

all specimen test values exceed the minimum values specified in ISO 1567:1999; 527-2:2012; ISO 179-1:2010; ISO 2039-1:2001.

REFERENCES:

1. Бобров А.П., Орлова Н.А. Реконструкция съемного протеза. Новые материалы, новые решения / А.П. Бобров, Н.А. Орлова // Институт стоматологии. - 2008. - №3. - С. 84–85.
2. Каливраджиян Э.С., Саливончик М.С. / Результаты микроскопии базисных полимеров // Э.С. Каливраджиян, М.С. Саливончик // Зубной техник. ООО «Медицинская пресса» Москва. - 2014. - №22. - С. 31–34.
3. Эрtesян А.Р., Садыков М.И., Нестеров А.М. Обзор технологий 3D - печати в стоматологии / А.Р. Эрtesян, М.И. Садыков, А.М. Нестеров // Медико-фармацевтический журнал «ПУЛЬС». - 2020 - Том. 22. - № 10. - С. 15 -18. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-22-10>
4. Эрtesян А.Р., Садыков М.И., Нестеров А.М. Обзор биосовместимых фотополимерных смол для съемного протезирования / А.Р. Эрtesян, М.И. Садыков, А.М. Нестеров // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики: Серия «Естественные и Технические науки». - 2020. - №11. - С. 205-208. DOI 10.37882/2223–2966.2020.11.3
5. Эрtesян А.Р., Садыков М.И., Нестеров А.М., А.Р. Сараев Сравнительная оценка экономи-

ческого обоснования и эффективности изготовления полных съемных пластиночных протезов, полученных с помощью традиционных и 3D технологий / А.Р. Эрtesян, М.И. Садыков, А.М. Нестеров, А.Р. Сараев // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики: Серия «Естественные и Технические науки». - 2020. - №11. - С. 209-213. DOI 10.37882/2223–2966.2020.11.37

6. Braian, M., Jimbo, R., Wennerberg, A. Production tolerance of additive manufactured polymeric objects for clinical applications / M. Braian, R. Jimbo, A. Wennerberg // Dent Mater. - 2016. - Vol. 32. - P. 853 - 861.

7. Can 3D Printed Dentures Look Good? // <https://3d.formlabs.com/recording-can-3d-printed-dentureslookgood/> (date of the application 15.06.2020).

8. Ertesyan A.R., Sadykov M.I., Nesterov A.M. 3D technologies in dentistry// Proceedings of the XIII-XIV International Multidisciplinary Conference «Recent Scientific Investigation». Primedia E-launch LLC. Shawnee, USA. - 2020. - P. 22 - 25. <https://www.inter-nauka.org/conf/usa#articles> (date of the application: 07.11.2020)

9. Ertesyan A.R., Sadykov M.I., Nesterov A.M. Photopolymer resins for SLA printing in prosthetic dentistry // Science. Education. Practice: proceedings of the International University Science Forum (Canada, Toronto). - 2020. - P. 112 - 117. DOI 10.34660/INF.2020.84.96.018

DISCUSSION ISSUES OF FIBROTIC LUNG DISEASES AND POSSIBILITIES OF PIRFENIDONE THERAPY

**Yakovleva O.,
Klebot A.,
Hoina-Kardasevich O.,
Shcherbeniuk N.,
Vozniuk L.**

Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ФИБРОЗНЫХ ЛЕГОЧНЫХ БОЛЕЗНЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПИРФЕНИДОНОМ

**Яковлева О.А.,
Клекот А.А.,
Гойна-Кардасевич О.Ю.,
Щербенюк Н.В.,
Вознюк Л.А.**

Винницкий национальный медицинский институт им. Н.И. Пирогова, Украина

Abstract

Pulmonary fibrosis is a severe irreversible disease due to the formation of an excessive mesenchymal matrix in the lungs, impaired pulmonary architecture with progressive decline of external respiration and high mortality. Understanding the main pathogenic mechanisms of the pulmonary fibrosis development is the main step towards effective treatment aimed at slowing down the destructive processes in the lung tissue, improving the quality and prolongation of patients' life.

This review discusses the problematic issues of diagnostics and pharmacotherapy of pulmonary fibrosis, analyzes the current requirements for the diagnosis and its confirmation. Much attention is paid to pharmacological tools in the treatment of interstitial lung diseases, including the effectiveness of antifibrotic drug Pirfenidone, which is now officially approved as a basic drug. The development and study of effective antifibrotic drugs with high clinical safety is a priority area of modern medicine and pharmacology.

