

Эффективность нинтеданиба при лечении интерстициального поражения легких, ассоциированного с системной склеродермией

М.Ф.Киняйкин^{1,2}, Н.В.Примак¹, И.В.Наумова^{1,2}, Т.А.Хаирзаманова¹ ✉, А.В.Фомина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 690002, Россия, Приморский край, Владивосток, Проспект Острякова, 2

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1»: 690091, Россия, Приморский край, Владивосток, Алеутская ул., 5

Резюме

Системная склеродермия (ССД) — системное аутоиммунное заболевание с полиорганным поражением, включающим бронхолегочную систему, в виде прогрессирующего легочного фиброза, который является наиболее частой причиной смерти при этом заболевании. При этом стандартная терапия ССД должна быть дополнена антифибротической. В статье приводится клиническое наблюдение пациента с ССД и интерстициальным заболеванием легких с прогрессирующим фенотипом, у которого проведена эффективная стандартная терапия в сочетании с ингибитором тирозинкиназы нинтеданибом. На фоне приема нинтеданиба в комплексе со стандартной терапией (метилпреднизолон, микофенолат мофетил) в течение 7 мес. у пациента отмечена положительная динамика по данным компьютерной томографии в виде значительного уменьшения симптома «матового стекла», а по данным бодиплетизмографии — уменьшение рестриктивных изменений функции внешнего дыхания (увеличение общей емкости легких — с 49 до 57 %), увеличение общей диффузионной способности легких (с 47 до 53 %). Данный клинический случай показал высокую эффективность включения антифибротического препарата нинтеданиб в комплексную терапию больных ССД с прогрессирующим фиброзом легких для увеличения эффективности базовой терапии и улучшения прогноза заболевания.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, нинтеданиб, системная склеродермия.

Конфликт интересов: Киняйкин М.Ф. — чтение лекций для компаний «Берингер Ингельхайм», «Санофи», «Астра Зенека». Примак Н.В. — чтение лекций для компаний «Берингер Ингельхайм». Наумова И.В. — чтение лекций для компаний «Берингер Ингельхайм», «Къези». Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании «Берингер Ингельхайм».

Добровольное информированное согласие. От пациента Х. получено письменное информированное добровольное согласие (от 10.02.21) на публикацию описания клинического случая и фотографий КТ ОГК, результатов его обследования и лечения, представленных на рис. 1 (от 15.01.20), 2А (от 06.03.20) и 2В (от 15.10.20). Фотографии пациента обезличены. От пациента получено согласие на использование медицинских данных без указания персональных данных.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам Краевого пульмонологического и ревматологического центров Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1» за помощь при написании данной статьи.

Для цитирования: Киняйкин М.Ф., Примак Н.В., Наумова И.В., Хаирзаманова Т.А. Фомина А.В. Эффективность нинтеданиба при лечении интерстициального поражения легких, ассоциированного с системной склеродермией. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 391–396. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-391-396

Efficacy of nintedanib in the treatment of interstitial lung disease associated with systemic scleroderma

Mihail F. Kiniaikin^{1,2}, Nikolaj V. Primak¹, Irina V. Naumova^{1,2}, Tatyana A. Khairzamanova¹ ✉, Aleksandra V. Fomina¹

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia: Prospekt Ostryakova 2, Vladivostok, 690002, Russia

² Primorsky Regional Clinical Hospital No.1: ul. Aleutskaya 57, Vladivostok, 690091, Russia

Abstract

Systemic scleroderma is a systemic autoimmune disease that affects multiple organs, including the bronchopulmonary system. The disease leads to progressive pulmonary fibrosis, which is the most common cause of death. Hence, standard therapy of systemic sclerosis should be supplemented with antifibrotic therapy. The article describes a clinical case of the efficacy of a combination of standard therapy with the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in a patient with systemic scleroderma and a progressive phenotype ILD. The patient was taking nintedanib in combination with standard therapy (methylprednisolone, mycophenolate mofetil) for 7 months and showed improvement on CT in the form of a significant decrease in the ground glass lesions. In addition, bodyplethysmography showed a decrease in restrictive changes in the external respiration (an increase in the total lung capacity from 49 to 57%), an improvement in the lung diffusion capacity (an increase in total diffusion from 47 to 53%). This clinical case demonstrates the high efficacy of antifibrotic drug nintedanib in the complex therapy of patients with systemic scleroderma and progressive pulmonary fibrosis. Nintedanib increases the efficacy of basic therapy and improves the prognosis.

