
ХРОНИЧЕСКИЕ ФИБРОЗИРУЮЩИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ФЕНОТИПОМ

Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом
Е.Л. Насонов^{1,2}, С.Н. Авдеев², И.Е. Тюрин³, Ананьева Л.П.¹, А.М. Лиля^{1,3}, А.И. Загребнева⁴, А.Л. Маслянский⁵,
С.А. Терпигоров⁶, И.В. Степанян⁷, Е.Л. Лашина⁸, О.С. Васильева⁴, О.С. Лукина⁹, Е.С. Першина¹⁰, А.А. Клименко⁴, Н.А. Шостак⁴
¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а
² ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
125993, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
⁴ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ
197341, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
⁶ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
129110, Российская Федерация, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1
⁷ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, Российская Федерация, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
⁸ ФБГНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. акад. Н.Ф. Измерова»
105275, г. Москва, Проспект Буденного, д. 31
⁹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ
197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
¹⁰ ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»
117049, г. Москва, Ленинский просп., д. 8

Контакты: Насонов Евгений Львович. nasonov@irramn.ru

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.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующуюся различным течением и прогнозом¹. 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 высокораз-

решающей компьютерной томографии (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 оценке 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 определять 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 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 фиброзирования легких установлено существование общих механизмов его прогрессирования при различных ИЗЛ⁸. 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 ИЗЛ⁹. Среди хронических ИЗЛ наиболее неблагоприятным течением характеризуется идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), при развитии которого 50% выживаемость пациентов составляет не более 3 лет¹⁰. 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 (пневмокониозы), группа неклассифицируемых ИЗЛ и др.¹¹ (рис. 1).

Напомним, что ИВРЗ – гетерогенная группа заболеваний, которая характеризуется тяжелым непрерывно 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 заболеваний¹⁴⁻¹⁶.