Аннотация

Легочной фиброз – тяжёлое необратимое заболевание вследствие формирования избыточного мезенхимального матрикса в лёгких, нарушения легочной архитектуры с прогрессирующим нарушением функции внешнего дыхания и высокой смертностью. Понимание основных патогенетических механизмов развития фиброза лёгких – основной шаг к эффективному лечению, направленного на замедление разрушающих процессов в легочной ткани, улучшение качества и пролонгации жизни пациентов.

В представленном обзоре обсуждаются проблемные вопросы диагностики и фармакотерапии фиброза лёгких, анализируются современные требования к постановке диагноза и его подтверждения. Большое внимание уделено фармакологическим инструментам в лечении интерстициальных заболеваний лёгких, в том числе антифибротику Пирфенидону, который сегодня официально утверждён в качестве базисного препарата. Разработка и изучение эффективных антифибротических препаратов с высокой безопасностью клинического применения – приоритетное направление современной медицины и фармакологии.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), interstitial lung diseases (ILD), antifibrotic medicines, Pirfenidone.

Ключевые слова: идиопатический фиброз лёгких (ИФЛ), интерстициальные болезни лёгких (ИБЛ), антифибротические препараты, Пирфенидон.

Интерстициальные болезни легких (ИБЛ), объединенные по рентгенологическому синдрому двусторонней диссеминации, привлекают научными нерешенными проблемами. Они могут объединять до 200 заболеваний [1]. Для них существуют как общие, так и различные патогенетические механизмы. К первым относят генетические предшествующие факторы [2,3,4], прогрессирующее падение дыхательных функций легких, схожие клинические симптомы, некоторые одинаковые диагностические подходы, а также высокая инвалидность и летальность среди таких пациентов. Практически каждый этап патогенеза состоит из ряда каскадных реакций, спектр которых генетически детерминирован. Однако, значительно больше в этой разнородной группе болезней описаны отличия между нозологическими формами, иногда даже неопределенные диагнозы по названиям.

Среди наиболее изученных, классических вариантов фиброзных легочных процессов, лидирует фатальный идиопатический легочный фиброз, известный уже почти полвека (ИЛФ) [5,6]. Достаточно много терминов предлагается к этому описанному в 1935, 1944 годах синдрому Хаммана-Рича (L. Hamman, A. R. Rich). Идиопатическим фиброзом страдают 14-43 человек на 100 000 населения в мире. Чаще всего заболевание развивается у лиц старше 45 лет. Имеются и некоторые гендерные различия – чаще страдают от заболевания мужчины.

ПРОТИВОРЕЧИЯ МЕЖДУ НОЗОЛОГИЧЕСКИМИ ДИАГНОЗАМИ. В последние годы к разнородной группе «прогрессирующих неинфекционных фиброзных интерстициальных заболеваний легких» (не-ИПФ-ПФ) относят ряд заболеваний, при которых возможно развитие фиброзных изменений легких, скрытое основным диагнозом [1,7]. Они могут составлять до 18-32% всех фенотипов прогрессирующих фиброзов [8]. В группу таких нозологий включают гиперчувствительные пневмониты (чаще «легкое фермера» с известным анамнезом) [9,10], системный склероз [11,12], ревматоидный артрит [13], склеродермия, дерматомиозит [14] и другие аутоиммунные болезни соединительной ткани [15,16], саркоидоз,

дисфункцию бронхиол при аллотрансплантации легких и, наконец, неклассифицируемые фиброзы [17,18]. Вызывают сомнения критерии прогрессирования фиброза при этих состояниях (принято оценивать по ответу на терапию кортикостероидами (ГКС) или иммуносупрессорами), а также присутствует неопределенность в биомаркерах оценки фибротических изменений в лёгких, как и в показателях скорости его прогрессирования [8]. Для решения проблем фармакотерапии этих фиброзов, прежде всего, необходимо предварительное решение ряда спорных вопросов.

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ.

Учитывая неспецифичность симптомов окончательная диагностика ILD может быть затруднена. Для диагностики используют рентгенологическое исследование лёгких, компьютерную томографию высокого разрешения (КТВР), хирургическую биопсию легких. При проведении рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) часто выявляют диффузное или очаговое субплевральное усиление легочного рисунка с интралобулярными и междольковыми утолщениями, тракционные бронхоэктазы и изменения по типу «сотового легкого». От появления первых симптомов и до постановки диагноза в среднем проходит 1-2 года.

