

Перспективы использования пирфенидона при идиопатическом легочном фиброзе и прогрессирующих легочных фиброзах

Н.В. Трушенко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>, trushenko.natalia@yandex.ru

Ю.А. Левина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>, yu1999levina@gmail.com

Б.Б. Лавгинова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>, bapus15@yandex.ru

О.А. Суворова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>, olga.a.suvorova@mail.ru

С.Н. Авдеев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научно-исследовательский институт пульмонологии; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и прогрессирующие легочные фиброзы (ПЛФ) характеризуются неуклонным прогрессированием, крайне неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью. Антифибротические препараты, такие как пирфенидон и нинтеданиб, замедляют снижение легочной функции, улучшают выживаемость пациентов и являются основой в лечении ИЛФ. В последние годы активно изучается применение антифибротических препаратов при ПЛФ. Пирфенидон, обладающий антифибротическим, противовоспалительным и антиоксидантным действием, ингибирует ключевые пути фиброгенеза, включая ТФР- β . В данном обзоре представлены современные данные о применении пирфенидона при ИЛФ и ПЛФ, в т. ч. при гиперчувствительном пневмоните, силикозе, интерстициальных заболеваниях легких, ассоциированных с болезнями соединительной ткани. В работе рассмотрены механизмы действия пирфенидона, его доказательная база (включая результаты ключевых клинических исследований CAPACITY, ASCEND и RELIEF), а также данные реальной клинической практики, подтверждающие, что пирфенидон замедляет прогрессирование заболевания и снижение легочных функциональных показателей как при ИЛФ, так и ПЛФ. В сравнительной оценке пирфенидона и нинтеданиба оба препарата демонстрируют сопоставимую эффективность, однако пирфенидон имеет более предсказуемый профиль безопасности с дозозависимыми желудочно-кишечными нарушениями и фотосенсибилизацией в качестве основных нежелательных явлений. Серьезные побочные эффекты наблюдаются редко, что позволяет рассматривать пирфенидон как относительно безопасный вариант терапии. Особое внимание уделено новым стратегиям терапии, таким как комбинированное применение с нинтеданибом, использование низких доз и ингаляционных форм препарата. Приводятся рекомендации по оптимизации лечения с учетом профиля безопасности пирфенидона и индивидуальных особенностей пациентов. Обсуждаются перспективы дальнейшего использования пирфенидона при различных вариантах ПЛФ.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, легочный фиброз, антифибротическая терапия, сравнительная эффективность, безопасность терапии

Для цитирования: Трушенко НВ, Левина ЮА, Лавгинова ББ, Суворова ОА, Авдеев СН. Перспективы использования пирфенидона при идиопатическом легочном фиброзе и прогрессирующих легочных фиброзах. *Медицинский совет.* 2025;19(9):107–117. <https://doi.org/10.21518/ms2025-201>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects of pirfenidone use in idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis

Natalia V. Trushenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>, trushenko.natalia@yandex.ru

Yulia A. Levina¹, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>, yu1999levina@gmail.com

Baina B. Lavginova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>, bapus15@yandex.ru

Olga A. Suvorova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>, olga.a.suvorova@mail.ru

Sergey N. Avdeev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Both idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and progressive pulmonary fibrosis (PPF) are characterized by steady progression, dismal prognosis and high mortality. Antifibrotic therapies such as pirfenidone and nintedanib slow the decline in lung function and improve patient survival, serving as the cornerstone of treatment for IPF. The use of antifibrotics in PPF has been actively explored in recent years. Pirfenidone, with its antifibrotic, anti-inflammatory, and antioxidant properties, inhibits key

pathways of fibrogenesis, including TGF- β -mediated mechanisms. This review presents current data on the use of pirfenidone in IPF and PPF, including hypersensitivity pneumonitis, silicosis, and interstitial lung disease associated with connective tissue diseases. The paper reviews the mechanisms of action of pirfenidone, its evidence base (including the results of the pivotal CAPACITY, ASCEND and RELIEF clinical trials) as well as data from real-world clinical practice confirming that pirfenidone slows disease progression and decline in pulmonary function parameters in both IPF and PPF. In a comparative evaluation of pirfenidone and nintedanib, both drugs demonstrate comparable efficacy, but pirfenidone has a more predictable safety profile, with dose-related gastrointestinal disturbances and photosensitization as the most common adverse events. Serious side effects are rarely observed, making pirfenidone a relatively safe treatment option. New therapeutic strategies such as combination with nintedanib, low dose and inhaled forms of the drug are emphasized. Special attention is given to treatment optimization, considering pirfenidone's safety profile and individual patient characteristics. The prospects for further applications of pirfenidone across different PPF subtypes are discussed.

Keywords: interstitial lung diseases, pulmonary fibrosis, antifibrotic therapy, comparative effectiveness, safety of therapy

For citation: Trushenko NV, Levina YuA, Lavginova BB, Suvorova OA, Avdeev SN. Prospects of pirfenidone use in idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(9):107–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-201>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее изученным фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая характеризуется гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [1–3]. ИЛФ является наиболее распространенной формой идиопатических интерстициальных пневмоний [4], на его долю приходится от 17 до 37% всех случаев ИЗЛ [5]. Заболевание, как правило, имеет неуклонно прогрессирующее течение, приводя к развитию дыхательной недостаточности и смерти больного [6, 7]. Медиана продолжительности жизни пациентов с ИЛФ колеблется от 3 до 5 лет [8], а среди причин смерти на первом месте стоит дыхательная недостаточность [9].

Прогрессирующие легочные фиброзы (ПЛФ) являются отдельной группой ИЗЛ, характеризующихся признаками легочного фиброза, ухудшением симптомов, снижением функции легких, рентгенологическим прогрессированием, плохим ответом на лечение, низким качеством жизни и высокой летальностью [10]. Доля пациентов с ИЗЛ, у которых развивается ПЛФ, по оценкам исследований, составляет 13–40% [2, 11]. В эту группу входят такие заболевания, как ИЗЛ на фоне заболеваний соединительной ткани (ИЗЛ-СЗСТ) [12]; ИЗЛ, вызванные воздействием окружающей среды (гиперчувствительный пневмонит (ГП), силикоз) [13]; фиброз легких после перенесенной новой коронавирусной инфекции [14, 15] и др. Хотя этиология этих заболеваний различна, ПЛФ объединяют общие патогенетические механизмы, клинические и рентгенологические проявления, а также течение, прогноз и тактика терапии, схожие с ИЛФ [16, 17].

Методы терапии легочного фиброза весьма ограничены, однако в последнее десятилетие подходы к медикаментозной терапии заболевания претерпели значительные изменения и обусловлены внедрением антифибротической терапии – нинтеданиб и пирфенидон.