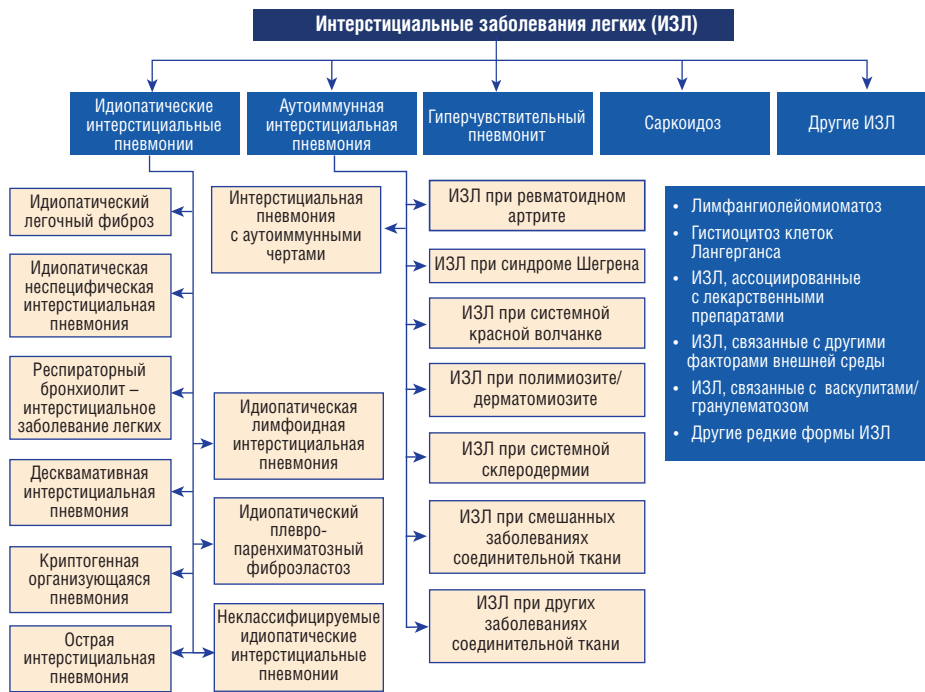


Рис. 1. Варианты интерстициальных заболеваний легких

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 заболевания¹⁷. Распространенность ИЗЛ при ИВМ составляет от 30 до 80%^{18,19}. Основываясь на клинических, иммунологических и гистологических 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 (с перекрестным миозитом и некоторыми подтипами ДМ) и ассоциируется с выявлением миозитспецифических и миозитсвязанных антител, таких как анти-Jo-1 и другие антисинтезные антитела, анти-PM-Scl, анти-RNP, анти-Ki 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 популяциях²². Смешанное заболевание соединительной ткани – это клинко-иммунологический синдром системного поражения соединительной ткани воспалительного характера, проявляющийся сочетанием отдельных признаков СКВ, ССД, РА, ПМ с наличием антител к анти-U1-РНП 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 организующаяся (17%) пневмония, что определяет прогрессирующий характер патологии легких и меньшую продолжительность жизни больных РА с ИЗЛ, чем без ИЗЛ²⁷.

В настоящее время особое внимание привлекает схожесть патологии легких при COVID-19 (coronavirus disease 2019)^{28,29} и ИВРЗ³⁰, а также интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками (ИПАП)³¹⁻³³, для которой характерно обнаружение широкого спектра антиядерных антител.

Как развитие 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 уровнем смертности при ИЛФ³⁴, требующий назначения своевременной антифибротической терапии, в первую очередь с использованием нинтеданиба³⁵. Напомним, что **нинтеданиб является низкомолекулярным АТФ-конкурентным ингибиторомрецепторной 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 нерепцепторных тирозинкиназ семейства Src. Эти точки приложения нинтеданиба определяют влияние на такие общие патогенетические механизмы ИЗЛ, как эндогенная и цитокининдуцированная активация фибробластов, аккумуляция миофибробластов и отложение компонентов экстрацеллюлярного матрикса в соединительной ткани легких³⁶.**

Эффективность антифибротической терапии нинтеданибом у больных с ИЛФ была доказана в рандомизированном плацебоконтролируемом 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 дает основания предполагать 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:

- ▶ снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ от должной величины
- ▶ снижение ФЖЕЛ от 5 до 10% от должной величины в сочетании с ухудшением симптомов болезни либо прогрессированием на ВРКТ признаков легочного фиброза
- ▶ снижение ФЖЕЛ $< 5\%$ от должной величины в сочетании с ухудшением симптомов болезни и прогрессированием на ВРКТ признаков легочного фиброза.

Группой российских специалистов в области ревматологии, пульмонологии и лучевой диагностики были разработаны критерии неблагоприятного прогрессирующего течения поражения легких при ССД, которые зарекомендовали себя как надежный инструмент оценки течения заболевания, удобный для практического применения. В этой связи представляется важным рассмотреть возможность их использования для других ИЗЛ с прогрессирующим фиброзным фенотипом. Этими критериями являются:

- ▶ снижение ФЖЕЛ $> 10\%$ по сравнению с предыдущим исследованием
- ▶ снижение ФЖЕЛ на 5-10% по сравнению с предыдущим исследованием в сочетании с ухудшением симптомов и/или ВРКТ-картины, обусловленным ИЗЛ
- ▶ снижение ФЖЕЛ $< 5\%$ по сравнению с предыдущим исследованием в сочетании с увеличением объема поражения по данным ВРКТ и ухудшением симптомов
- ▶ 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 фиброза⁴³. Исходя из принятых 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 быстропрогрессирующего 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.

