

В. К. Гаврисюк

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ ФИБРОЗОМ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА ІДІОПАТИЧНИЙ ЛЕГЕНЕВИЙ ФІБРОЗ

В. К. Гаврисюк

Резюме

Проблема підвищення ефективності лікування хворих на ідіопатичний легеневи фіброз (ІЛФ) є однією з найбільш складних в сучасній пульмонології.

За останні 15 років принципи лікування хворих на ІЛФ істотно змінилися, що обумовлено еволюцією уявлень про патогенез цього захворювання.

Рекомендації першого міжнародного Положення по діагностиці та лікуванню хворих на ІЛФ (2000) були засновані на уявленнях про ІЛФ як хронічне запальне інтерстиціальне захворювання легень з ураженням альвеол (альвеоліт), в патогенезі якого процес фіброзування є фінальним компонентом. У зв'язку з цим рекомендована методика лікування хворих була заснована на принципі агресивної протизапальної терапії. Глюкокортикостероїди (ГКС) і цитотоксичні засоби (ЦС) розглядалися в Положенні в якості основних компонентів.

У 2001 році була запропонована нова парадигма патогенезу ІЛФ, що заперечує провідне значення запалення в розвитку захворювання. В основі цієї концепції лежить припущення про пошкодження альвеолярних епітеліальних клітин якимось невстановленим фактором при наявності недосконалості репаративної відповіді. Незважаючи на те, що медіатори запалення мають значення в патогенезі ІЛФ, концепція провідної ролі в розвитку захворювання прогресуючого фіброзування внаслідок пошкодження альвеолярного епітелію в даний час є найбільш обґрунтованою. У зв'язку з цим пріоритетним напрямком досліджень у вирішенні проблеми терапії хворих на ІЛФ є розробка нових лікарських препаратів, що володіють антифібротичними властивостями.

У статті дана характеристика нових препаратів переважно антифібротичної дії - пірфенідона і нінтеданіба, рекомендованих Положенням ATS/ERS/JRS/ALAT з ведення хворих на ІЛФ в редакції 2015 року. При цьому обговорюється можливість і доцільність застосування ГКС і ЦС у деякої категорії хворих.

Ключові слова: ідіопатичний легеневи фіброз, лікування, антифібротичні препарати.

Укр. пульмонол. журнал. 2017, № 1, С. 5–10.

Гаврисюк Владимир Константинович

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Заведующий клинико-функциональным отделением

Д. мед. н., профессор

10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680, Украина

Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrysyuk@ukr.net

PRINCIPLES OF TREATMENT OF IDIOPATHIC
PULMONARY FIBROSIS PATIENTS

V. K. Gavrysyuk

Abstract

Increase of effectiveness of treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients in one of the most complicated problems in respiratory care at present.

In the last 15 years the principles of therapy of IPF patients have changed substantially, which happened due to evolution of the disease pathogenesis understanding.

The recommendations of first guidelines on diagnosis and management of IPF (2000) were based on the concept of chronic interstitial disease, affecting mainly alveoli (alveolitis) with fibrosis as an end-stage outcome of inflammation. Considering this an aggressive anti-inflammatory therapy was recommended. The glucocorticosteroids (GCS) and cytotoxic agents (CA) were the cornerstone of this therapy.

A new paradigm of IPF pathogenesis was introduced in 2001, which denied the leading role of inflammation in pathogenesis of IPF. A new concept is based on a hypothesis of alveolar epithelial cells injury by an unidentified factor at the presence of inadequate reparative response. Despite a certain significance of inflammatory mediators in the development and progression of IPF, the concept of advanced lung fibrosis as a consequence of alveolar epithelium damage has strong scientific grounds. Taking that, the priority district of the research in IPF management is a development of new pharmacological compounds, exhibiting anti-fibrotic effects.

The article presents characteristics of new anti-fibrotic medicines — pirfenidone and nintedanib, recommended for the management of IPF in 2015 edition of ATS/ERS/JRS/ALAT Guidelines. At the same time the feasibility and possible benefits of GCS and CA use in some IPF cases is under discussion.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, treatment, anti-fibrosis medicines.

