системную склеродермию (ССД), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ), системную красную волчанку (СКВ), синдром Шегрена (СШ), антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ). Патология респираторного тракта при ИВРЗ характеризуется поражением плевры, бронхов, развитием легочной артериальной гипертензии и ИЗЛ и рассматривается как одно из частых клинически значимых проявлений этих заболеваний [14–16].

При ССД ИЗЛ встречается у 65–80% больных и отличается большим разнообразием по степени тяжести, как правило, возникает в первые годы болезни и обычно характеризуется медленным прогрессированием. Однако у 15% пациентов с ССД наблюдается быстрое прогрессирование ИЗЛ, что существенно ухудшает прогноз заболевания [17]. Распространенность ИЗЛ при ИВМ составляет от 30 до 80% [18,19]. Основываясь на клинических, иммунологических и гистологических



Рис. 1. Варианты интерстициальных заболеваний легких

характеристиках, выделяют пять типов ИВМ: перекрестные (overlap) миозиты, связанные с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), являющиеся наиболее распространенной группой; дерматомиозиты (ДМ); иммуноопосредованная некротическая миопатия; спорадический миозит с включениями и полимиозит (ПМ) [20, 21]. Три последних типа по большей части ограничены поражением мышц. Развитие ИЗЛ наиболее часто ассоциируется с двумя из пяти групп ИВМ: перекрестным миозитом и некоторыми подтипами ДМ, и ассоциируется с выявлением миозит-специфических и миозит-связанных антител, таких как анти-Jo-1 и других антисинтеазных антител, анти-PM-Scl, анти-RNP, анти-Ku и др. Важно отметить, что развитие ИЗЛ наблюдается в 90% случаев у больных с амиопатическим ДМ с аутоантителами к MDA-5 (melanoma differentiation-associated gene 5), особенно в азиатских популяциях [22]. Смешанное заболевание соединительной ткани – это клинико-иммунологический синдром системного поражения соединительной ткани воспалительного характера, проявляющийся сочетанием отдельных признаков СКВ, ССД, РА, ПМ с наличием антител к анти-U1-RNP в высоких титрах, при котором в 75% случаев выявляется поражение легких, в том числе с развитием легочного паттерна – неспецифической интерстициальной пневмонии с формированием фибротических ИЗЛ прогрессирующего характера в 25% случаев [23, 24].

ИЗЛ является второй по частоте коморбидной патологией (после атеросклеротического поражения сосудов) при РА [25, 26]. При проведении ВРКТ легких у больных РА чаще выявляется обычная интерстициальная пневмония (37%), чем неспецифическая интерстициальная (30%) и организуемая (17%) пневмонии, что определяет прогрессирующий характер патологии легких и меньшую продолжительность жизни пациентов РА с ИЗЛ, чем без ИЗЛ [27].

В настоящее время особое внимание привлекает схожесть патологии легких при COVID-19 (coronavirus disease 2019) [28, 29] и ИВРЗ [30], а также интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками (ИПАП) [31–33], для которой характерно обнаружение широкого спектра антиядерных антител.

Развитие как неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП), так и формирование обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) встречается при различных формах ИЗЛ и определяет фенотип прогрессирующего фиброза с высоким уровнем смертности, схожим с ИЛФ [34], требующий назначения своевременной антифибротической терапии, первую очередь с использованием **нинтеданиба** [35]. Напомним, что нинтеданиб является

низкомолекулярным АТФ-конкурентным ингибитором рецепторной тирозинкиназы рецепторов FGFR 1–3 (fibroblast growth factor receptor), VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor), PDGF α и β (platelet-derived growth factor) и нерецепторных тирозинкиназ семейства Src. Эти точки приложения нинтеданиба определяют влияние на такие общие патогенетические механизмы ИЗЛ, как эндогенная и цитокин-индуцированная активация фибробластов, аккумуляция миофибробластов и отложение компонентов экстрацеллюлярного матрикса в соединительной ткани легких [36].