Впервые данные подходы показали свою эффективность у пациентов с ИЛФ. По данным рандомизированных клинических исследований, оба препарата замедляют прогрессирование ИЛФ и в настоящее время рассматриваются как стандартная терапия данного заболевания [18–20].

В то же время не менее актуальным для клинической практики является использование антифибротической терапии и у пациентов с ПЛФ. Нинтеданиб подтвердил свою эффективность и рекомендован к использованию у пациентов с ПЛФ [21, 22], что нашло свое подтверждение в консенсусе экспертов ATS/ERS/JRS/ALAT по ПЛФ [18]. Кроме того, в последние годы накапливаются научные данные о перспективах использования пирфенидона у пациентов с ПЛФ [23–25].

Целью данной публикации является анализ текущей информации об эффективности и безопасности пирфенидона у пациентов с ПЛФ, а также обобщение данных по результатам исследования данного препарата в реальной клинической практике и дальнейшим перспективам его использования при ИЛФ.

ПИРФЕНИДОН ПРИ ИЛФ

Пирфенидон – препарат с плейотропными эффектами, обладающий антифибротическими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, зарегистрированный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения ИЛФ в октябре 2014 г.

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано влияние пирфенидона на ключевые профибротические и провоспалительные цитокиновые каскады, доказано его ингибирующее действие на сигнальный путь трансформирующего фактора роста бета (ТФР- β), играющего центральную роль в патогенезе легочного фиброза [26–29]. Препарат ингибирует ТФР- β -зависимую дифференцировку миофибробластов и подавляет пролиферацию фибробластов вместе с их фиброгенной активностью [30–32]. Кроме того, он снижает экспрессию ICAM-1 (intracellular adhesion molecule) на фибробластах [33].

Ключевое значение для подтверждения эффективности и внедрения в клиническую практику пирфенидона имели рандомизированные клинические исследования (РКИ) III фазы – CAPACITY (Clinical Studies Assessing Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: Research of Efficacy and Safety Outcomes) и ASCEND (A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis) [19, 20].

Программа CAPACITY включала в себя два конкурирующих многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, целью которых была оценка клинической эффективности пирфенидона и определение оптимальной дозировки препарата при лечении ИЛФ. В исследовании CAPACITY пирфенидон достоверно замедлил снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) к 72-й нед. наблюдения. Хотя исследования CAPACITY не обладали достаточной силой для оценки выживаемости, было показано, что пирфенидон в дозе 2403 мг/сут влиял на основные предикторы летального исхода и продолжительность жизни пациентов: увеличивал время до падения ФЖЕЛ более чем на 10% и диффузионной способности легких (DLco) более чем на 15%, а также время до наступления смерти ($p = 0,023$) [20].

В РКИ III фазы ASCEND, включившем 555 пациентов с ИЛФ, среднее снижение ФЖЕЛ от исходного уровня составило 235 мл в группе пирфенидона и 428 мл в группе плацебо (абсолютная разница 193 мл, относительная – 45,1%). К 52-й нед. лечения доля пациентов, у которых произошло падение ФЖЕЛ более чем на 10%, и умерших больных составила 16,5% в группе пирфенидона и 31,8% в группе плацебо ($p < 0,001$). На фоне лечения пирфенидоном произошло замедление скорости снижения толерантности к физической нагрузке: по пройденной дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (6-МТ) различия с группой плацебо составили 27,5% ($p = 0,04$) [19].

В суммарной популяции больных в исследованиях ASCEND и CAPACITY ($n = 1247$) пирфенидон в сравнении с плацебо достоверно снижал риск летального исхода в течение 1 года на 48% ($p = 0,01$), риск смерти от ИЛФ на 68% ($p = 0,006$) [3, 34]. Спустя год лечения доля больных со снижением ФЖЕЛ на 10% и более снизилась на 43,8%, а доля больных без снижения ФЖЕЛ составила 59,3% [35, 36].

Не менее важны дальнейшие опубликованные результаты исследований из реальной клинической практики, которые подтвердили эффективность и безопасность пирфенидона при более продолжительном наблюдении и у более гетерогенной группы пациентов с ИЛФ.

В работе Y. Yan et al. проводилось сравнение динамики функциональных показателей между 47 пациентами, получавшими пирфенидон не менее 12 мес., и 47 пациентами, получавшими плацебо. Спустя 1 год терапии в группе пирфенидона ФЖЕЛ увеличилась на $2,3 \pm 7\%$, а DLco снизилась на $1,3 \pm 12,2\%$ по сравнению с исходными показателями, в то время как в группе плацебо ФЖЕЛ и DLco снижались на $3,3 \pm 6,2\%$ ($p = 0,03$) и $5,3 \pm 9,8\%$ ($p = 0,3$) соответственно [37].

В исследовании K. Ogawa et al. было отобрано 46 пациентов с ИЛФ, получающих пирфенидон. Пациенты были разделены на две группы в соответствии с длительностью приема препарата: 30 из них получали препарат более года со средней продолжительностью 898 дней, а 16 – менее года по разным причинам со средней продолжительностью приема пирфенидона 159 дней. Изменение ФЖЕЛ спустя 12 мес. терапии пирфенидоном составило в среднем 120 мл по сравнению с 300 мл в группе плацебо ($p = 0,025$). Между группой 1 (длинная терапия) и группой 2 (короткая терапия) получены существенные различия по выживаемости – 1612 дней и 285 дней соответственно ($p < 0,001$), а также по числу дней без обострений ИЛФ (947 vs 145 дней, $p = 0,001$) [38].

В ходе недавно опубликованного проспективного многоцентрового исследования в Тайване проанализировали данные небольшой выборки из 50 пациентов с ИЛФ, получавших пирфенидон. На фоне терапии пирфенидоном средние показатели ФЖЕЛ снизились на 0,088 л на 24-й нед. и на 0,127 л на 52-й нед. Средний показатель дистанции, пройденной в 6-МТ, исходно составил 325,5 м, увеличился на 8,1 м на 24-й нед., а затем снизился на 23,0 м на 52-й нед. Эти изменения по сравнению с исходным уровнем не достигли статистически значимой разницы, что свидетельствует о стабилизации функциональных изменений и толерантности к физической нагрузке. Важно отметить дополнительное влияние пирфенидона на кашлевой синдром в рамках данного исследования [39].

В недавно опубликованном исследовании O. Ausic et al. ($n = 109$) был проведен сравнительный анализ эффективности пирфенидона и нинтеданиба у пациентов с ИЛФ. Результаты продемонстрировали сопоставимую эффективность обоих препаратов для контроля прогрессирования заболевания. При оценке функциональных показателей, а также результатов 6-МТ не было выявлено статистически значимых различий между группами ни по исходным значениям, ни по динамическим показателям. При оценке прогрессирования через год ухудшение рентгенологической картины наблюдалось у 11 (13,4%) пациентов в группе пирфенидона и у 5 (18,5%) пациентов в группе нинтеданиба, при этом не было выявлено статистически значимой разницы между двумя группами ($p = 0,538$) [40].