Key words: interstitial lung disease, nintedanib, systemic sclerosis.

Conflict of interest: Kinyaikin M.F. — lecturing for Boehringer Ingelheim, Sanofi, Astra Zeneca. Primak N.V. — lecturing for Boehringer Ingelheim companies. Naumova I.V. — lecturing for Boehringer Ingelheim, Chiesi. The other authors of this article confirmed that they have no conflicts of interests to report.

Financing. This article was published with the support of Boehringer Ingelheim.

Voluntary informed consent. Patient Kh. gave a written informed voluntary consent (dated February 10, 2021) for the publication of this clinical case, the results of his examination and treatment, the chest CT scans presented in Figures 1 (dated January 15, 2020), 2A (dated March 06, 2020) and 2B (dated October 15, 2020). The patient's photographs were depersonalized. The patient gave his consent for the use of medical data without any personal data.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the health care professionals of the Regional Pulmonological and Rheumatological Centers of Primorsky Regional Clinical Hospital No.1 for their help in writing this article.

For citation: Kinyaikin M.F., Primak N.V., Naumova I.V., Khairzamanova T.A., Fomina A.V. Efficacy of nintedanib in the treatment of interstitial lung disease associated with systemic scleroderma. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 391–396 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-391-396

В настоящее время прогрессирующие фиброзирующие заболевания легких являются актуальной проблемой современной пульмонологии, т. к. они характеризуются малой продолжительностью жизни пациентов и ограниченным числом антифибротических препаратов. Известны 2 антифибротических препарата — пирфенидон и нинтеданиб [1, 2]. В исследованиях INPULSIS-1, -2 (2014) показана эффективность препарата нинтеданиб в замедлении прогрессирования фиброза легких при идиопатическом легочном фиброзе [3, 4]. В дальнейшем эффективность нинтеданиба при системной склеродермии (ССД) и других интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ), ассоциированных с прогрессирующим фиброзом (гиперчувствительный пневмонит, ССД, ревматоидный артрит и др.), подтверждена данными исследований SENSIS и INBUILD (2019)* [4–7]. Основной причиной смерти больных ССД является прогрессирующий фиброз легких. По данным исследований [8, 9], смертность составляет 30–60 %, при этом требуются более эффективные подходы к лечению с использованием антифибротических препаратов [4, 5, 9]. Наиболее изученным препаратом для лечения ИЗЛ при ССД является нинтеданиб.

Нинтеданиб, обладающий антифибротическими, противовоспалительными свойствами и эффектами, направленными на сосудистое ремоделирование, представляет собой тройной ингибитор тирозинкиназ [9]. Представлено клиническое наблюдение применения нинтеданиба у пациента с ССД с прогрессирующим фиброзом легких.

Клиническое наблюдение

Пациент Х. 1950 года рождения 13.01.20 впервые поступил в Краевой пульмонологический центр Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1».

По данным анамнеза, с 2015 г. стал отмечать проявления синдрома Рейно в виде зябкости кистей, стоп, посинения пальцев на холоде. С 2016 г. появилась одышка при ходьбе на большие расстояния. С 2019 г. отмечается нарастание одышки при ходьбе по ровной поверхности. С лета 2019 г. — артрит с поражением плюснефаланговых суставов кистей, лучезапястных суставов, плотный отек пальцев кистей.

В январе 2020 г. обратился к терапевту. По данным флюорографии органов грудной клетки (ОГК) выявлены изменения, при которых потребовалось уточнение с помощью компьютерной томографии (КТ) ОГК.