Эффективность антифибротической терапии нинтеданибом у больных с ИЛФ была доказана в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РКИ) INPULSIS, продемонстрировавшем замедление скорости снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на фоне лечения этим препаратом [37, 38]. В РКИ SENSICIS были получены данные о замедлении на фоне терапии нинтеданибом прогрессирования легочной дисфункции у пациентов с ИЗЛ при ССД [39, 40]. Результаты РКИ INBUILD [41, 42], в котором нинтеданиб назначался при различных ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом (при этом ИЛФ был диагнозом исключения), доказывают эффективность препарата у этой категории больных. Данные о замедлении более чем в 2 раза скорости снижения ФЖЕЛ как в общей популяции пациентов, так и среди больных с КТ-паттерном ОИП, дополнены результатами, свидетельствующими о положительном влиянии нинтеданиба на частоту обострений и смертность от всех причин при ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом. Это обосновывает целесообразность назначения нинтеданиба на более ранней стадии заболевания, до развития выраженных фиброзных изменений в легочной ткани. В настоящее время нинтеданиб зарегистрирован в РФ по следующим показаниям: ИЛФ, поражение легких у больных ССД, а также при ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом.

Предположение о прогрессирующем варианте течения легочного фиброза должно основываться на результатах динамической оценки не только клинических симптомов (в первую очередь – одышки), но и показателей функциональных легочных тестов (ФЛТ), в первую очередь ФЖЕЛ и диффузионной способности легких (DLco), а также выраженности признаков легочного фиброза на ВРКТ. Критерии прогрессирующего легочного фиброза при ИЗЛ в настоящее время продолжают уточняться. В исследовании INBUILD в качестве критериев были использованы следующие:

1. Снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ от должной величины;

⁵ Almazov National Medical Research Centre 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2

⁶ Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI") 129110, Russian Federation, Moscow, Shchepkina, 61/2, korpus

⁷ Central Scientific Research Institute of Tuberculosis 107564, Russian Federation, Moscow, Yauzkaya av., 2

⁸ Scientific Research Institute of Occupational Medicine named after N.F. Izmerov 105275, Russian Federation, Moscow, Budennogo avenue, 31

⁹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8

¹⁰ City Clinical Hospital N 1 named after N.I. Pirogov of Moscow Department of Healthcare 117049, Russian Federation, Moscow, Leninskiy prospect, 8

Контакты: Насонов Евгений Львович.
nasonov@irramn.ru

Contacts: Evgeniy Nasonov,
nasonov@irramn.ru

2. Снижение ФЖЕЛ от 5 до 10% от должной величины в сочетании с ухудшением симптомов болезни либо прогрессированием на ВРКТ признаков легочного фиброза;

3. Снижение ФЖЕЛ <5% от должной величины в сочетании с ухудшением симптомов болезни и прогрессированием ВРКТ признаков легочного фиброза.

Группой российских специалистов в области ревматологии, пульмонологии и лучевой диагностики было предложено дополнить критерии прогрессирующего течения поражения легких, ассоциированного с ССД, еще одним детализованным признаком, удобным для практического применения. В этой связи представляется целесообразным рассмотреть возможность их использования для других ИЗЛ с прогрессирующим фиброзным фенотипом. Этими критериями являются:

1. Снижение ФЖЕЛ >10% по сравнению с предыдущим исследованием;

2. Снижение ФЖЕЛ на 5–10% по сравнению с предыдущим исследованием в сочетании с ухудшением симптомов и/или ВРКТ картины, обусловленным ИЗЛ;

3. Снижение ФЖЕЛ <5% по сравнению с предыдущим исследованием с увеличением объема поражения по данным ВРКТ и ухудшением симптомов;

4. Исходные выраженные фибротические изменения в легочной паренхиме на обычной рентгенограмме или ВРКТ в сочетании с ФЖЕЛ <70% от должной величины и/или DLco <60% от должной величины.

При этом последний из представленных выше критериев оценивает в большей степени тяжесть течения заболевания на момент обследования, нежели динамику его развития, что позволяет его использовать у больных с выраженными функциональными нарушениями вследствие

легочного фиброза [43]. Исходя из дополненных критериев прогрессирования ИЗЛ, описанных выше, предложен алгоритм назначения нинтеданиба у пациентов с хроническими фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом заболевания (рис. 2).