Разумеется, что классические методы оценки фиброзных реакций в легких (рестриктивные изменения спирограммы, рентгенологический контроль) сегодня совершенно недостаточны. На первый план выступают более точные методы визуализации. К ним следует отнести компьютерную томографию (КТ) высокого разрешения [17,19,20]. Так, в этом методе предлагается комплексная оценка отдельных симптомов на КТ: степень фиброза, выраженность сотового рисунка, степень проявлений «матового стекла», все это суммируется в баллах (QLD) как процентное поражение легких [19]. С учетом этих рекомендаций были уточнены критерии диагностики в сентябре 2018 года по документам ATS/ERS/JRS/ALAT [21].

РАЗЛИЧИЯ В ОЦЕНКЕ ПЕРВИЧНЫХ ТОЧЕК ФАРМАКОТЕРАПИИ АНТИФИБРОЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ.

Разногласия сопровождают использование разными исследователями предлагаемых конечных точек при проведении этапов клинических испытаний новых препаратов, нацеленных на отдельные мишени развития фиброза. В большинстве трайлов сохраняются классические подходы к оценке форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), как первичной точки результатов терапии [22,23,24]. Этот параметр вызывает много возражений в последние годы, как недостаточно отражающий реальную динамику – темпы снижения и ухудшения легочных функций пациентов. Тем более, что в разных трайлах используются разные сроки наблюдений – от 48 недель до нескольких лет, также и по-разному трактуется этот параметр – или первичная, или вторичная конечная точка [22,23].

Иногда первичной точкой предлагают оценку смертности. Этот критерий также вызывает недостаточное доверие, т.к. требует длительного наблюдения среди значительного количества пациентов и верификации истинной причины смерти, что не всегда достижимо [25,26,27], тем более при высокой коморбидности [28].

Более доступными и часто используемыми вторичными конечными точками для исследователей могут быть: временной интервал между обострениями, изменения диффузионной способности легких по динамике СО (ДССО), результаты теста с 6-минутной ходьбой, а так же качество жизни пациентов.

К дополнительным неясностям фармакологических вмешательств можно отнести регистрацию побочных реакций при проведении клинических испытаний, их частота может соответствовать общепринятой, не требующей отмены препарата или, наоборот, прекращения исследования. Очевидно, что все эти противоречия создают такие сложности, которые не позволяют четко оценить прогностические критерии при фармакотерапии фиброзных процессов в легких.

Учитывая многочисленные звенья патогенеза фиброза легких, с включением разных клеточных популяций, их рецепторов и медиаторов, понятно, что поиск антифибротических препаратов остается сложной задачей.

Среди новых направлений фармакотерапии ИБЛ внимание привлекает ПИРФЕНИДОН – производное пиридина (5-метил-1-фенил-2(1H)-пуридон), обладает рядом защитных молекулярных механизмов воздействия. Препарат был допущен к применению с 2011 года в Европе, с 2014 года – в США, далее в Японии, Латинской Америке. Его изучение способствовало концепции «антифибротического» лечения как класса эффективных препаратов [29]. За ним сохранилось качества стандарта в лечении ИЛФ во многих странах мира. Вначале в эксперименте, затем на 2 фазе клинических испытаний у больных с фиброзом было показано: 1) уменьшение морфологических и биохимических особенностей фиброза в эксперименте; 2) уменьшение пролиферации фибробластов легких и синтез ими коллагена в клетках, полученных из тканей легких у больных [30,31].