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПИРФЕНИДОНА

Среди перспективных направлений по применению антифибротической терапии при ИЛФ и ПЛФ следует отметить и появившиеся сообщения о достижении большего клинического эффекта при использовании комбинации нинтеданиба и пирфенидона. Гипотеза заключается в том, что двойная терапия может обеспечить синергетический эффект, воздействуя на разные пути патогенеза легочного фиброза, и обладать большим эффектом по сравнению с монотерапией только одним антифибротическим препаратом. Возможность совместного применения

двух препаратов также подкрепляется данными об отсутствии их фармакокинетического взаимодействия [41–43].

Первые данные были получены в исследовании INJOURNEY, где оценивалась безопасность и переносимость лечения нинтеданибом и пирфенидоном. В исследовании было включено 105 пациентов, рандомизированных для получения только нинтеданиба 150 мг дважды в день ($n = 52$) или нинтеданиба с добавлением пирфенидона, титрованного до 801 мг три раза в день ($n = 53$). Эксплоративная оценка эффективности продемонстрировала среднее снижение ФЖЕЛ к 12-й нед. на 213,3 мл у пациентов, получавших комбинированную терапию, и 240,9 мл у пациентов, принимавших только нинтеданиб. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта были зарегистрированы у 69,8% пациентов, получавших лечение нинтеданибом с добавлением пирфенидона, и у 52,9% пациентов, получавших только нинтеданиб. Полученные результаты свидетельствуют о меньшем снижении функции легких, в большем риске нежелательных явлений при совместном использовании нинтеданиба и пирфенидона [41].

В другом исследовании K. Flaherty et al. изучалось добавление нинтеданиба к стандартной схеме лечения пирфенидоном. В общей сложности было включено 89 пациентов из 36 центров. Из 89 пациентов 13 (15%) прекратили лечение из-за нежелательных явлений, вызванных лечением. У 10 пациентов (11%) нежелательные реакции были связаны исключительно с нинтеданибом, у одного пациента (1%) были связаны с обоими видами лечения. Эксплораторный анализ продемонстрировал следующую динамику ФЖЕЛ и DLco: на $0,8 \pm 0,6\%$ и $1,4 \pm 0,8\%$ соответственно от исходных значений до точки назначения комбинированной терапии и на $0,4 \pm 0,5\%$ и $1,9 \pm 0,8\%$ соответственно от точки назначения терапии до 24-й нед. наблюдения. Качество жизни, измеренное с помощью опросника King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD), не ухудшилось у пациентов, завершивших 24 нед. лечения [44].

При проведении post-hoc-анализа подгрупп исследований CAPACITY и ASCEND S. Ikeda et al. включили только 7 пациентов, из них 4 в группе переключения на нинтеданиб и 3 в группе комбинации (нинтеданиб плюс пирфенидон). Такое малое количество пациентов стало существенным ограничением исследования. Учитывая медленную регистрацию случаев и опасения по поводу безопасности в комбинированной группе, исследование было досрочно прекращено. Частота относительного снижения FVC на $\geq 5\%$ в течение первых 6 мес. составила 50,0% в группе переключения и 66,7% в комбинированной группе. За период наблюдения не было ни одного случая смерти [45].

Комбинация же пирфенидона и ацетилцистеина не является целесообразной. Это было показано в двойном слепом РКИ PANORAMA, в котором оценивалась безопасность и эффективность сочетания пирфенидона и N-ацетилцистеина у 123 пациентов с ИЛФ. По серьезным и жизнеугрожающим нежелательным явлениям различий не было, однако среди получавших эту комбинацию фотосенсибилизация возникла у 13%, а при монотерапии

пирфенидоном – у 2%. Анализ динамики ФЖЕЛ показал возможность негативного влияния на течение ИЛФ комбинированной терапии (снижение ФЖЕЛ при комбинированной терапии на 125,6 мл за 6 мес., а при монотерапии пирфенидоном на 34,3 мл) [46].

Одним из направлений изучения использования пирфенидона при ИЛФ является оценка эффективности более низких доз препарата. Снижение дозы пирфенидона было в основном обусловлено наличием сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта. Эффективность низких доз пирфенидона изучалась в ходе ретроспективного исследования, проведенного M. Song et al. ($n = 234$). В ходе исследования не выявлено значимых различий по частоте прогрессирования между группами с низкой (<1200 мг/день) и высокой дозой (>1200 мг/день) пирфенидона ($p = 0,976$). При этом в контрольной группе пациентов ФЖЕЛ снижался более значительно по сравнению с группами, получившими как высокие, так и низкие дозы пирфенидона (изменения ФЖЕЛ $-200,7 \pm 28,2$ мл vs. $94,7 \pm 35,3$ мл vs. $-88,4 \pm 31,4$ мл в контрольной группе, в группе с высокими дозами и группе с низкими дозами соответственно, $p = 0,021$) [47].

В ходе другого ретроспективного исследования J. Kim et al. ($n = 156$) определили основные предикторы снижения дозы пирфенидона у больных с ИЛФ. При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа были выявлены следующие факторы риска, связанные со снижением дозировки пирфенидона: возраст (ОШ 1,054, $p = 0,020$), мужской пол (ОШ 0,205, $p = 0,045$), курение (ОШ 0,156, $p = 0,017$), низкий индекс массы тела (ОШ 0,901, $p = 0,035$) и наличие эмфиземы (ОШ 0,492, $p = 0,049$). При многофакторном логистическом регрессионном анализе более пожилой возраст (ОШ 1,066, $p = 0,016$) был значимо связан со снижением дозы пирфенидона. При оценке эффективности приема низких доз пирфенидона в отношении прогрессирования заболевания не было выявлено существенной разницы по снижению показателей ФЖЕЛ ($73,0 \pm 15,1\%$ vs. $69,3 \pm 14,6\%$, $p = 0,167$) и DLco ($54,3 \pm 19,0\%$ vs. $52,6 \pm 18,3\%$, $p = 0,618$) между группами пациентов со стандартной и низкой дозой пирфенидона [48].