Длительность интервалов между обследованиями пациентов может варьировать в зависимости от характера течения заболевания. В отсутствие клинических признаков тяжелого или быстро прогрессирующего течения рекомендуемый интервал клинико-функциональных обследований составляет 4–6 месяцев, а при стабильном и относительно благополучном состоянии пациента – 6–12 месяцев. В случае благоприятного течения заболевания интервал между ВРКТ исследованиями определяется индивидуально, его возможно увеличить до 2 лет и более. Важным фактором является выбор шкалы оценки субъективных легочных симптомов, в частности, одышки. Среди возможных вариантов шкал в исследовательской и клинической практике используются шкалы mMRC (modified Medical Research Council), BDI-TDI (Baseline Dyspnea Index – Transition Dyspnea Index) и др. Другие субъективные симптомы, влияющие на качество жизни пациента, возможно оценить при использовании опросника K-BILD (King’s Brief Interstitial Lung Disease) [44].

Динамику ВРКТ признаков легочного фиброза возможно оценивать при использовании полуколичественного метода, который в настоящее время нашел широкое применение у пациентов с COVID (coronavirus disease) – 19 [45]. В этом случае показатель, отражающий объем пораженной легочной паренхимы, пропорции к общему объему легкого, может быть использован как для базальной, так и для динамической оценки тяжести течения заболевания.

Пациент с хроническими фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом

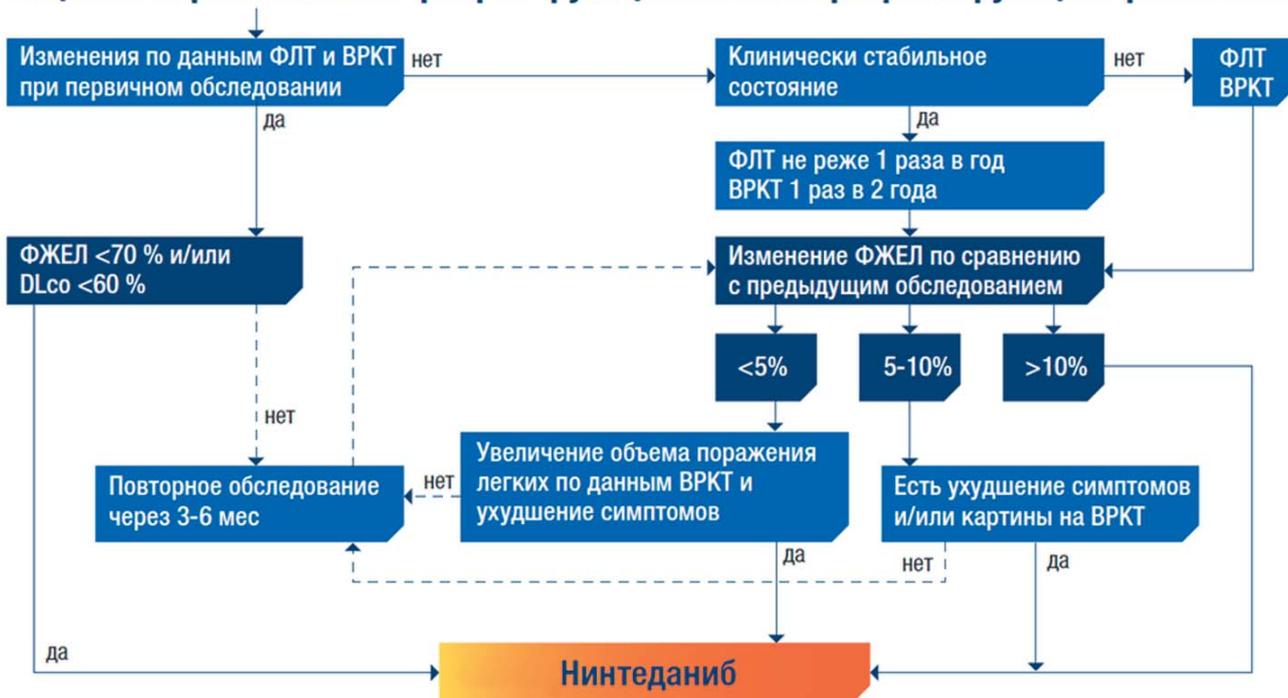


Рис. 2. Алгоритм назначения нинтеданиба у пациентов с хроническими фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом заболевания