В последующем результаты ряда рандомизированных клинических исследований углубили эти влияния и привели к решениям о возможном его широком применении. Хотя многие механизмы действия остаются невыясненными [2,32]. При снижении пролиферации фибробластов уменьшается синтез экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Нейтрофилы, активированные на ранних стадиях повреждения, после дегрануляции быстро сменяются макрофагами [2]. Тогда усиливается секреция мощных фиброзирующих агентов - TGF- β , в сочетании с фактором роста соединительной ткани (CTGF), также α -SMA, провоцирующего экспрессию избыточного синтеза коллагена. Далее фибробласты трансформируются в миофибробласты, секретировав α -гладкомышечный актин, ИЛ-13 и TGF- β , чем и формируется профибротический ЭЦМ [2], причем этот процесс охватывает эпителиально-мезенхимальный переход. Потому при фиброзе эпителиальные клетки меняют свой фенотип на мезенхимальный, как необходимый процесс. Скопление в легочной ткани фибробластных и миофибробластных очагов рассматривают как отрицательный прогностический фактор, поскольку эта среда владеет набором цитокинов, ростовых факторов, ингибиторов металлопротеиназ, устойчивых к апоптозу и накапливают активные молекулы ЭЦМ в избытке [29]. Довольно часто воспалительный процесс не улавливается на начальных стадиях ИЛФ, он может быть пропущен и при типичной поздней диагностике.

Среди важных механизмов фиброза доказано участие цитокинов на всех его этапах, источниками которых служат практически все эпителиальные и мезенхимальные клетки. У больных ИЛФ фибробласты ассоциировались с гиперреактивностью к ИЛ-13, TGF- β и их взаимодействию. Потому Пирфенидон, воздействуя на цитокиновые регуляторы, ингибирует TNF- α , транскрипцию TGF- β [33,34,35], снижает секрецию проколлагена посредством влияния на белок теплового шока 47 [2]. Один из универсальных механизмов повреждения и активации при воспалении – оксидативный стресс – также снижается Пирфенидоном, уменьшая его проявления [2].

Данные о влиянии препарата на легочные функции были подтверждены Sakamoto [36], Albera [37, 38], Maher [39], Skold [40] и др. Результаты ряда клинических трайлов продемонстрировали преимущественно положительные свойства препарата [41]. Так, в объединенном исследовании трех трайлов (ASCEND, CAPACITY), у 1247 пациентов с ИФЛ (623 – получали пирфенидон, в дозе 2403 мг, 624 - плацебо), в III фазе испытаний против плацебо, динамику оценивали через 12-13 недель [42,43]. Исходные параметры соответствовали снижению ФЖЛ до 75 – 74,6%, снижению ДССО – до 35%, тест с 6-минутной ходьбой (6MWT) – до 150 м. Пациенты получали пирфенидон (2403 мг/сутки). Конечной точкой была избрана динамика форсированной ЖЕЛ (в % снижении), при назначении препарата до 72 недель. В двух анали-

зируемых исследованиях выявлено снижение скорости падения ФЖЛ, но в другой группе – его не было, потому далее в исследовании ASCEND, проведенном за 52 недели, также в III фазе отмечено: ежегодное снижение ФЖЛ всего на 235 мл на фоне пирфенидона, в группе плацебо – ФЖЛ уменьшалось на 428 мл. Примечательно, что через год у этих больных подтвердили преимущества препарата: по параметрам прогрессирования болезни (уменьшение количества больных с исходным более 10% снижения ФЖЛ % и смерти на 43,8%), по тесту 6МWT- ходьбы (уменьшение числа пациентов с параметром менее 50 м) и способствовало выживанию без прогрессирования (больше на 38% против плацебо) [42,43].

ФАРМАКОКИНЕТИКА пирфенидона и ее параметры были необходимы для оценки возможного взаимодействия с другими препаратами: пик концентраций достигается через 4 часа, пища снижает адсорбцию на 15%, T1/2 – около 3 часов, связь с белками крови до 58%, объем распределения 60-70 л. Метаболизм ПФ осуществляется цитохромами P450 (CYP2C9, CYP2C19, 2D6 и 2E1), без фармакологической активности метаболитов, с возможными вариантами по возрасту [44,45].

Изучение ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ показало, что комбинация с ингибиторами цитохрома P450 (CYP1A2) требует уменьшения дозы: для сильных ингибиторов цитохрома 1A2 – флувоксамина, эноксина доза препарата должна быть снижена до 267 мг 3 раза в день (801 мг/день), для ципрофлоксацина (750 мг 2 р/д) доза ПФ уменьшена до 534 мг 3 раза/день (1602 мг/день) [46]. Таким образом, безопасность терапии зависит от клинических ситуаций.