Аэрозольное введение повышает эффективность и безопасность многих препаратов за счет увеличения доставки в легочную ткань и снижения системного воздействия. Исследование ATLAS посвящено изучению применения APO1 – ингаляционной формулы пирфенидона, оптимизированной для доставки в легкие. Препарат уже прошел исследование 1-й фазы на здоровых добровольцах с хорошей переносимостью и профилем безопасности [49]. В исследовании A. West et al. оценивались безопасность, переносимость и эффективность двух доз APO1 у пациентов с ИЛФ. Всего в исследование был включен 91 пациент, 46 из которых получали 50 мг ингаляционного пирфенидона один раз в день, а 45–100 мг два раза в день. Изменения ФЖЕЛ за 24 и 48 нед. для группы 50 мг составили $-2,5$ (95% ДИ $-5,3$ – $0,4$, -88 мл) на 24-й нед. и $-4,9$ (95% ДИ $-7,5$ – $2,3$, -188 мл) на 48-й нед.; для группы 100 мг $0,6$ (95% ДИ от $-2,2$ – $3,4$, 10 мл) на 24-й нед.

и -0,4 (95% ДИ от -3,2–2,3, -34 мл) на 48-й нед. Нежелательные реакции, признанные связанными с АР01, встречались реже и были дозозависимыми с меньшим системным воздействием ингаляционного препарата, чем при пероральном приеме пирфенидона [50].

Продолжается разработка различных стратегий таргетной доставки лекарств для препаратов антифибротической терапии (например, нанодоставка, доставка с помощью гидрогелей и биологических носителей), чтобы улучшить биодоступность, повысить эффективность и уменьшить частоту системных побочных эффектов [51].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПИРФЕНИДОНА У ПАЦИЕНТОВ С ПЛФ

У пациентов с ИЗЛ известной или неизвестной этиологии, исключая ИЛФ, у которых есть рентгенологические признаки легочного фиброза, ПЛФ определяется наличием как минимум двух из следующих трех критериев, имевших место в течение последнего года и не имеющих альтернативного объяснения: ухудшение респираторных симптомов, функциональные и/или рентгенологические признаки прогрессирования заболевания [10]. Прогрессирование заболевания чаще всего оценивается по динамике ФЖЕЛ. При этом исходные показатели ФЖЕЛ у пациентов с ПЛФ могут быть значительно ниже, чем у пациентов с ИЛФ, что может быть обусловлено более ранним началом антифибротической терапии у пациентов с ИЛФ [52].

Как и при ИЛФ, у большей части пациентов с ПЛФ отмечается неуклонно прогрессирующее течение заболевания, характеризующееся нарастанием симптомов, снижением легочной функции и качества жизни и высоким риском летального исхода [17].

По результатам национального регистра Нидерландов по легочному фиброзу, включившего 538 пациентов, из которых 396 составили пациенты с ИЛФ, а 142 – пациенты с ПЛФ, было выявлено более медленное снижение ФЖЕЛ при применении антифибротической терапии. Среди пациентов с ПЛФ 11,3% получали пирфенидон, а среди пациентов с ИЛФ – 40,7%. Стоит также отметить, что 3/4 пациентов с ПЛФ (62%) получали иммуносупрессивную терапию. У пациентов с ПЛФ среднее значение снижения ФЖЕЛ за год составило 412 мл (95% ДИ 308–517 мл) до начала антифибротической терапии и 18 мл (95% ДИ 9–124 мл) после начала приема антифибротиков ($p < 0,01$). В группе пациентов с ИЛФ среднее значение снижения ФЖЕЛ за год составило 158 мл (95% ДИ 78–239 мл) в течение года без терапии и 38 мл (95% ДИ 24–101 мл) после начала применения антифибротических препаратов ($p < 0,01$). Среднее снижение DLco в группе ПЛФ до начала лечения составило 8,71% долж. (95% ДИ 3,53–13,9% долж.) и снижение DLco на 0,94% долж. (95% ДИ 0,75%–3,63%) после начала терапии ($p < 0,001$). У пациентов с ИЛФ снижение DLco до старта терапии составляло 9,42% долж. (95% ДИ 7,44–11,40) и снижение DLco на 2,55% долж. (95% ДИ 0,98–4,12) на фоне терапии антифибротиками ($p < 0,001$). Несмотря на прием антифибротической терапии, у 23,9% пациентов с ПЛФ было

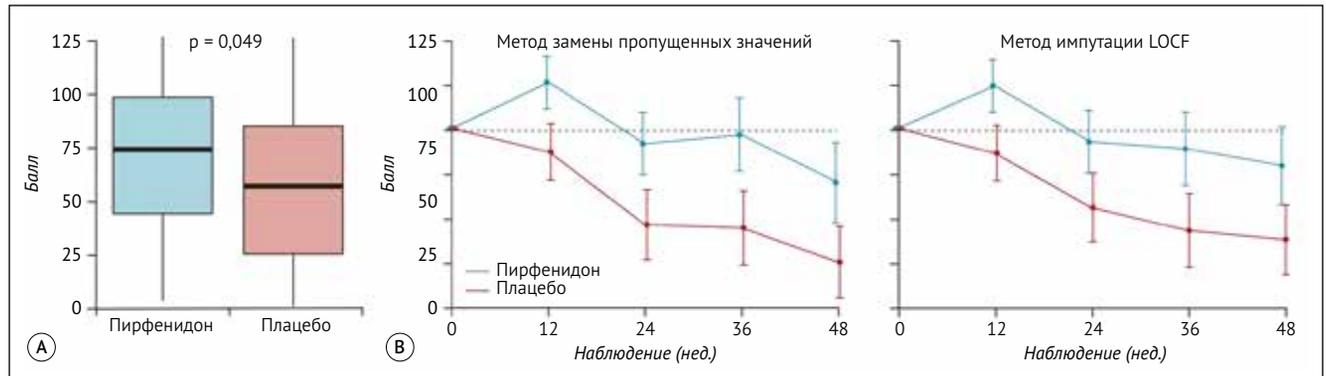
отмечено прогрессирование заболевания – у 21,1% пациентов было зафиксировано снижение ФЖЕЛ $\geq 5\%$, а у 7,0% пациентов снижение ФЖЕЛ на $\geq 10\%$. Частота прогрессирования среди пациентов с ИЛФ составила 27,4%: снижение ФЖЕЛ $\geq 5\%$ было у 22,5% пациентов, у 7,8% пациентов наблюдалось снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ [52].

В исследовании В. Özyürek et al. ($n = 87$) оценивалась эффективность применения антифибротических препаратов среди пациентов с ИЛФ и ПЛФ. В группу ИЛФ вошло 57 пациентов, 75% из которых получали антифибротическую терапию пирфенидоном, а 24% пациентов – нинтеданибом. Группа ПЛФ включала в себя 30 человек, из них 86% получали нинтеданиб, а 13% – пирфенидон. По результатам 12-месячного наблюдения не было выявлено статистически значимых изменений функциональных показателей: ФЖЕЛ % долж. (72,3% vs. 74,2% в группе ИЛФ и 78,0% vs. 74,3% в группе ПЛФ), DLco % долж. (58,9% vs. 57,4% в группе ИЛФ и 64,3% vs. 62,7% в группе ПЛФ), 6-МТ (в группе ИЛФ 407,7 исходно vs. 401,9 м через год; в группе ПЛФ 353,8 исходно vs. 332 м через год). Однако стоит отметить, что показатель дистанции 6-МТ через 12 мес. был достоверно ниже в группе ПЛФ по сравнению с группой ИЛФ (332 м vs. 401,9 м, $p = 0,007$). Прогрессирование заболевания в течение года по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) наблюдалось у 22,9% пациентов [53].