Ukr. Pulmonol. J. 2017; 1:5–10.

Volodymyr K. Gavrysiuk

National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine

Chief of clinical-functional department

Doctor of medicine, professor

10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine

Тел./fax: 38 044270-35-59, gavrysyuk@ukr.net

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — это специфическая форма хронической прогрессирующей интерстициальной фиброзирующей пневмонии неизвестной природы, наблюдаемая в основном у лиц пожилого и старческого возраста, ограниченная поражением легких и ассоциированная с гистологическим и/или радиологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии.

За последние 15 лет принципы лечения больных ИЛФ существенно изменились, что обусловлено эволюцией представлений о патогенезе этого заболевания.

В 2000 году Американское торакальное общество и Европейское респираторное общество опубликовали

первое международное положение по диагностике и лечению ИЛФ — **American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement (2000)** [1].

Рекомендации Положения по лечению больных были основаны на представлениях об ИЛФ как хроническом воспалительном интерстициальном заболевании легких с поражением альвеол (альвеолит), в патогенезе которого процесс фиброобразования является финальным компонентом.

В связи с этим рекомендуемая методика лечения больных была основана на принципе агрессивной противовоспалительной терапии. Глюкокортикостероиды

(ГКС) и цитотоксические средства (ЦС) рассматривались в Положении в качестве основных компонентов. Было рекомендовано их комбинированное применение по следующей схеме.

Препарат из группы ГКС назначается в дозе (в расчете на преднизолон) 0,5 мг/кг массы тела в день per os в течение 4 недель, затем по 0,25 мг/кг в течение 8 недель. После 3 месяцев лечения необходимо постепенное снижение дозы до 0,125 мг/кг ежедневно, или 0,25 мг/кг через день. В комбинации с ГКС назначается азатиоприн в дозе 2–3 мг/кг массы тела в день или циклофосфамид в дозе 2 мг/кг.

В 2005 году были обобщены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования IFIGENIA, продемонстрировавшего целесообразность присоединения к стандартной терапии N-ацетилцистеина в высоких дозах (1800 мг в сутки) [2]. В этом исследовании, лидирующем в те годы по количеству включенных больных с подтвержденным диагнозом ИЛФ (n = 155), больным в дополнение к ГКС и азатиоприну назначали N-ацетилцистеин или плацебо. Через 12 мес лечения стало очевидным, что N-ацетилцистеин замедляет снижение жизненной емкости легких и диффузионной способности легких. Препарат позволяет более успешно, чем только иммуносупрессивная терапия, стабилизировать клинико-функциональные показатели у больных ИЛФ и смягчить нежелательные эффекты, вызываемые ГКС и ЦС.

В 2011 году было опубликовано новое руководство по диагностике и ведению ИЛФ, принятое Американским торакальным обществом, Европейским респираторным обществом, Японским респираторным обществом и Латиноамериканской торакальной ассоциацией — **An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management (2011)** [3].

Новое руководство основано на доскональном обзоре опубликованных доказательств с использованием так называемой GRADE-методологии. Эта методология в настоящее время используется не только в пульмонологии, но и в других областях клинической медицины. В чем ее суть?

По каждому вопросу все доступные доказательства градуируются по степени качества (высокое, умеренное, низкое и очень низкое). В зависимости от качества доказательств рекомендации определяются как сильные и слабые. Сила рекомендаций отражает количество больных, для которых желательные эффекты уверенно перевешивают нежелательные. Рекомендация, предусматривающая использование специфических лекарственных средств, обозначена как «yes», рекомендация против использования — как «no». Таким образом, рекомендации определяются как strong-yes, strong-no, weak-yes, weak-no.

В ходе подготовки нового, доказательно-основанного, руководства оказалось, что нет ни одного качественного доказательства в пользу того, что терапия ГКС и ЦС увеличивает продолжительность жизни больных и улучшает прогноз, поскольку рандомизированных исследований в этом направлении (критерий высокого качества

доказательств) не проводилось. Руководство основано на использовании GRADE-технологии, даже в названии указано: «доказательно-основанное руководство». В связи с этим, после бурных дискуссий, рекомендацию противовоспалительной терапии ГКС и ЦС в сочетании с N-ацетилцистеином обозначили как слабонегативную — «weak-no».