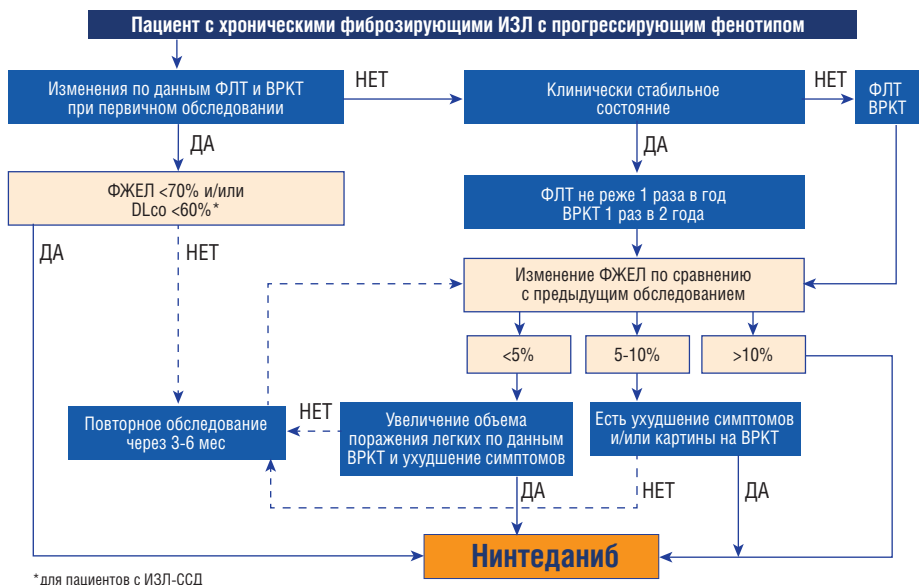


Рис. 2. Алгоритм диагностики и терапии пациентов с хроническими фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом

Динамику ВРКТ-признаков легочного фиброза возможно оценивать при использовании полуколичественного метода, который в настоящее время нашел широкое применение у пациентов с инфекцией COVID-19⁴⁵. В этом случае показатель, отражающий объём легочной паренхимы, пораженной фиброзными изменениями в пропорции к общему объёму легкого, может быть использован как для базальной, так и для динамической оценки тяжести течения 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, SENSCIS 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 зарекомендовавшие себя в клинической практике 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 компьютерно-томографическим) методом, вопрос о антифибротической терапии целесообразно решать до получения результатов динамической оценки рентгенологических, клинических и функциональных параметров. Тяжелое состояние пациента может опреде-

латься 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

1. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(10):958-968. doi: 10.1056/NEJMra2002530.
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 JI 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, Volckaert T, De Langhe SP, Thannickal VJ. 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, Fischer A, Bendstrup E, Wells CD, Denton CP, Mounir B, Zouad-Lejour L, Quaresma M, Cottin V. 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, Maroni B, Li Q, Lee YC, Collard HR. 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, Vařáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res*. 2019;20(1):57. doi: 10.1186/s12931-019-1022-1.
12. Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. [Autoimmune Rheumatic Diseases - Problems of Immunopathology and Personalized Treatment]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2015;(2):169-182. Russian. 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, Masala IF, Benucci M, Sarzi-Puttini P. 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, Highland KB. 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, Lega JC, Cottin V. 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, Cacheda AP, Oliver C, Colom B. 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. Giang 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, Rossi G, Cottin V. 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, Prior TS, Hyldgaard C. 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, Ritchlin CT, Schwarz EM, Rahimi H. 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, Cocconcelli E, Biondini D, Casa GD, Sverzellati N, Maher TM. 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. Акулинина ЛА, Бровко МЮ, Шоломова ВИ, Янакаева АШ, Моисеев СВ. Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками (ИПАП): мультидисциплинарный диагноз в пульмонологии и ревматологии. *Клин. Фарм. Тер.* 2018;18 (27):5-10.
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, Tolle JJ, Johnson JE, Kropski JA, Kendall PL, Blackwell TS, Crofford LJ. 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.201807-4430C.
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. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66296-z>.
37. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-2082. 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.; SENSICIS Trial Investigators. 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.; SENSICIS trial investigators. 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.; INBUILD Trial Investigators. 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.; INBUILD trial investigators. 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. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-1-125-128>. 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 Rheum J.* 2020;14(1):125-128. (In Russ.).
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;10.1016/j.jrid.2020.07.003. doi:10.1016/j.jrid.2020.07.003.