Заключение

При ИЗЛ, протекающих с легочным фиброзом, прогноз заболевания определяется скоростью прогрессирования патологических изменений в легочной ткани. В этой связи принципиально важным представляется выделение фенотипа «ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом». Результаты РКИ INPULSIS, SENCIS и INBUILD показали, что применение нинтеданиба снижает скорость прогрессирования легочного фиброза у больных различными ИЗЛ. Таким образом, нинтеданиб может быть рекомендован больным ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом, в сочетании, при необходимости с противовоспалительной и иммуносупрессивной терапией. Целесообразно использовать критерии прогрессирующего легочного фиброза, учитывающие динамику клинико-функциональных и КТ проявлений болезни. При исходно тяжелом состоянии пациента, обусловленном легочным фиброзом, подтвержденным рентгенологическим (в том числе компьютерногомографическим) методом, вопрос о антифибротической терапии целесообразно решать до получения

результатов динамической оценки рентгенологических, клинических и функциональных параметров. Тяжелое состояние пациента может определяться одним из следующих критериев: ФЖЕЛ < 70% от должной величины, DLco < 60% от должной величины, а также результатами, полученными при проведении теста 6-минутной ходьбы (выраженная одышка, значительное уменьшение дистанции пройденного пути, а также десатурация). Данные критерии требуют согласованной экспертной оценки. Тяжелое состояние пациента может быть обусловлено первично острым течением ИЗЛ или его обострением. В этом случае инициация антифибротической терапии не рекомендована до стабилизации состояния пациента.

Следует признать важным создание программ мультидисциплинарного взаимодействия специалистов в области пульмонологии, ревматологии и лучевой диагностики и клинических рекомендаций по ИЗЛ, протекающих с прогрессирующим легочным фиброзом, что будет способствовать лучшей диагностике и более эффективному лечению пациентов с обязательным включением раздела о терапии антифибротическими препаратами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med.* 2020;383(10):958–968. DOI: 10.1056/NEJMra2005230
2. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res.* 2020;21(1):32. DOI: 10.1186/s12931-020-1296-3
3. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al.; Erice ILD working group. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med.* 2020;8(9):925–934. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30355-6
4. Vancheri C, Basile A. Multidisciplinary approach to interstitial lung diseases: Nothing is better than all of us together. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(7):488. DOI: 10.3390/diagnostics10070488
5. Furini F, Carnevale A, Casoni GL, et al. The role of the multidisciplinary evaluation of interstitial lung diseases: systematic literature review of the current evidence and future perspectives. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:246. DOI: 10.3389/fmed.2019.00246
6. Elicker BM, Kallianos KG, Henry TS. The role of high-resolution computed tomography in the follow-up of diffuse lung disease. *Eur Resp Rev.* 2017;26(144):170008. DOI: 10.1183/16000617.0008-2017
7. Walsh SLF, Devaraj A, Enghelmayer JJ, et al. Role of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Resp Rev.* 2018;27(150):180073. DOI: 10.1183/16000617.0073-2018
8. Chanda D, Otoupalova E, Smith SR, et al. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis. *Mol Aspects Med.* 2019;65:56–69. DOI: 10.1016/j.mam.2018.08.004
9. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: Current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(11):2015–2024. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040
10. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: Incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):566–572. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)
11. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019;20(1):57. DOI: 10.1186/s12931-019-1022-1
12. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. *Вестник РАМН.* 2015;(2):169–182. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized treatment. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015;(2):169–182 (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1310
13. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet.* 2013;382(9894):797–808. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3
14. Atzeni F, Gerardi MC, Barilaro G, et al. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(1):69–82. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1411190
15. 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
16. Sambataro D, Sambataro G, Pignataro F, et al. Patients with interstitial lung disease secondary to autoimmune diseases: How to recognize them? *Diagnostics (Basel).* 2020;10(4):208. DOI: 10.3390/diagnostics10040208
17. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):304–320. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30480-1
18. Barba T, Mainbourg S, Nasser M, et al. Lung diseases in inflammatory myopathies. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(2):255–270. DOI: 10.1055/s-0039-1685187
19. Hervier B, Uzunhan Y. Inflammatory myopathy-related interstitial lung disease: From pathophysiology to treatment. *Front Med (Lausanne).* 2020;6:326. DOI: 10.3389/fmed.2019.00326
20. Betteridge Z, Tansley S, Shaddick G, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. *J Autoimmun.* 2019;101:48–55. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.04.001
21. Long K, Danoff SK. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Chest Med.* 2019;40(3):561–572. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.05.004
22. González-Moreno J, Raya-Cruz M, Losada-Lopez I, et al. Rapidly progressive interstitial lung disease due to anti-MDA5 antibodies without skin involvement: A case report and literature review. *Rheumatol Int.* 2018;38(7):1293–1296. DOI: 10.1007/s00296-018-3991-7