На КТ ОГК от 15.01.20 выявлены неспецифические интерстициальные изменения обоих легких. Дифференциальный диагноз проводился между неспецифической интерстициальной пневмонией, идиопатическим легочным фиброзом и саркоидозом (рис. 1).

При объективном осмотре в легких аускультативно выслушивалась крепитация. Сатурация крови кислородом (SpO_2) в покое — 96 %. Десатурация при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) — до 78 % (дыхательная недостаточность (ДН) II степени).

По данным бодиплетизмографии диагностированы рестриктивные нарушения ФВД. Умеренные рестриктивные нарушения (снижение общей емкости легких (ОЕЛ) ≤ 47 %, остаточного объема легких (ООЛ) ≤ 26 %, функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) ≤ 53 %_{доп.}). Умеренные паренхиматозные нарушения общей диффузионной способности легких (TL_{CO}) (снижение $TL_{CO} \leq 43$ %; конечного систолического объема (КСО) ≤ 69 %_{доп.}).

Для уточнения диагноза и исключения заболевания из группы системных заболеваний соединительной ткани пациенту проведен анализ на выявление антиядерных антител (ANA Profile 3). Выявлен ряд положительных антител, характерных для системной склеродермии, — антитела к топоизомеразе-1 (Scl-70), ядерному антигену (Ro-52 (Robert), представленному полипептидом массой 52 кДа).

После консультации ревматолога установлен диагноз системная склеродермия, хроническое течение, диффузная форма, серопозитивность по aScl-70, Ro-52, AMA-2, активность II степени. Синдром Рейно II степени, плотный отек кистей, предплечий, ревматоидоподобный артрит. ИЗЛ. ДН II степени. Пациенту назначена стандартная терапия — метилпреднизолон (медрол) 16 мг в сутки, микофенолата мофетил 1 500 мг в сутки, омега-3 20 мг в сутки. Все назначения пациентом выполнены. На фоне лечения значительно уменьшился суставной синдром и отек кистей, однако в течение нескольких месяцев постепенно стала прогрессировать одышка.

Для обследования и коррекции терапии на 04.03.20 назначена очередная госпитализация пациента в Краевой пульмонологический центр Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1». Показатели бодиплетизмографии в динамике на фоне лечения стандартной терапии ССД представлены в табл. 1.

* РЛС. Нинтеданиб: результаты III фазы исследования INBUILD®. Доступно на: https://www.rlsnet.ru/news_102660.htm

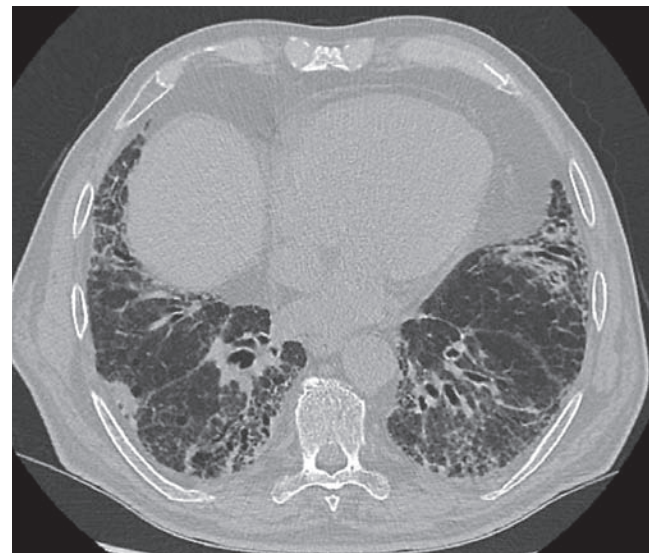


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки больного X. 70 лет (от 15.01.20)
Figure 1. Chest computed tomography scan of the patient Kh., 70 years old, dated January 15, 2020

Таблица 1
Динамика показателей бодиплетизмографии у пациента X. в процессе проведения стандартной терапии системной склеродермии до назначения нинтеданиба; %