Что означает слабая негативная рекомендация?

Слабая негативная рекомендация (weak-no) предусматривает, что большинство пациентов не нуждается во вмешательстве, однако многие больные нуждаются. Для этой части больных лучшее решение иногда может быть не рекомендованным доказательно-основанным руководством.

Факторы, определяющие такое решение, в основном связаны с ценностями и предпочтениями больных. Одни пациенты могут допускать возможные нежелательные последствия, даже если ожидаемый полезный эффект невелик, другие — нет.

Необходимо отметить, что нет качественных доказательств эффективности ГКС и ЦС, но вместе с тем нет и качественных доказательств неэффективности противовоспалительной терапии, поскольку результаты имеющихся наблюдательных исследований с использованием контрольных групп — это низкий уровень доказательств, а многоцентровых исследований нет.

Рекомендация противовоспалительной терапии ГКС и ЦС, которая содержится в первом соглашении ATS/ERS (2000 г.), не противоречит положениям нового руководства. Безусловно, доказательно-основанное руководство не может рекомендовать те или иные медикаментозные вмешательства, если отсутствуют качественные доказательства их эффективности, но вместе с тем не может и уверенно их запретить, если нет качественных доказательств неэффективности. В связи с этим новое руководство в таких случаях предусматривает индивидуальный подход в каждом конкретном случае [4].

В 2001 году **M. Selman et al.** [5] предложили новую парадигму патогенеза ИЛФ, отрицающую ведущее значение воспаления в развитии заболевания, которая была основана на следующих фактах.

1. В гистопатологических образцах, полученных при хирургической биопсии легкого у больных ИЛФ, как правило, отсутствовали очевидные признаки воспаления.

2. Результаты ряда экспериментальных исследований показали возможность индуцирования легочного фиброза в ответ на воздействие повреждающих агентов, таких как кварцевая пыль, в условиях блокирования воспалительного ответа.

3. Традиционные признаки воспаления при компьютерной томографии легких, включая симптом «матового стекла», отсутствуют у больных ИЛФ.

4. Лечение больных ИЛФ противовоспалительными средствами, такими как ГКС, не оказывает существенного влияния на исходы болезни в отличие от других форм идиопатических интерстициальных пневмоний.

В основе новой концепции лежит предположение о повреждении альвеолярных эпителиальных клеток и несовершенство репаративного ответа. Рассматривается потенциальный токсический эффект на эпителиальные

клетки вирусной инфекции, сигаретного дыма, воздействие пыли металлов и дерева, влияние гастро-эзофагального рефлюкса.

Вследствие воздействия неустановленного фактора повреждается нормальный структурный слой, который разделяет полость альвеолы от просвета капилляра. Он состоит из эпителиальных клеток, базальной мембраны и эндотелиальных клеток капилляра (рис. 1 и 2 [6]). Далее включаются репаративные процессы с высвобождением различных профибротических медиаторов (β -трансформирующего фактора роста (TGF- β) и других факторов роста) и проникновением факторов крови, включая медиаторов коагуляции, в просвет альвеол (рис. 3). Процесс приобретает организующий характер, инициируется рубцевание (рис. 4), и на каком-то этапе процесс фиброзирования выходит из-под контроля (рис. 5). Причины повреждения, в равной мере, как и причины прогрессирующего фиброзирования, до настоящего времени не установлены.

Несмотря на то, что медиаторы воспаления имеют значение в патогенезе ИЛФ, концепция ведущей роли в развитии заболевания прогрессирующего фиброзирования вследствие повреждения альвеолярного эпителия в настоящее время является наиболее обоснованной. В связи с этим приоритетным направлением исследований в решении проблемы терапии больных ИЛФ является разработка новых лекарственных препаратов, обладающих антифибротическими свойствами.

В июле 2015 года опубликован раздел «Лечение» руководства в новой редакции — **An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of**

Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline [7].

В новом документе для лечения больных ИЛФ рекомендуются два препарата — антифибротический препарат пирфенидон и ингибитор тирозин-киназы нинтеданиб.