Исследование RELIEF ($n = 127$) стало одним из первых многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований 2b-фазы, оценивающих эффективность применения пирфенидона у пациентов с ПЛФ. В исследование включались пациенты с различными формами ПЛФ, включая ИЗЛ-СЗСТ, фиброзный вариант неспецифической интерстициальной пневмонии, хронический ГП и асбестоз легких. В исследование вошли пациенты с исходными значениями ФЖЕЛ 40–90% долж. и DLco 25–75% долж., в качестве основного критерия прогрессирования было выбрано снижение ФЖЕЛ $> 5\%$ долж. в течение года. Первичной конечной точкой было абсолютное изменение ФЖЕЛ % долж. за период 48 нед. Вторичными конечными точками были следующие показатели: 1) выживаемость без прогрессирования заболевания; 2) изменения ФЖЕЛ % долж. от исходного уровня до 48-й нед., в диапазоне: $< 5\%$, от 5% до $< 10\%$ и $\approx 10\%$; 3) динамика DLco % долж.; 4) пройденная дистанция в 6-МТ; 5) качество жизни пациента, оцениваемое с помощью респираторного опросника Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ); 6) время до клинического ухудшения.

По результатам данного исследования в ходе ковариационного анализа (rank ANCOVA) было показано, что применение пирфенидона привело к меньшему снижению ФЖЕЛ от исходного уровня к 48-й нед. по сравнению с плацебо ($p = 0,043$). Однако при анализе достоверности различий между группой терапии и группой плацебо по первичной конечной точке (абсолютной динамикой ФЖЕЛ % долж.) достоверных отличий не получено (рис. 1). В то же время показано, что среднее изменение DLco к концу 48-й нед. в группе, принимавшей пирфенидон,

● **Рисунок 1.** Изменение ФЖЕЛ % должного и динамика среднего изменения ФЖЕЛ % от должного и от исходного уровня до 48-й нед. у пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом на фоне приема пирфенидона
 ● **Figure 1.** Changes in % FVC from predicted values and trends of mean changes in % FVC from predicted values, the baseline level to week 48 in patients with progressive pulmonary fibrosis during pirfenidone therapy



было меньше, чем в группе, принимавшей плацебо (-0,1 ± 1 ммоль/кПа/мин vs. -0,4±0,6 ммоль/кПа/мин, p = 0,023) [23].

Отдельным предметом исследований была оценка эффективности пирфенидона среди пациентов с ПЛФ на фоне неклассифицируемого ИЗЛ. В ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования второй фазы (n = 253) было отмечено замедление прогрессирования заболевания на фоне приема пирфенидона. В группе пациентов, получавших пирфенидон, была выявлена меньшая вероятность снижения показателя ФЖЕЛ как на 5% (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,25–0,69, p = 0,001), так и на 10% (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,23–0,84, p = 0,011) по сравнению с пациентами в группе плацебо. Среднее изменение ФЖЕЛ было меньше у пациентов, получавших пирфенидон, по сравнению с плацебо (95,3 мл (95% ДИ 35,9–154,6 мл), p = 0,002). При измерении DLco на 24-й нед. исследования по сравнению с исходным уровнем среднее изменение DLco составило -0,7% в группе пирфенидона и -2,5% в группе плацебо (p = 0,09). Изменение в дистанции 6-МТ по сравнению с исходным уровнем составило -2,0 м для группы пирфенидона и -26,7 м для группы плацебо (p = 0,04). При этом группы не отличались между собой по клиническим симптомам, оцениваемым с помощью опросников Leicester Cough Questionnaire (LCQ), визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) для кашля и SGRQ. Также в ходе исследования между группами не было выявлено статистически значимых различий в показателях выживаемости без прогрессирования [24].

В ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования второй фазы TRIAL-1 (n = 123) оценивалась эффективность применения пирфенидона у пациентов с ИЗЛ, ассоциированным с ревматоидным артритом. Стоит отметить, что исследование не достигло своей первичной конечной точки, которая была определена как снижение ФЖЕЛ на 10% и более или смерть в течение 52 нед. лечения. Доля пациентов, достигших первичной конечной точки, составила 11% в группе пирфенидона по сравнению с 15% в группе плацебо (p = 0,48). Однако пациенты

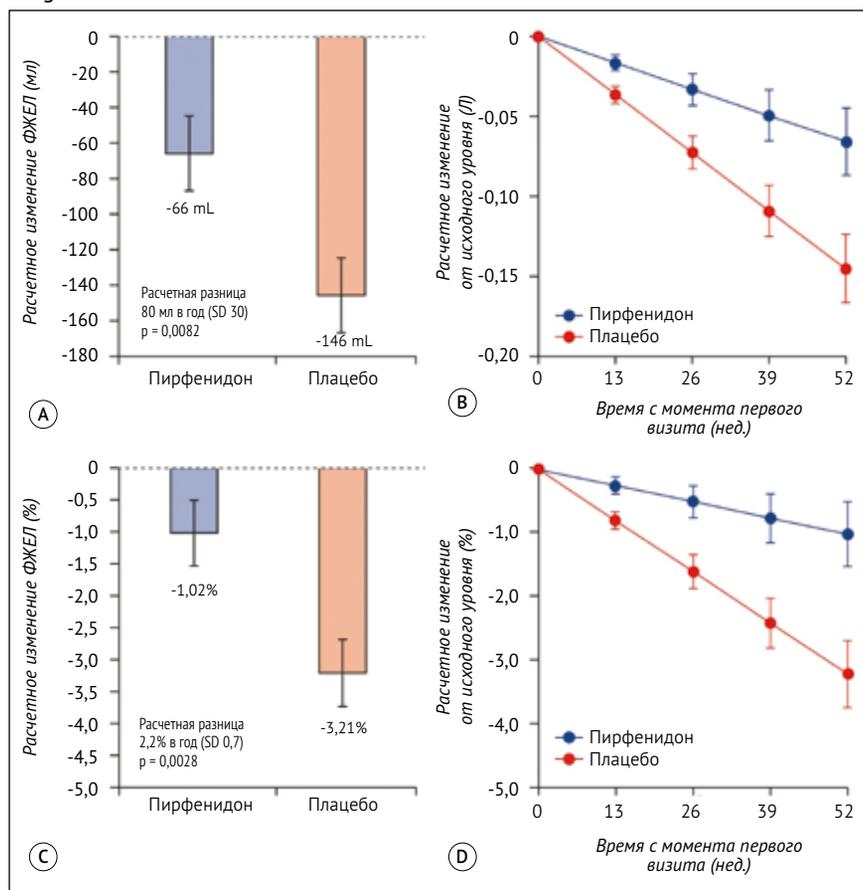
в группе пирфенидона продемонстрировали более медленную скорость снижения как в абсолютных значениях ФЖЕЛ (66 мл vs. 146 мл, p = 0,0082), так и в относительных значениях (-1,02% vs. -3,21%, p = 0,0028) по сравнению с группой плацебо (рис. 2). При последующем анализе среди пациентов, получавших пирфенидон, было выявлено, что у пациентов с паттерном ОИП было заметно меньшее снижение ФЖЕЛ, мл (-43 мл vs. -169 мл, p = 0,0014), ФЖЕЛ % (-0,20% vs. -3,81%, p = 0,0002) по сравнению с группой плацебо. Эти данные могут свидетельствовать о том, что пациенты с паттерном ОИП при ПЛФ характеризуются лучшим ответом на применение пирфенидона [25].