23. Ciang NC, Pereira N, Isenberg DA. Mixed connective tissue disease – enigma variations? *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):326–333. DOI: 10.1093/rheumatology/kew265
24. Perelas A, Arrossi AV, Highland KB. Pulmonary manifestations of systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):501–518. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.05.001
25. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, et al. The lung in rheumatoid arthritis: Focus on interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(10):1544–1554. DOI: 10.1002/art.40574
26. Bendstrup E, Møller J, Kronborg-White S, et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis remains a challenge for clinicians. *J Clin Med*. 2019;8(12):2038. DOI: 10.3390/jcm8122038
27. Wu EK, Ambrosini RD, Kottmann RM, et al. Reinterpreting evidence of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease to understand etiology. *Curr Rheumatol Rev*. 2019;15(4):277–289. DOI: 10.2174/1573397115666190116102451
28. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: The potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):807–815. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3
29. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: A call to arms? *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):750–752. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30222-8
30. Mira-Avendano I, Abril A, Burger CD, et al. Interstitial lung disease and other pulmonary manifestations in connective tissue diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:309–325. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.002
31. Акулкина ЛА, Бровко МЮ, Шоломова ВИ, и др. Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками (ИПАП): мультидисциплинарный диагноз в пульмонологии и ревматологии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;18(27):5–10. [Akulkina LA, Brovko MYu, Sholomova VI, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF): multidisciplinary diagnosis in pulmonology and rheumatology. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy Journal*. 2018;18(27):5–10 (In Russ.)].
32. Graney BA, Fischer A. Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(5):525–533. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201808-565CME
33. Wilfong EM, Lentz RJ, Guttentag A, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: An emerging challenge at the intersection of rheumatology and pulmonology. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(12):1901–1913. DOI: 10.1002/art.40679
34. Adegunsoye A, Oldham JM, Bellam SK, et al. Computed tomography honeycombing identifies a progressive fibrotic phenotype with increased mortality across diverse interstitial lung diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(5):580–588. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201807-443OC
35. 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):1900161. DOI: 10.1183/13993003.00161-2019
36. Landi C, Bergantini L, Cameli P, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis serum proteomic analysis before and after nintedanib therapy. *Sci Rep*. 2020;10:9378. DOI: 10.1038/s41598-020-66296-z
37. 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):2071–2082. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015;373(8):782. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584
38. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):60–68. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30339-4
39. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518–2528. DOI: 10.1056/NEJMoa1903076
40. Seibold JR, Maher TM, Highland KB, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Data from the SENSICIS trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(11):1478–1484. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217331
41. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681
42. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):453–460. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9
43. Авдеев СН, Ананьева ЛП, Жилияев ЕВ, и др. Резолюция Совета экспертов, посвященного теме «Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии» (14 октября 2019 г., Москва). *Современная ревматология*. 2020;14(1):125–128. [Avdeev SN, Ananyeva LP, Zhilyaev EV, et al. The resolution of the Expert Council on Interstitial Lung Diseases in Systemic Scleroderma (Moscow, October 14, 2019). *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):125–128 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-125-128.
44. Sinha A, Patel AS, Siegert RJ, et al. The King's Brief Interstitial Lung Disease (KBILD) questionnaire: An updated minimal clinically important difference. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):e000363. DOI: 10.1136/bmjresp-2018-000363
45. Liu R, Lei C, Liao X, et al. Semi-quantitative analysis for the dynamic chest CT imaging features from onset to recovery in severe and critical COVID-19. *Radiol Infect Dis*. 2020;7(3):114–122. DOI: 10.1016/j.jrid.2020.07.003

Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6426-3248>
Авдеев С.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>
Тюрин И.Е. ORCID: <https://orcid.org/>
Лиля А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Загребнева А.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>
Маслянский А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>
Терпигорев С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5444-5943>
Степанян И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-3379>
Лашина Е.Л. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8379-2511>
Васильева О.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7489-3089>
Лукина О.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0882-2936>
Першина Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>
Клименко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
Шостак Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>
Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>