Пирфенидон зарегистрирован в Украине под названием Эсбриет (компания Roshe).

Препарат обладает антифибротическими и противовоспалительными свойствами, подавляет размножение фибробластов, продукцию фиброз-ассоциированных белков, таких как трансформирующий фактор роста бета (ТФР- β), который принимает участие в процессах роста клеток, и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), играющий важную роль в индукции воспаления; уменьшает биосинтез и накопление внеклеточного матрикса в ответ на влияние факторов роста.

В международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы ASCEND в группе пациентов с ИЛФ, которые принимали пирфенидон, наблюдалось уменьшение темпов прогрессирования заболевания, улучшение показателей функции легких, толерантности к физической нагрузке, частоты выживания без прогрессирования болезни. В группе больных, которые лечились пирфенидоном, было на 47,9 % меньше пациентов с абсолютным снижением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и на 132,5 % больше пациентов с отсутствием снижения ФЖЕЛ ($p < 0,001$). Согласно данным анализа, который включал результаты обследования 1247 пациентов, пирфенидон снижал риск смерти от какой-либо причины на 1-м году на 48 % в сравнении с плацебо ($p =$

Ключевые звенья патогенеза ИЛФ [6]

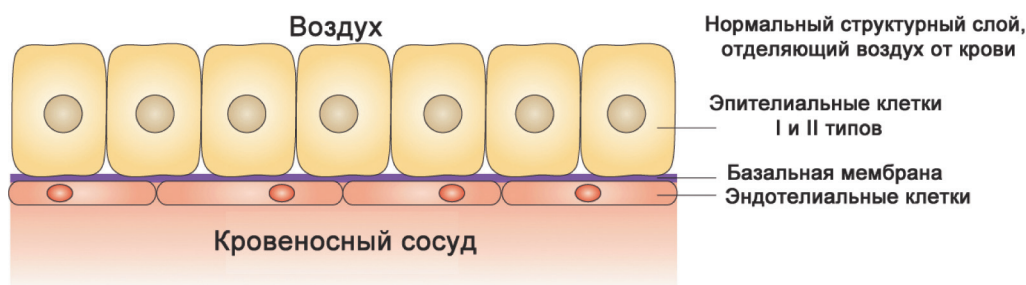


Рис. 1. Нормальные альвеоло-капиллярные структуры.

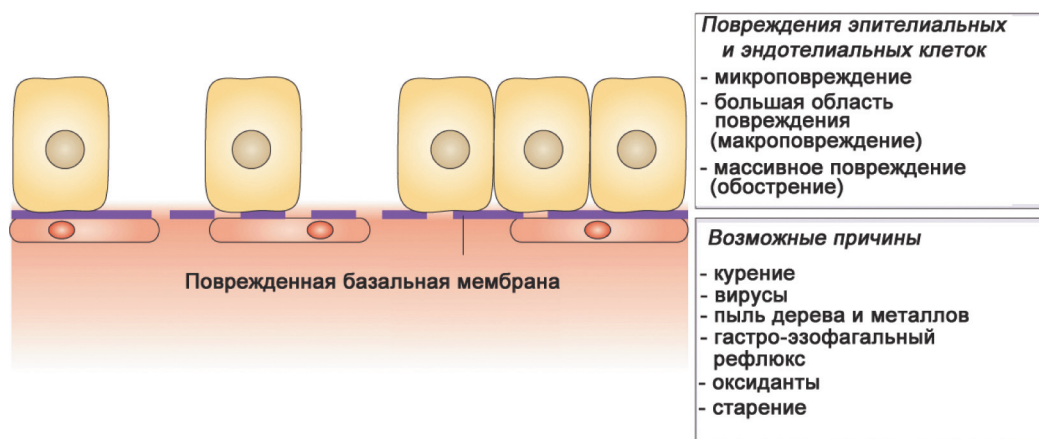


Рис. 2. Повреждение эпителиальных и эндотелиальных клеток, инициация репаративных процессов.