В небольшом исследовании, проведенном J. Miedema et al., оценивалась эффективность пирфенидона у пациентов с ПЛФ на фоне асбестоза легких. На момент включения в исследования пациенты характеризовались следующими параметрами функции дыхания: ФЖЕЛ 73% долж. (68,8–96,0% долж.), DLco 42,5% долж. (40–49% долж.). За период наблюдения в 12 нед. определялось значимое снижение ФЖЕЛ (p = 0,047), при этом после начала терапии показатели ФЖЕЛ оставались стабильными (p = 0,76). Показатель DLco оставался стабильным в течение всего периода наблюдения. Хотя разница в показателях до и после терапии пирфенидоном не достигла статистической значимости (p = 0,14), полученные результаты свидетельствуют о том, что пирфенидон способствует предотвращению дальнейшего снижения функции легких [54].

В рамках исследования E. Fernández et al. у пациентов с ПЛФ при ГП (n = 40) было обнаружено, что применение пирфенидона привело к более низкой скорости снижения показателя ФЖЕЛ на 26-й нед. и улучшению выживаемости без прогрессирования заболевания (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,12–0,60) [55].

По результатам метаанализа, проведенного J. Finnerty et al., было выявлено, что антифибротическая терапия предотвращает прогрессирующее снижение ФЖЕЛ как среди ИЛФ, так и среди ПЛФ при одинаковой эффективности нинтеданиба и пирфенидона. В ходе исследования не было выявлено каких-либо различий между группами по скорости снижения ФЖЕЛ (p = 0,979).

Рисунок 2. Изменение ФЖЕЛ на фоне приема пирфенидона у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких, ассоциированными с ревматоидным артритом
Figure 2. Changes in FVC during pirfenidone therapy in patients with interstitial lung diseases associated with rheumatoid arthritis



Антифибротическая терапия продемонстрировала статистически значимое снижение общей смертности у пациентов с ИЛФ (ОШ 0,637; 95% ДИ 0,469–0,866; $p = 0,004$), однако значимого эффекта в группе ПЛФ выявлено не было (ОШ 0,908; 95% ДИ 0,547–1,508; $p = 0,71$) [56].

Таким образом, результаты исследований относительно эффективности пирфенидона среди пациентов с ПЛФ довольно противоречивы, что, вероятно, может быть обусловлено гетерогенностью самой группы пациентов с ПЛФ, а также различиями в протоколах исследований. В то же время полученные результаты демонстрируют перспективу для дальнейшего изучения эффективности пирфенидона у пациентов с ПЛФ.

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ПИРФЕНИДОНА

Побочные эффекты антифибротической терапии были зафиксированы во всех клинических исследованиях и привели к отмене пирфенидона в 11,9% случаев (анализ данных ASCEND и CAPACITY) и отмене нинтеданиба в 19,3% в исследовании INPULSIS [18, 20].

В исследовании ASCEND желудочно-кишечные и кожные побочные эффекты чаще развивались в группе пирфенидона, чем в группе плацебо (5,4 и 1,4% и 1,8 и 0,4% соответственно) и в целом были обратимыми, легкими либо среднетяжелыми и не имели клинически значимых последствий.

Среди желудочно-кишечных нежелательных явлений на фоне приема пирфенидона преобладали тошнота, диспепсия, потеря аппетита, рвота, гастроэзофагеальный рефлюкс, но риск развития диареи не увеличивался.

Важную информацию о нежелательных явлениях при использовании пирфенидона несет в себе исследование PASSPORT (Pirfenidone Post-Authorisation Safety Registry). Полученные данные согласуются с представленными до этого результатами клинических исследований: основными нежелательными явлениями на фоне приема пирфенидона стали тошнота (15,7%), слабость (15,3%), снижение аппетита (10,4%), потеря веса (10,2%), сыпь (7,5%) и фотосенсибилизация (4,2%) [57].

В ходе исследования Р. Куо et al. за 52 нед. лечения общая частота побочных реакций составила 62,0%, наиболее частыми из которых были снижение аппетита (32,0%) и зуд (10,0%), зарегистрирован только один случай (2,0%) фоточувствительности. Нежелательными явлениями, потребовавшими коррекции дозы или прекращения лечения (28,0%), были снижение аппетита (8,0%), тошнота (4,0%) и дыхательная недостаточность (4,0%) [39].

Согласно результатам исследования RELIEF безопасность и переносимость пирфенидона у пациентов с ПЛФ соответствовала тому же профилю безопасности, который наблюдался в предыдущих клинических исследованиях по пирфенидону при ИЛФ. Частота серьезных побочных эффектов в группе пирфенидона была меньше, чем в группе плацебо (41,0% vs. 56,0%). При этом иммуносупрессивную терапию чаще использовали в группе плацебо (89,0% vs. 73,0%). Тем самым можно сказать о том, что добавление пирфенидона к иммуносупрессивной безопасно и имеет некоторые потенциальные преимущества с точки зрения уменьшения рисков нежелательных явлений [23].

В исследовании О. Аусісек et al., посвященном сравнению эффективности нинтеданиба и пирфенидона у пациентов с ИЛФ, представлены детальные данные о случаях прекращения или смены терапии. Причиной коррекции лечения послужили либо прогрессирование заболевания, либо развитие нежелательных явлений. Среди пациентов, получавших нинтеданиб, только у двух (7,0%) пациентов наблюдалась сильная диарея, потребовавшая прекращения лечения. В группе пирфенидона печеночные ферменты повысились у одного (1,2%) пациента, а фоточувствительность развилась у двух (2,4%), но прекращения лечения и снижения дозы не потребовалось [40].