Исследование 5-летнего контроля пациентов в Чешском реестре, и в рамках европейской международной базы данных (EMPIRE) [47,48] также подтвердило результаты предшествующих японских исследователей, однако по собственному отличному дизайну. У исходных 841 пациента с ИФЛ из чешского регистра (в рамках международной базы данных в Европе) был подтвержден этот диагноз, наблюдение проводили с декабря 2012 – до декабря 2017 года, после исключения 240 больных (28,5%). У остальных 383 (63,7%) пациентов контролировали эффективность пирфенидона, против 218 (36,3%) больных с другими методами лечения (ГКС, N-ацетилцистеин (НАС) или азотиоприн и их комбинации). Прогрессирование болезни оценивали по динамике форсированной ЖЕЛ ($\geq 5\%$ или $\geq 10\%$) и по снижению ДССО ($\geq 10\%$ или 15%) (также при двух значениях больше -10% и -15%). Преимущества этого исследования базировались на значительной когорте пациентов в одной чешской популяции, на длительности наблюдения. На протяжении 5 лет сохранили жизнь половина больных, в сравнении только с третью – на других антифибротиках, показателем снижения предиктора смертности была динамика ДССО менее $\geq 10\%$ [47, 48].

Авторами было проанализировано уточнение особенностей прогрессирования ИФЛ за первые 2 года от применения препарата: за 6 месяцев у 5,3%

пациентов имело место абсолютный спад ЖЕЛ более $\geq 10\%$ (эти данные подобны к исследованию ASCEND), и далее за 12 месяцев – до 10,7% больных, что означало отсутствие прогрессирования болезни вдвое чаще, по сравнению с другими вариантами антифибротического лечения за год. В среднем изменения в первичных точках для ЖЕЛ были в границах $-8,5\%$ для препарата и $-11,0\%$ для плацебо ($p=0,005$), для вторичных точек – выживание без прогрессирования, снижение ДССО, тест 6-минутной ходьбы (соответственно 396 и 407 м) или смерть (4,4% против 7,9% в группе плацебо) – также соответствовали позитивной динамике.

За последующие 2 года препарат снижал на четверть частоту прогрессирования патологии (за данными ФЖЕЛ – снижение более 10% у 17,0% и ДССО – более 15% у 14,3% больных), тем более что вдвое больше была частота ухудшений при отсутствии антифибротической терапии. Наоборот, сохранение динамики функционального состояния легких может способствовать продолжению сроков в листе ожидания и большему шансу для пересадки легких. Прогностический показатель ДССО и его ранняя реакция подтверждали, что его снижение более $\geq 10\%$ ассоциируется с риском смертности (через 6, 18 и 24 месяца) более значимо, чем динамика ЖЕЛ [47,48]. Примечательно, что такой прогноз, как считают авторы, более важен для легких и средней степени тяжести течения болезни, а при тяжелых – он может терять свою прогностическую информативность. Тем не менее, авторы предлагают использовать оценку ДССО для последующего динамического контроля течения болезни [48].

Более широкое применение пирфенидона было достигнуто после ретроспективного исследования в Китае [49], особенностью которого было включение в наблюдение разных клинических форм фиброза легких, что более соответствует реальной практике. Контроль осуществляли у 176 пациентов: 117 – ИЛФ, 19 – фиброз при системных заболеваниях соединительной ткани и 40 неклассифицированных фиброзов, терапия соответственно длилась 52+35 недель, 50+25 и 41+25 недель по этим группам. Контроль осуществляли на протяжении 4 лет и 2 месяцев (июль 2014 – август 2018) в Пекине. Пирфенидон назначали в дозе 300 мг 3 раза/день, с увеличением до 1800 мг/с. У больных ИЛФ в 80,9% случаев получена стабилизация процесса, у остальных 19,1% – прогрессирование (10 из них умерли), но отмечена большая достоверная эффективность при возрастании ИМТ более 25кг/м². Обострения наблюдались до 8,5%, 10,5% и 17,5% соответственно этим группам. Прекращение терапии из-за нежелательных реакций – у 15,4%, у 21,1% и 12,5% соответственно по трем группам, авторы воздерживаются из-за оценок эффективности препарата в группах, отличных от ИЛФ, по нечеткой доказательности [49].

Одним из важных аспектов оценки Пирфенидона становится его БЕЗОПАСНОСТЬ [50,51]. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) наблю-

дались до одного за год у всех больных, прекращение лечения имело место у 11,9%, против 8,7%, но они менее серьезные (20,5% против 22,3% и с меньшей смертностью от лечения (2,2% против 5,1%). Спектр НЛР охватывал диспепсические расстройства желудочно-кишечного тракта, кожные реакции легкой, средней степени тяжести; повышение уровня печеночных трансаминаз более 3 раз выше нормы имело место у 3,2% против 0,6% в группе плацебо.