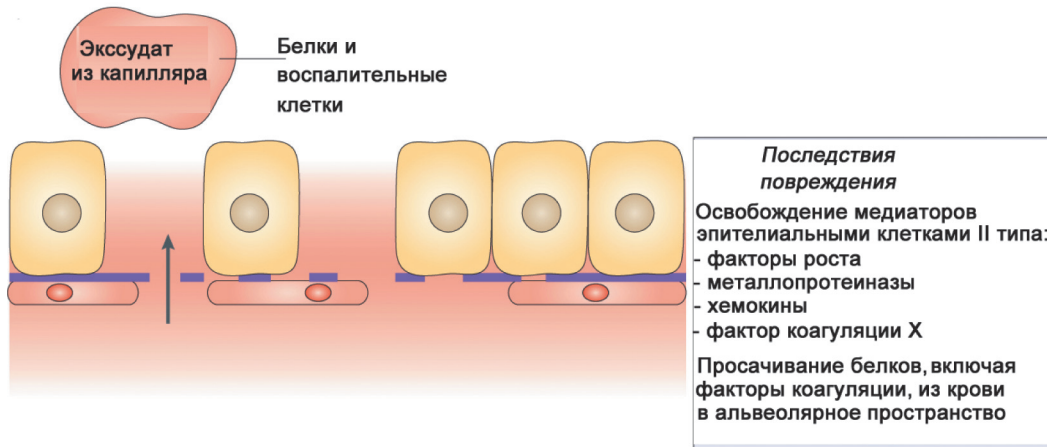


Рис. 3. Последствия повреждения, включая высвобождение эпителиально-клеточных медиаторов и проникновение факторов крови в альвеолярное пространство.

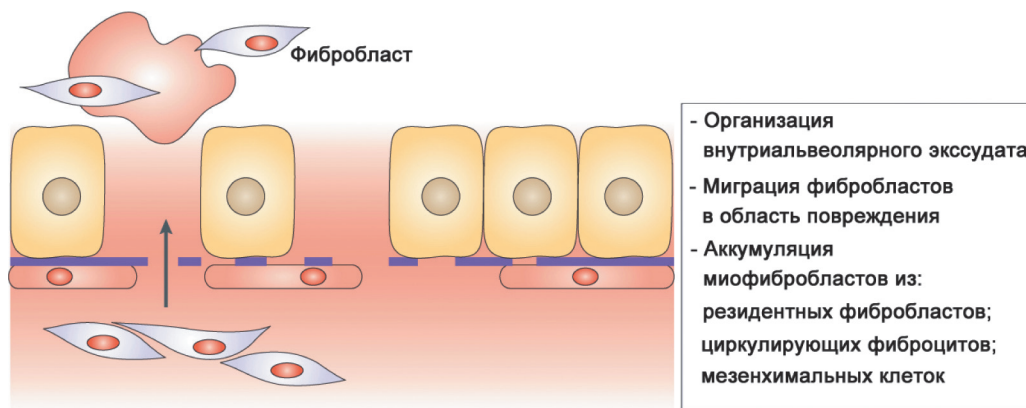


Рис. 4. Процесс повреждения становится организующим, инициирует рубцевание.

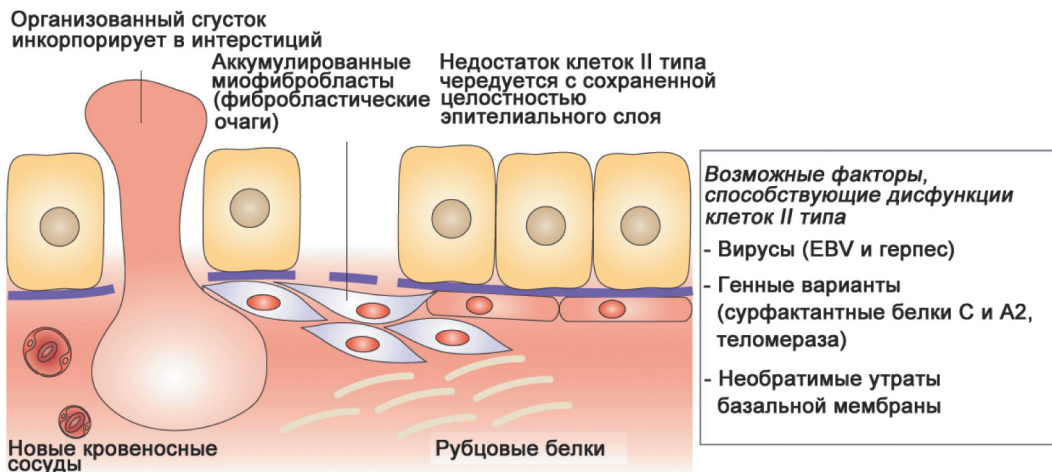


Рис. 5. Участки повреждения замещаются рубцовой тканью, альвеоло-капиллярный слой не восстанавливается, и фиброзирующий процесс продолжается.