Table 1
Changes in the body plethysmography indices of the patient Kh. during standard systemic sclerosis therapy before nintedanib; %

Показатели бодиплетизмографии	30.01.20	04.03.20
ОЕЛ	47	49
ООЛ	26	32
ФОЕ	53	50
R_{eff}	120	83
TL_{CO}	43	47
КСО	69	82
Проба с сальбутамолом	Отрицательная	Отрицательная

Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; R_{eff} – эффективное бронхиальное сопротивление; TL_{CO} – общая диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КСО – конечный систолический объем.

По данным обследования от 04.03.20 установлены умеренные рестриктивные изменения (снижение ОЕЛ $\leq 49\%$; ООЛ $\leq 32\%$; ФОЕ $\leq 50\%$), умеренные внепаренхиматозные нарушения диффузии (снижение TL_{CO} $\leq 47\%$ при нормальном КСО).

В сравнении с обследованием от 30.01.20 отмечалась минимальная положительная динамика; увеличение ОЕЛ с 47 до 49 %, TL_{CO} – с 43 до 47 %. На КТ ОГК от 06.03.20 – неспецифическая интерстициальная пневмония с выраженным фиброзом в базальных отделах обоих легких без динамики по сравнению с КТ ОГК от 15.01.20 (рис. 2А).

Учитывая наличие нарастающей в динамике одышки, снижение ОЕЛ до 47–49 %, TL_{CO} ≤ 43 –47 %_{долж.}, в соответствии с резолюцией Совета экспертов, посвященного теме ИЗЛ при ССД, 14.10.19 больному решено назначить антифибротическую терапию нинтеданибом (варгатеф) 150 мг 2 раза в день. Прием препарата начат в мае 2020 г. в сочетании с терапией, назначенной ревматологами.

10.10.20 пациент госпитализирован в Краевой пульмонологический центр Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1» для контрольного обследования. Отмечено

улучшение самочувствия, значительно уменьшилась одышка (беспокоит только при быстрой ходьбе), в легких уменьшилась крепитация, SpO_2 в покое – 98 %, десатурация при выполнении 6-МШТ – до 91 % (ранее – до 78 %), т. е. снижение ДН со II до I степени.

По заключению КТ ОГК от 15.10.20 – неспецифическая интерстициальная пневмония с выраженным фиброзом в базальных отделах обоих легких как проявление основного заболевания – ССД, при сравнении с КТ ОГК от 06.03.20 – существенная положительная динамика в виде значительного уменьшения протяженности и снижения плотности интерстициальных изменений по типу «матового стекла», истончения и частичного разрешения ретикулярных внутридольковых уплотнений при сохранении бронхиолоэктазов в прежних размерах (см. рис. 2В).

Динамика показателей бодиплетизмографии до и после назначения нинтеданиба отражена в табл. 2.

По данным бодиплетизмографии от 09.10.20 выявлены умеренные рестриктивные нарушения ФВД (снижение ОЕЛ $\leq 57\%$, ООЛ $\leq 38\%$, ФОЕ $\leq 48\%$ _{долж.}); умеренные внепаренхиматозные нарушения диффузии (снижение TL_{CO} $\leq 53\%$ при нормальном КСО – 90 %).