Х. Sun et al. провели масштабное исследование по анализу профилей безопасности пирфенидона и нинтеданиба

с использованием данных Системы сообщений о неблагоприятных событиях FDA (the FDA Adverse Event Reporting System – FAERS). Желудочно-кишечные расстройства были наиболее часто регистрируемыми нежелательными эффектами для обоих препаратов, что согласуется с данными предыдущих исследований. По сравнению с пирфенидоном нинтеданиб ассоциировался с более серьезными нежелательными явлениями, включая госпитализацию, инвалидность и смерть. В частности, повреждение печени отмечалось чаще при приеме нинтеданиба (11,1%), чем при использовании пирфенидона (6,1%). В ходе исследования были выявлены специфические нежелательные реакции, связанные с каждым препаратом: прием пирфенидона ассоциирован с заболеваниями глаз (ОШ 11,08; 95% ДИ 5,71–21,48), а нинтеданиб – с сердечно-сосудистыми нарушениями (ОШ 9,38; 95% ДИ 8,31–10,59), включающими фибрилляцию предсердий, сердечную недостаточность и перикардиальный выпот [58].

K. Liao et al. недавно опубликовали исследование, посвященное изучению риска лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне приема антифибротиков при ИЛФ, которое охватило данные 321 пациента, получавших пирфенидон, и 1359 пациентов, получавших нинтеданиб. Согласно полученным данным, риск лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне использования нинтеданиба был значительно выше по сравнению с пациентами на терапии пирфенидоном [59].

Частота прекращения приема антифибротических препаратов в клинических исследованиях значительно варьируется от 4 до 53% [60]. В американском и французском исследованиях более 20% пациентов прекратили прием пирфенидона и 30% – нинтеданиба спустя 6 мес. от старта терапии. Показатели прекращения лечения через 12 мес. превышали 40% для обоих антифибротиков [61, 62].

В исследовании K. Sugino et al. 47 из 170 пациентов (28,7%) были вынуждены прекратить лечение нинтеданибом в течение 12 мес. из-за побочных эффектов ($n = 25$, 53%), летального исхода ($n = 15$, 32%) или прогрессирования заболевания ($n = 7$, 15%). Среди пациентов, прекративших прием нинтеданиба в связи с прогрессированием заболевания, 28 из 36 перешли на пирфенидон, что ассоциировалось со значительным замедлением снижения ФЖЕЛ: среднее значение ФЖЕЛ составило $2,46 \pm 0,52$ л при лечении нинтеданибом за шесть месяцев до перехода на пирфенидон, $2,16 \pm 0,50$ л ($p = 0,0001$) в момент перехода и $2,08 \pm 0,55$ л через шесть месяцев после начала приема пирфенидона ($p = 0,3$). В то же время и пациенты, которые перешли на пирфенидон из-за нежелательных явлений на терапии нинтеданибом (25 из 53 пациентов), характеризовались стабильными значениями ФЖЕЛ через шесть месяцев после смены терапии ($2,52 \pm 0,49$ л, $2,45 \pm 0,46$ л, $2,38 \pm 0,54$ л; $p = 0,06$) [63]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что переход на пирфенидон может быть эффективным для пациентов, состояние которых ухудшается несмотря на лечение нинтеданибом.

Эксперты подчеркивают, что побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема

пирфенидона можно уменьшить за счет постепенного увеличения дозы препарата в начале терапии, временного снижения дозы, приема препарата во время еды и использования прокинетиков и ингибиторов протонной помпы [58]. Кроме того, при назначении пирфенидона следует обязательно рекомендовать его прием во время еды. Это снижает вероятность возникновения у пациента головокружения, тошноты и дискомфорта в животе. При выполнении данных рекомендаций большинство пациентов могут продолжить лечение [34, 57].

Фотосенсибилизация – один из наиболее часто встречающихся побочных эффектов терапии пирфенидоном. Согласно данным A. Azuma et al., у 43,8% пациентов с ИЛФ на фоне приема пирфенидона выявлена фотосенсибилизация [64]. Важно отметить, что развитие фотосенсибилизации не зависело от дозы препарата, используемой пациентами, в отличие от побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, которые были дозозависимыми [65].

Показано, что побочные эффекты приема пирфенидона преобладают в начале курса терапии, а со временем их частота снижается, таким образом, пациенты, которые с самого начала смогли принимать препарат, в дальнейшем будут лучше его переносить [66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, как в РКИ III, так и в исследованиях, основанных на реальной практике, продемонстрировано положительное влияние пирфенидона на динамику функциональных показателей, толерантность к физической нагрузке и риски обострений и летального исхода при ИЛФ. Полученные результаты подтверждают то, что терапия пирфенидоном приводит к существенному замедлению прогрессирования заболевания.

В фокусе последних исследований по пирфенидону находится также оценка эффективности и безопасности комбинированного использования пирфенидона и нинтеданиба, а также применения более низких доз и ингаляционных форм доставки пирфенидона.

Перспективным направлением является и использование пирфенидона у пациентов с ПЛФ, поскольку ряд исследований продемонстрировали положительное влияние пирфенидона на функциональные показатели у данной категории больных. Однако научных исследований по данной теме ограниченное количество, они друг от друга отличаются по дизайну и критериям отбора пациентов, что, вероятно, обуславливает противоречивость полученных результатов.

Пирфенидон удовлетворительно переносится большинством пациентов, однако данная терапия требует персонализированного подхода, включающего мониторинг побочных эффектов, учет лекарственных взаимодействий и рекомендаций по изменению образа жизни пациентов.



Поступила / Received 15.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 30.03.2025
Принята в печать / Accepted 04.04.2025