0,01) и риск смерти от ИЛФ — на 68 % в сравнении с плацебо ($p = 0,006$) [8, 9].

Пирфенидон наиболее эффективен в предупреждении прогрессирования идиопатического легочного фиброза в начальной стадии заболевания, когда степень респираторной недостаточности соответствует 2–3 уровню по шкале MRC при DLCO > 30 %.

Препарат противопоказан при гиперчувствительности к действующему или какому-либо вспомогательному веществу, при наличии в анамнезе ангионевротического отека при использовании пирфенидона, тяжелой печеночной или почечной недостаточности.

Пирфенидон предназначен для применения per os. После начала лечения дозу препарата необходимо сле-

дующим образом титровать на протяжении 14 дней до достижения рекомендованной дозы, которая составляет 9 капсул в сутки:

- 1–7 день: по 1 капсуле 3 раза в сутки (801 мг/сут);
- 8–14 день: по 2 капсулы 3 раза в сутки (1602 мг/сут);
- начиная с 15 дня и далее: по 3 капсулы 3 раза в сутки (2403 мг/сут).

Рекомендованная суточная доза пирфенидона для больных идиопатическим легочным фиброзом составляет 3 капсулы по 267 мг 3 раза в сутки во время приема пищи (общая суточная доза — 2403 мг/сут).

Безопасность пирфенидона изучалась в клинических исследованиях, которые включали 1650 здоровых добровольцев и пациентов.

Наиболее частыми побочными эффектами во время проведения клинического исследования при использовании пирфенидона в дозе 2403 мг/сут были тошнота, высыпания на коже, диарея, утомляемость, диспепсия, анорексия, головная боль, повышенная светочувствительность. В более редких случаях наблюдались ангионевротический отек, инфекция верхних дыхательных путей, продуктивный кашель, повышение уровня АЛТ и АСТ, миалгия, артралгия, очень редко — агранулоцитоз.

Механизм действия ингибитора тирозин-киназы *нинтеданиба* состоит в блокировании рецепторов факторов роста эндотелия сосудов 1–3, рецепторов тромбоцитарного фактора роста α и β и рецепторов фактора роста фибробластов 1–3, через которые реализуется активность киназы. Нинтеданиб конкурентно взаимодействует с АТФ-связанным участком этих рецепторов и блокирует внутриклеточную передачу сигналов, которая крайне необходима для пролиферации, миграции и трансформации фибробластов, что представляет основные патогенетические механизмы идиопатического легочного фиброза.

Рекомендованная доза — 150 мг 2 раза в сутки, максимальная суточная доза — 300 мг.

Наиболее частыми побочными эффектами нинтеданиба являются диарея, тошнота и рвота, боль в области живота, снижение аппетита, уменьшение массы тела и повышение уровня ферментов печени.

В новой редакции раздела «Лечение» Положения ATS/ERS/JRS/ALAT наряду с иматинибом, амбризентаном, варфарином отрицательную рекомендацию получила и комбинация преднизон + азатиоприн + N-ацетилцистеин.

Предпосылкой для принятия такого решения явились предварительные результаты рандомизированного клинического исследования, которые были расценены как сигнал к увеличению показателя смертности и частоты госпитализаций в группе больных, получавших преднизон, азатиоприн и N-ацетилцистеин, в сравнении с группой плацебо [7]. В связи с этим исследование было досрочно остановлено.

Учитывая то, что больные ИЛФ относятся к категории лиц пожилого и старческого возраста и, как правило, имеют такие сопутствующие заболевания, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, применение ГКС-терапии несомненно может вызывать обострение этой патоло-

гии, что сопряжено с увеличением количества госпитализаций, а в отдельных случаях представляет фатальный риск.