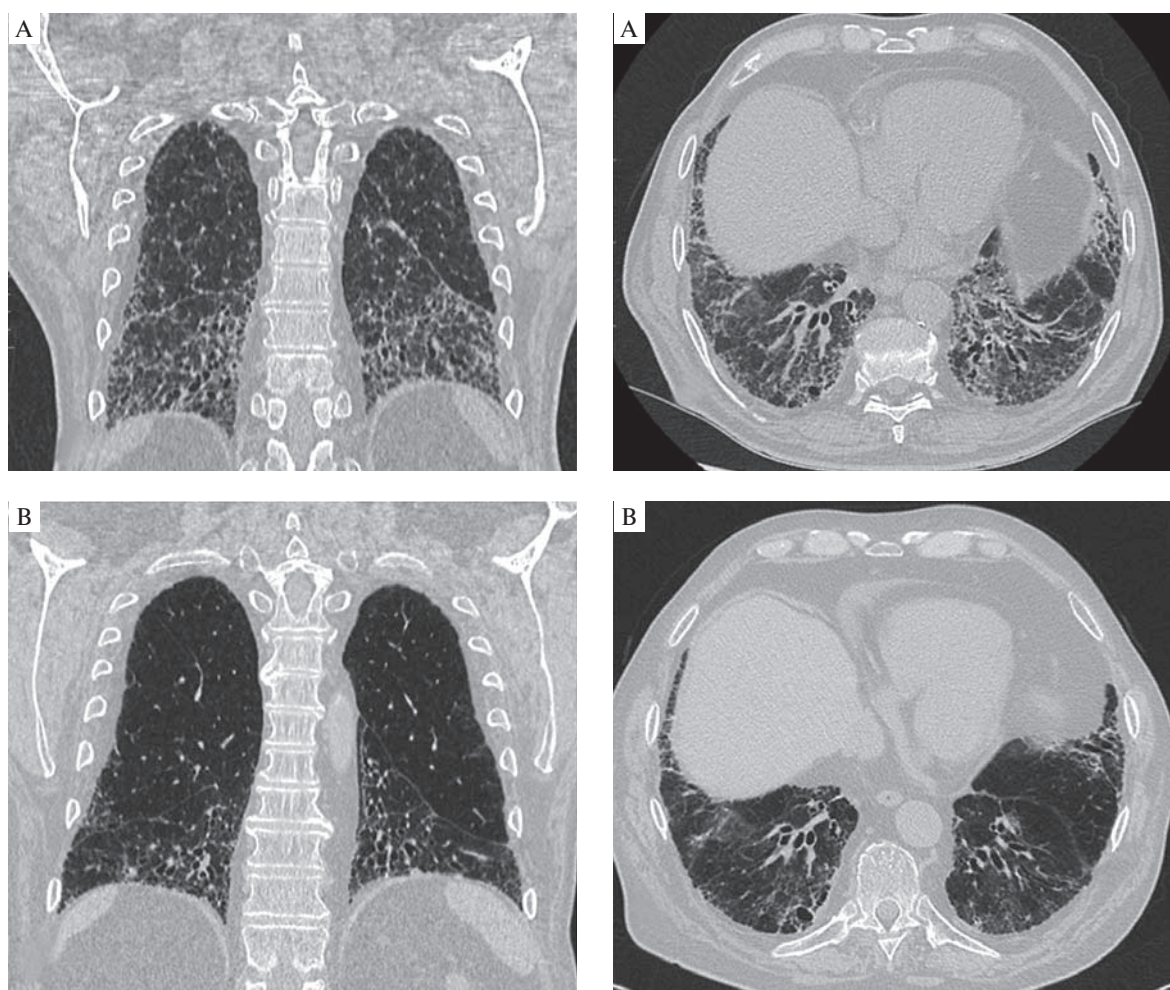


Рис. 2. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки больного Х. 70 лет: А — от 06.03.20; В — от 15.10.20

Figure 2. Chest computed tomography scans of the patient Kh., 70 years old: A, March 06, 2020; B, October 15, 2020

Таблица 2
Динамика показателей бодиплетизмографии у пациента Х. до и после назначения нинтеданиба; %

Table 2
Changes of the body plethysmography indices in the patient Kh. before and after nintedanib; %

Показатели бодиплетизмографии	До применения препарата нинтеданиб (04.03.20)	На фоне применения препарата нинтеданиб (09.10.20)
ОЕЛ	49	57
ООЛ	32	38
ФОЕ	50	48
R_{eff}	83	348
TL_{CO}	47	53
КСО	82	90
Проба с сальбутамолом	Отрицательная	Отрицательная

Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; R_{eff} – эффективное бронхиальное сопротивление; TL_{CO} – общая диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КСО – конечный систолический объем.