В исследовании PASSPORT [52] – многоцентровом, проспективном наблюдении контролировали безопасность при долгосрочной терапии пирфенидоном, причем оно проведено в 11 странах Европы: Австрии, Дании, Финляндии, Франции, Германии, Ирландии, Италии, Норвегии, Швеции, Испании и Великобритании, в течение 2 лет, с контролем каждые 3 месяца. В эти сроки пациенты сообщали о нежелательных реакциях самостоятельно. По данным анализа, 64,9% из 1009 больных прекратили прием препарата до 2 лет: из них 27,9% обусловлены перфенидоном и 15,9% – смертью, наибольшая частота замечена в Великобритании. Среди мужчин (80,0%) преобладали курильщики (62,5%), среднего возраста до 69,8 лет, средняя продолжительность ИЛФ – после диагноза до 1,7 лет [52].

У всех пациентов имело место 2167 случаев НЛР (73,4%): тошнота (20,6%), усталость (18,2%), и у 37% было осуществлено коррекцию дозы. У половины больных первые симптомы НЛР возникли в первые 30 дней применения препарата. Частые причины отмены терапии наблюдались в первые 6 месяцев: пожилой возраст (более 80 лет), предшествующий прием стероидов и женский пол, низкая масса тела, они же сохранялись как факторы риска для отмены лечения и до 12 месяцев. Для всех пациентов длительность терапии при медиане достигала 442 дня (126-729). Для тех же 655 больных, которые прервали лечение – она составила 200 (73-426) дней. Однако через 1 и 2 года частота выживших пациентов достигла соответственно 89% и 76%. Выявленные факторы риска прекращения терапии ПФ помогут своевременно «помочь контролировать нежелательные реакции у этих больных» [52].

Уточнение НЛР также было проведено греческими авторами [53]: в когорте больных (n=82), проходивших мониторинг с июля 2011 до декабря 2016), после включения в программы наблюдения, перфенидон получали 3 месяца в дозе 2493 мг/с. Диагноз формулировали соответственно международным критериям [54], с оценкой бодиплетизмографии, спирометрии, ДЛСО – каждые 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев.

В среднем возраст пациентов составил 74,9 лет, среди них больше половины больных были курильщиками (64,7%) со стажем 43,5 пачко-лет. Средние величины ФЖЛ – 81,5%, ДЛСО – 54,4%, у большинства больных наблюдали коморбидные состояния (гипертоническая болезнь, ГЕРХ, ИБС, легочную гипертензию и рак легкого (2% пациентов).

Были выявлены 33,3% гастроинтестинальных реакций, 18,8% случаев фотосенсибилизации, причем количество больных прекративших терапию по этим причинам составляло 3,3% и 10% соответственно. Эти данные также соответствуют результатам исследования RECAR [38]. Соответственно результатам мониторинга безопасности применения препарата, Пирфенидон не был рекомендован пациентам с тяжелым поражением печени, вследствие негативной динамики печеночных ферментов [55].

Учитывая такую частоту НЛР возникают предложения для пульмонологов и лечащих врачей – более четко понимать свою роль в соответствующем контроле и, с учетом информации для пациента, – способствовать замедлению прогрессирования фиброза, сохранению жизни пациента на фоне максимально безопасной антифибротической терапии. Образование пациентов – ключевая роль для уменьшения этих рисков [56].

Очевидно, что представленные данные стали источником подтверждения и включения в антифибротическое лечение пирфенидона с 2011 года в большинстве стран Европы. Однако, в 2016 году в этих странах (Франция, Германия, Италия, Испания и Великобритания) 71% больных с легким течением, 41% со средней степенью тяжести и 60% – при тяжелом течении всё же не получали антифибротического лечения. Оно особенно показано на ранних стадиях процесса, чтобы уберечь пациентов от этого «разрушительного редкого заболевания» [48]. Эти рекомендации дополняются и доказательствами позитивного прироста (FVC <50% и ДЛСО <35 %) функциональных параметров и стабилизации симптомов, также и у тяжелых пациентов [47].

ВЫВОДЫ.