На вопрос, как поступать с пациентами, которые принимают эту комбинацию препаратов и при этом субъективно оценивают ее эффективность и переносимость положительно, авторы документа отвечают следующим образом.

В таких случаях врачу необходимо провести с пациентом обсуждение потенциальных рисков приема ГКС и ЦС и принимать решение в каждом отдельном случае индивидуально в зависимости от ценностей и предпочтений больного.

Следует согласиться с тем, что ни ГКС, ни ЦС не способны остановить прогрессирование ИЛФ и существенно увеличить продолжительность жизни больных. Однако у многих пациентов ГКС-терапия в сочетании с ЦС вызывает уменьшение одышки и кашля и таким образом способствует повышению качества жизни. Необходимо отметить, что у части больных не только одышка, но и сухой надсадный мучительный кашель на протяжении дня и ночи превращает их жизнь в невыносимое существование. ГКС и ЦС возвращают им сон и надежду на улучшение.

В поздних стадиях ИЛФ, вследствие редукции сосудистого русла и расстройств вентиляционно-перфузионных отношений, у большинства больных развивается гиперкапния, компенсаторный эритроцитоз, что обуславливает расстройства реологических свойств крови, в результате чего еще в большей мере нарушается газообмен в легких, повышается легочно-артериальное сопротивление. На этой стадии болезни рекомендуется применение инфузионных препаратов на основе раствора сорбитола (по 200 мл внутривенно капельно), обладающих гемодилюционным свойством. За счет более высокой осмолярности эти препараты обуславливают активную дегидратацию тканей, что имеет важное значение при наличии отека стенок альвеол. В результате уменьшается гематокрит, улучшается микроциркуляция в легких.

У больных с высоким эритроцитозом (гемоглобин — 170–180 г/л и более) введение инфузионных растворов рекомендуется сочетать с дозированным отбором крови (по 300 мл 2–3 раза через 1–2 дня в зависимости от величины гематокрита).

Важнейшим методом терапии больных ИЛФ на стадии сформированного “сотового” легкого является долговременная **оксигенотерапия**.

Прежде чем перейти к изложению показаний к применению и режимов оксигенотерапии, необходимо отметить и потенциальные опасности этого метода лечения.

С развитием и внедрением новых технологий оксигенации результаты лечения гипоксических состояний несомненно улучшились, но вместе с тем появилась проблема гипероксии, о которой раньше медицина не знала [10].

При оксигенотерапии гипоксических состояний сначала наблюдаются физиологические эффекты и клинические проявления, связанные с устранением гипоксии.

Дальнейшая гипероксигенация приводит к физиологическим эффектам, связанным с задержкой углекислоты в тканях и токсическим действием кислорода.

Чтобы избежать развития гипероксигенации, при проведении оксигенотерапии необходимо строгое выполнение ряда требований.

1. Показаниями для оксигенотерапии являются:

– $\text{PaO}_2 \leq 55$ мм рт. ст. или $\text{SaO}_2 \leq 88$ % в покое.

Показания для оксигенотерапии больных с хроническим легочным сердцем или с гиперкапнией — $\text{PaO}_2 \leq 59$ мм рт. ст. или $\text{SaO}_2 \leq 89$ % в покое.

Если уровень гипоксемии не достигает указанных значений, оксигенотерапию не следует назначать «на всякий случай». Необходимо помнить, что O_2 и CO_2 в крови являются мощными регуляторами режима легочной вентиляции. Ингаляция кислорода неизбежно вмешивается в устоявшийся стереотип автономной регуляции дыхания и приводит к гиповентиляции с задержкой углекислоты в организме.

2. По этой же причине оксигенотерапия должна быть длительной (не менее 15 часов в сутки), применение коротких сеансов недопустимо.

3. Задачей оксигенотерапии является коррекция газового состава крови и достижение значений $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст. и $\text{SaO}_2 > 90$ %. Оптимальным считается поддержание PaO_2 в пределах 60–65 мм рт. ст. и SaO_2 в пределах 90–95 %.