По сравнению с показателями бодиплетизмографии от 04.03.20 отмечается положительная динамика; увеличение ОЕЛ – с 49 до 57 %, TL_{CO} – с 47 до 53 %, КСО – с 82 до 90 %.

ИЗЛ при ССД развивается в результате аутоиммунных нарушений, воспаления и сосудистого повреждения, но в финале преобладает прогрессирующий фиброз, приводящий в конечном итоге к тяжелой ДН и летальному исходу. В процессе течения

ИЗЛ с прогрессирующим фиброзом гистологически отмечаются комбинации воспаления и фиброза в разных соотношениях. В начале заболевания преобладает воспаление, при котором требуется назначение глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров, при конечной стадии преобладают процессы фибрирования, для предотвращения которых назначаются антифибротические препараты [10]. При включе-

нии в комплексную терапию препарата нинтеданиб у пациента с легочным фиброзом, ассоциированным с ССД, отмечен значительный эффект — как противовоспалительный (уменьшение площади и интенсивности «матового стекла»), так и антифибротический (истончение и частичное разрешение ретикулярных внутريدольковых уплотнений), что полностью согласуется с данными исследований [11–17], по результатам которых показан антифибротический, противовоспалительный и сосудисто-ремоделирующий эффекты нинтеданиба.

Заключение

Таким образом, установлено, что препарат нинтеданиб обладает мощным противовоспалительным и антифибротическим действием у больных легочным фиброзом, ассоциированным с ССД. Особенностью данного клинического наблюдения является хороший клинический ответ при одновременном назначении препарата нинтеданиб в комбинации со стандартной терапией, используемой ревматологами, практически в момент установления у пациента диагноза ССД.

Литература

- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.
- 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 (22): 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
- Авдеев С.Н. Новые возможности терапии идиопатического легочного фиброза. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 502–514. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-502-514.
- Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Шоломова В.И. и др. Новые подходы к лечению фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29 (1): 62–66. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-61-66.
- Авдеев С.Н., Ананьева Л.П., Жилиев Е.В. 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. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-125-128.
- Kuwana M., Ogura T., Makino S. et al. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A Japanese population analysis of the SENSICIS trial. *Mod. Rheumatol.* 2021; 31 (1): 141–150. DOI: 10.1080/14397595.2020.1751402.
- Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V. et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (18): 1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.
- Ананьева Л.П. Диагностика и лечение интерстициального поражения легких при системной склеродермии. *Современная ревматология*. 2018; 12 (2): 12–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-2-12-21.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тангиева А.Р. Интерстициальное поражение легких при ревматических заболеваниях: новые возможности антипролиферативной / антифибротической терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16 (32): 16–25. Доступно на: https://umedp.ru/articles/interstitsialnoe_porazhenie_legkikh_pri_revmaticheskikh_zabolevaniyakh_novye_vozmozhnosti_antiprolif.html
- Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (153): 190109. DOI: 10.1183/16000617.0109-2019.
- 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 (5): 1434–1445. DOI: 10.1183/09031936.00174914.
- 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 (5): 883–890. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-207109.
- 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 (11): 1941–1948. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210823.
- 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.
- Tandon K., Herrmann F., Ayaub 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. Available at: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A2397
- Wollin L., Maillet 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 (2): 209–220. DOI: 10.1124/jpet.113.208223.
- 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 (3): 359–372. DOI: 10.1007/s10456-017-9543-z.