Проблема фиброзных заболеваний лёгких остаётся одной из наименее изученных проблем в пульмонологии. Большинство усилий и попыток своевременной диагностики и эффективного патогенетического лечения остаются причиной многочисленных дискуссий. Применение антифибротических препаратов должно быть рекомендовано как можно раньше после верификации диагноза всем пациентам с легочным фиброзом, поскольку они достоверно уменьшают прогрессирование заболевания и удлиняют время ожидания к хирургическим методам лечения. Своевременное назначение патогенетической терапии пациентам с сохранённой лёгочной функцией даёт больше шансов для 5-ти летнего выживания больных и сохранения хорошего качества жизни [57]. К сожалению, только половина больных с ИФЛ в Европейских странах получает лечение утверждёнными препаратами-антифибротиками. Массовое применение этого класса может быть ограничено экономическим фактором. Так, на лечение ИЛФ в США требуется \$20 000 на пациента, при госпитализации – \$16 812, а цена пирфенидона составляет около \$10 000 в месяц, хотя частично может компенсироваться страховыми компаниями [55,58,59].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–748.
2. Дыгай А.М., Скудихин Е.Т., Крупин В.А. Фиброз легких и стволовые клетки: новые подходы лечения. Москва: Изд-во РАН, 218, 200 с.
3. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, et al. MUC5B promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2018; 379: 2209–2219.
4. Lev B, Newton CA, Arnould I, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 639–647.
5. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3–e19.
6. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701209
7. Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180076.
8. Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 190109 [<https://doi.org/10.1183/16000617.0109-2019>]
9. Wuyts WA, Cavazza A, Rossi G, et al. Differential diagnosis of usual interstitial pneumonia: when is it truly idiopathic? *Eur Respir Rev* 2014; 23: 308–319.
10. Morell F, Villar A, Montero MA, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 685–694.
11. Herzog EL, Mathur A, Tager AM, et al. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1967–1978.
12. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1670–1678.
13. Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009; 136: 1397–1405.
14. National Institutes of Health Clinical Center. Pirfenidone in progressive interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis. July 1, 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02821689> Date last accessed: February 9, 2019. Date last updated: July 1, 2016.
15. Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest* 2013; 143: 814–824.
16. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ* 2016; 352: h6819.
17. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Unclassifiable-interstitial lung disease: outcome prediction using CT and functional indices. *Respir Med* 2017; 130: 43–51.
18. National Institutes of Health Clinical Center. A study of pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03099187> Date last accessed: February 9, 2019. Date last updated: May 29, 2019.
19. Goldin JG, Kim GHJ, Tseng CH, et al. Longitudinal changes in quantitative interstitial lung disease on computed tomography after immunosuppression in the Scleroderma Lung Study II. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 1286–1295.
20. Chung JH, Cox WC, Montner SM, et al. CT features of the usual interstitial pneumonia pattern: differentiating connective tissue disease-associated interstitial lung disease from idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 210: 307–313.
21. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198:e44–e68. doi:10.1164/rccm.201807-1255ST
22. Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1382–1389.
23. Wells AU. Forced vital capacity as a primary end point in idiopathic pulmonary fibrosis treatment trials: making a silk purse from a sow's ear. *Thorax* 2013; 68: 309–310.
24. Caron M, Hoa S, Hudson M, et al. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 170102.
25. King TE Jr., Albera C, Bradford WZ, et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 825–831.
26. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J* 2015; 46(3):795–806.
27. Taylor Gonzalez A, Maher T. Predicting mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. Which parameters should be used to determine eligibility for treatment? Analysis of a UK prospective cohort. *Eur Respir J* 2016; 48 (Suppl 60): OA28
28. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2016; 11: e0151425.
29. Collins BF, Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 190022 [<https://doi.org/10.1183/16000617.0022-2019>]
30. Raghu G, Chen YY, Rusch V, et al. Differential proliferation of fibroblasts cultured from normal and fibrotic human lungs. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 703–708.

31. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1061–1069
32. Macías-Barragán J, Sandoval-Rodríguez A, Navarro-Partida J, et al. The multifaceted role of pirfenidone and its novel targets. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010; 3: 16.
33. Nakayama S, Mukae H, Sakamoto N, et al. Pirfenidone inhibits the expression of HSP47 in TGF- β 1-stimulated human lung fibroblasts. *Life Sci* 2008; 82: 210–217.
34. Conte E, Gili E, Fagone E, Fruciano M, Iemmolo M, Vancheri C. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci.* 2014;58:13–9.
35. Inomata M, Kamio K, Azuma A, Matsuda K, Kokuho N, Miura Y, et al. Pirfenidone inhibits fibrocyte accumulation in the lungs in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2014;15:16.
36. Sakamoto K, Itoh T, Muramatsu Y, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with advanced-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2013; 52: 2495–2501.
37. Albera C, Costabel U, Fagan EA, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J* 2016; 48: 9–3
38. Costabel U, Alberta C, Lancaster LH, et al. An open-label study of the long-term safety of Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (RECAP). *Respiration.* 2017; 94: 408-15
39. Maher TM and Streck ME. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. *Maher and Streck Respiratory Research* (2019) 20:205 <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1161-4>
40. Skold CM, Janson C, Elf AK, et al. A retrospective chart review of pirfenidone-treated patients in Sweden: the REPRIS study. *Eur Clin Respir J.* 2016; 3: 32035
41. Nathan SD., Costabel U., Albera C. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and more advanced lung function impairment. *Respiratory Medicine* 153 (2019) 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.04.016>
42. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al, CAPACITY Study Group. CAPACITY study group Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377 (9779): 1760-9
43. King TE Jr, Bradford WZ, Costabel U, et al; ASCEND study group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2083-92
44. Rubino CM, Bhavnani SM, Ambrose PG, Forrest A, Loutit JS. Effect of food and antacids on the pharmacokinetics of pirfenidone in older healthy adults. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22:279-285. doi:10.1016/j.pupt.2009.03.003
45. Meyer KC, Danoff SK, Lancaster LH, et al. Management of idiopathic pulmonary fibrosis in the elderly patient: addressing key questions. *Chest* 2015; 148: 242–252.
46. Shi S, Wu J, Chen H, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of pirfenidone, an antifibrotic agent, in healthy Chinese volunteers. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1268–1276.
47. Zurkova M., Kriegova E., Kolek V., et al. Effect of pirfenidone on lung function decline and survival: 5-yr experience from a real-life IPF cohort from the Czech EMPIRE registry. *Respiratory Research*, (2019) 20:16. Doi.org/10.1186/s12931-019-0977-2
48. Doubkova M, Svancara J, Svoboda M, et al. EMPIRE Registry, Czech Part: Impact of demographics, pulmonary function and HRCT on survival and clinical course in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Respir J.* 2018; 12: 1526-35
49. Chuling FangID, Hui Huang, Jian Guo, Martin Ferienc, Zuojun Xu Real-world experiences: Efficacy and tolerability of pirfenidone in clinical practice. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228390> January 30, 2020
50. Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2014; 19: 740–747.
51. Lancaster LH, de Andrade JA, Zibrak JD, et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170057 [<https://doi.org/10.1183/16000617.0057-2017>].
52. Cottin V, Koschel D, Günther A, et al. Long-term safety of pirfenidone: results of the prospective, observational PASSPORT study. *ERJ Open Res* 2018; 4: 00084-2018 [<https://doi.org/10.1183/23120541.00084-2018>].
53. Margaritopoulos GA., Trachalaki A., Wells AU et al. Pirfenidone improves survival in IPF: results from a real-life study. *BMC Pulmonary Medicine* (2018) 18:177 <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0736-z>
54. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, et al. An official ATS/ERS/JRS/ ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788–824.
55. Pleasants R. and Tighe RM. Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annals of Pharmacotherapy* 2019, Vol. 53(12) 1238– 1248. sagepub.com/journals-permissions DOI: 10.1177/1060028019862497 journals.sagepub.com/home/aop
56. Maher TM, Swigris JJ, Kreuter M, Wijsenbeek M, Cassidy N, Ireland L, et al. Identifying barriers to idiopathic pulmonary fibrosis treatment: a survey of patient and physician views. *Respiration.* 2019;96:514–24.
57. Torrisi S E, Pavone M, Vancheri A, Vancheri C. When to start and when to stop antifibrotic therapies? *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170053 [DOI: 10.1183/16000617.0053-2017].
58. Yu YF, Wu N, Chuang CC, et al. Patterns and economic burden of hospitalizations and exacerbations among patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22:414-423. doi:10.18553/jmcp.2016.22.4.414
59. Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi SE, et al. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? *Eur Respir Rev* 2019; 28: 190021 [<https://doi.org/10.1183/16000617.0021-2019>]