4. Эффективность оксигенации должна контролироваться по изменению показателей пульсоксиметрии или газового анализа крови, и уже в соответствии с этими данными должна устанавливаться концентрация O_2 и другие параметры оксигенотерапии. В любом случае концентрация кислорода во вдыхаемой смеси не должна превышать 40 %, что соответствует величине потока кислорода 5 л/мин при вдыхании через носовые каню-

ли. У большинства пациентов для эффективной оксигенотерапии достаточно потока 1–3 л/мин.

40 % концентрация O_2 является безопасной у больных с нормальным содержанием CO_2 в крови и гипокapнией, которая часто наблюдается в ранней стадии ИЛФ. По мере прогрессирования болезни концентрация углекислого газа в крови возрастает. У больных с гиперкапнией оксигенотерапию следует начинать с минимальной величины потока – 1 л/мин под строгим мониторингом газового состава крови.

5. Ингаляционная оксигенотерапия требует обязательного увлажнения вдыхаемых смесей.

Современные лечебные учреждения имеют централизованную разводку кислорода, которая может применяться для длительной оксигенотерапии при наличии приспособления для увлажнения смеси и дозиметра величины потока.

Длительная оксигенотерапия в домашних условиях требует автономные и портативные источники кислорода и является весьма дорогостоящим методом, вместе с тем в значительной части случаев – это единственный способ продлить жизнь больного.

В заключение следует отметить, что в настоящее время наблюдается значительный рост интереса к проблеме ИЛФ со стороны крупных фармацевтических компаний. В последние годы синтезирован ряд принципиально новых антифибротических препаратов, увеличивается число многоцентровых рандомизированных исследований по их испытанию, в которых принимают участие и украинские научные центры. Все это создает основу для ожидания положительных результатов в решении проблемы повышения эффективности лечения больных ИЛФ — одной из наиболее трудных проблем современной пульмонологии.

ЛИТЕРАТУРА

- American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement [Text] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161. — P. 646–664.
- Demedts, M. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis [Text] / M. Demedts, et al. // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 2229–2242.
- An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management [Text] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 183. — P. 788–824.
- Гаврисюк, В. К. Эволюция принципов диагностики и терапии идиопатического легочного фиброза в положениях международных руководств [Текст] / Очерки клинической пульмонологии. Под ред. В. К. Гаврисюка. — Киев, 2016. — С. 11–20.
- Selman, M. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy [Text] / M. Selman, T. E. King, A. Pardo // Ann. Intern. Med. — 2001. — Vol. 134. — P. 136–151.
- du Bois, R. M. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis [Text] / R. M. du Bois // Drug Discovery. — 2010. — Vol. 9. — P. 129–140.
- An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline [Text] / Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2015. — Vol. 192. — P. e3–e19.
- Azuma, A. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [Text] / A. Azuma, et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 171. — P. 1040–1047.
- King, T. E. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Text] / T. E. King, et al. // N. Engl. J. Med. — 2014. — Vol. 370. — P. 22.
- Зильбер, А. П. Этюды респираторной медицины [Текст] / А. П. Зильбер. — Москва: МЕДпрессинформ, 2007. — 292 с.

REFERENCES

- American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000;161:646–664.
- Demedts M, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. N. Engl. J. Med. 2005;353:2229–2242.
- An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011;183:788–824.
- Gavrysiuk VK. Oчерки klinicheskoy pulmonologii. Evolyutsiya printsipov diagnostiki i terapii idiopaticeskogo legochnogo fibroza v polozheniyakh mezhdunarodnykh rukovodstv (Essays of clinical pulmonology. The evolution of diagnostic and therapeutic principles of idiopathic pulmonary fibrosis in the provisions of international guidelines). Kiev. 2016;11–20.
- Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. Ann. Intern. Med. 2001;134:136–151.
- du Bois RM. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Drug Discovery. 2010;9:129–140.
- 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.
- Azuma A, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005;171:1040–1047.
- King TE, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N. Engl. J. Med. 2014;370:22.
- Zilber AP. *Etyudy respiratornoy meditsiny* (Studies of respiratory medicine). Moscow: MEDpressinform. 2007;292 p.