Поступила: 08.04.21
Принята к печати: 21.04.21

References

- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal guidelines]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
- 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 (22): 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
- Avdeev S.N. [New abilities in therapy of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (4): 502–514. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-502-514 (in Russian).
- Brovko M.Y., Akulkina L.A., Sholomova V.I. et al. [A novel approach to the treatment of fibrosing interstitial lung diseases]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020; 29 (1): 62–66. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-61-66 (in Russian).
- Avdeev S.N., Ananyeva L.P., Zhilyaev E.V. et al. [The resolution of the Expert Council on Interstitial Lung Diseases in Systemic Sclerosis (Moscow, October 14, 2019)]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2020; 14 (1): 125–128. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-125-128 (in Russian).
- Kuwana M., Ogura T., Makino S. et al. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A Japanese population analysis of the SENSICIS trial. *Mod. Rheumatol.* 2021; 31 (1): 141–150. DOI: 10.1080/14397595.2020.1751402.
- Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V. et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (18): 1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.
- Ananyeva L.P. [Diagnosis and treatment of interstitial lung disease in scleroderma systematica]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2018; 12 (2): 12–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-2-12-21 (in Russian).
- Karatayev D.E., Luchikhina E.L., Tangiyeva A.R. [Interstitial lung damage in rheumatic diseases: new opportunities of antiproliferative/antifibrotic therapy]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020; 16 (32): 16–25. Available at: https://umedp.ru/articles/interstitsialnoe_porazhenie_legkikh_pri_revmaticheskikh_zabolevaniyakh_novye_vozmozhnosti_antiprolif.html (in Russian).
- Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (153): 190109. DOI: 10.1183/16000617.0109-2019.
- 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 (5): 1434–1445. DOI: 10.1183/09031936.00174914.
- 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 (5): 883–890. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-207109.

13. 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 (11): 1941–1948. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210823.
14. 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.
15. Tandon K., Herrmann F., Ayaub 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. Available at: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A2397
16. Wollin L., Maillet 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 (2): 209–220. DOI: 10.1124/jpet.113.208223.
17. 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 (3): 359–372. DOI: 10.1007/s10456-017-9543-z.

Received: April 08, 2021

Accepted for publication: April 21, 2021

Информация об авторах / Author Information

Киняйкин Михаил Федорович — к. м. н., доцент Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий краевым пульмонологическим центром Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1»; тел.: (908) 448-90-14; e-mail: 589014@bk.ru

Mikhail F. Kiniaikin, Candidate of Medicine, Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University", Healthcare Ministry of Russia, Head of the Regional Pulmonary Center, Primorsky Regional Clinical Hospital No.1; tel.: (908) 448-90-14; e-mail: 589014@bk.ru

Примаков Николай Витальевич — к. м. н., доцент Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (914) 333-76-67; e-mail: nvprimak@gmail.com

Nikolaj V. Primak, Candidate of Medicine, Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budget Education of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (914) 333-76-67; e-mail: nvprimak@gmail.com

Наумова Ирина Викторовна — к. м. н., доцент Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Краевого

пульмонологического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1»; тел.: (908) 991-97-21; e-mail: naumo1969@yandex.ru

Irina V. Naumova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; Pulmonologist, Regional Pulmonary Center, Primorsky Regional Clinical Hospital No.1; tel.: (908) 991-97-21; e-mail: naumo1969@yandex.ru

Хаирзаманова Татьяна Александровна — ассистент Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (914) 650-26-06; e-mail: visastra@gmail.com

Tatyana A. Khairzamanova, Assistant, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (914) 650-26-06; e-mail: visastra@gmail.com

Фомина Александра Валерьевна — клинический ординатор Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (902) 076-84-06; e-mail: Aleksafo1996@gmail.com

Aleksandra V. Fomina, Resident Physician, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (902) 076-84-06; e-mail: Aleksafo1996@gmail.com

Участие авторов

Киняйкин М.Ф. — идея, редактирование

Примаков Н.В. — интерпретация рентгенологических данных

Наумова И.В. — обзор литературы

Хаирзаманова Т.А. — сбор и обработка материала

Фомина А.В. — написание статьи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Kiniaikin M.F. — idea, editing

Primak N.V. — interpretation of radiological data

Naumova I.V. — literature review

Khairzamanova T.A. — collection and processing of the material

Fomina A.V. — writing the article

All authors made a significant contribution to the search and analysis and composing the article. The authors read and approved the final version of this article before publishing.