Список литературы / References

1. Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Илькович ММ, Коган ЕА, Мерзоева ЗМ и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):473–495. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495>. Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, Ilkovich MM, Kogan EA, Merzhoeva ZM et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):473–495. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495>.
2. Авдеев СН, Чикина СЮ, Тюрин ИЕ, Белевский АС, Терпигоров СА, Ананьева ЛП и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. *Пульмонология*. 2021;31(4):505–510. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510>. Avdeev SN, Chikina SYu, Tyurin IE, Belevskiy AS, Terpigorev SA, Ananyeva LP et al. Chronic fibrosing progressing interstitial lung disease: a decision of Multidisciplinary Expert Board. *Pulmonologiya*. 2021;31(4):505–510. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510>.
3. Авдеев СН. Идиопатический легочный фиброз: современные подходы к терапии. *Практическая пульмонология*. 2015;(1):22–31. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/idiopaticheskiy-legochnyy-fibroz-sovremennyye-podhody-k-terapii>. Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis: modern approaches to therapy. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2015;(1):22–31. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/idiopaticheskiy-legochnyy-fibroz-sovremennyye-podhody-k-terapii>.
4. Чикина СЮ, Черняк АВ, Мерзоева ЗМ, Тюрин ИЕ, Авдеев СН. Регистр больных идиопатическим легочным фиброзом в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2020;30(2):173–183. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-173-183>. Chikina SYu, Chernyak AV, Merzhoeva ZM, Tyurin IE, Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis Registry in Russia. *Pulmonologiya*. 2020;30(2):173–183. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-173-183>.
5. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:157–179. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104706>.
6. Авдеев СН, Гайнитдинова ВВ, Мерзоева ЗМ, Неклюдова ГВ, Царева НА, Нуралиева ГС. Обострение идиопатического легочного фиброза. *Терапевтический архив*. 2020;92(3):73–77. <https://doi.org/10.26444/00403660.2020.03.000402>. Avdeev SN, Gaynitdinova VV, Merzhoeva ZM, Neklyudova GV, Tsareva NA, Nuraliyeva GS. Exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2020;92(3):73–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.26444/00403660.2020.03.000402>.
7. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(3):CD002880. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002880>.
8. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, Collard HR. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):566–572. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70101-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70101-8).
9. Авдеев СН, Чикина СЮ, Нагаткина ОВ. Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2019;29(5):525–552. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552>. Avdeev SN, Chikina SYu, Nagatkina OV. Idiopathic pulmonary fibrosis: a new international clinical guideline. *Pulmonologiya*. 2019;29(5):525–552. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552>.
10. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/RS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18–e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>.
11. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, Fischer A, Bendstrup E, Wells CD et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(11):2015–2024. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1647040>.
12. Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, Tzouveleki A, Lee JS, Bonella F et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs). *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):143–150. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217230>.
13. Barnes H, Glasspole I. Occupational Interstitial Lung Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023;43(2):323–339. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.01.006>.
14. John AE, Joseph C, Jenkins G, Tatler AL. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev*. 2021;302(1):228–240. <https://doi.org/10.1111/imr.12977>.
15. Han M, Liu Q, Ji Z, Jin L, Jin W, Gao Z. Use of pirfenidone in fibrotic interstitial lung diseases and beyond: a review. *Front Med*. 2024;11:1411279. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1411279>.
16. Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180076. <https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>.
17. Kolb M, Vařáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res*. 2019;20(1):57. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1022-1>.
18. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2071–2082. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>.
19. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK et al. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>.
20. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D et al. CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760–1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4).
21. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L et al. INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):453–460. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30036-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30036-9).
22. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD et al. SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518–2528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903076>.
23. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F et al. RELIEF investigators. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):476–486. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30554-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30554-3).
24. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):147–157. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30341-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30341-8).
25. Solomon JJ, Danoff SK, Woodhead FA, Hurwitz S, Maurer R, Glasspole I et al. TRAIL1 Network Investigators. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):87–96. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00260-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00260-0).
26. Nakazato H, Oku H, Yamane S, Tsuruta Y, Suzuki R. A novel anti-fibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor- α at the translational level. *Eur J Pharmacol*. 2002;446(1-3):177–185. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)01758-2](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)01758-2).
27. Spond J, Case N, Chapman RW, Crawley Y, Egan RW, Fine J et al. Inhibition of experimental acute pulmonary inflammation by pirfenidone. *Pulm Pharmacol Ther*. 2003;16(4):207–214. [https://doi.org/10.1016/S1094-5539\(03\)00026-9](https://doi.org/10.1016/S1094-5539(03)00026-9).
28. Oku H, Shimizu T, Kawabata T, Nagira M, Hikita I, Ueyama A et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol*. 2008;590(1-3):400–408. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.06.046>.
29. Iyer SN, Hyde DM, Giri SN. Anti-inflammatory effect of pirfenidone in the bleomycin-hamster model of lung inflammation. *Inflammation*. 2000;24(5):477–491. <https://doi.org/10.1023/a:1007068313370>.
30. Kakugawa T, Mukae H, Hayashi T, Ishii H, Abe K, Fujii T et al. Pirfenidone attenuates expression of HSP47 in murine bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2004;24(1):57–65. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00120803>.
31. Togami K, Kanehira Y, Tada H. Possible involvement of pirfenidone metabolites in the antifibrotic action of a therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(10):1525–1527. <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00452>.
32. Card JW, Racz WJ, Brien JF, Margolin SB, Massey TE. Differential effects of pirfenidone on acute pulmonary injury and ensuing fibrosis in the hamster model of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Toxicol Sci*. 2003;75(1):169–180. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kgf167>.
33. Fernandez IE, Eickelberg O. The impact of TGF- β on lung fibrosis: from targeting to biomarkers. *Proc Am Thorac Soc*. 2012;9(3):111–116. <https://doi.org/10.1513/pats.201203-023AW>.
34. George PM, Wells AU. Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(5):483–491. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1295846>.
35. Costabel U, Albera C, Bradford WZ, Hormel P, King TE Jr, Noble PW et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31(3):198–205. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25363219>.
36. Визель АА, Белевский АС. Современные аспекты лечения идиопатического легочного фиброза. *Практическая пульмонология*. 2017;(2):93–98. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2017_93.pdf. Vizel AA, Belevskiy AS. Modern aspects of idiopathic pulmonary fibrosis treatment. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2017;(2):93–98. (In Russ.)

- Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2017_93.pdf.
37. Yan YJ, Fan YL, Yu SW, Ye Q. Real-life experience with pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2018;41(5):327–332. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.05.004>.
 38. Ogawa K, Miyamoto A, Hanada S, Takahashi Y, Murase K, Mochizuki S et al. The Efficacy and Safety of Long-term Pirfenidone Therapy in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Intern Med*. 2018;57(19):2813–2818. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0559-17>.
 39. Kuo PH, Tu CY, Chen CH, Kao KC, Hsu JY, Lin MC et al. Real-World Experience in the Clinical Use of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Taiwan: A Post-Marketing Surveillance Study. *Biomedicine*. 2024;12(10):2348. <https://doi.org/10.3390/biomedicine12102348>.
 40. Aycicek O, Keskin S, Haciosmanoglu M, Oztuna F, Bulbul Y, Ozlu T. Comparison of the Effects of Nintedanib and Pirfenidone on Pulmonary Function Test Parameters and Radiological Findings in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Real-Life Study. *Medicina*. 2025;61(2):283. <https://doi.org/10.3390/medicina61020283>.
 41. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC et al. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(3):356–363. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1301OC>.
 42. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1382–1392. <https://doi.org/10.1183/09031936.00198015>.
 43. Richeldi L, Fletcher S, Adamali H, Chaudhuri N, Wiebe S, Wind S et al. No relevant pharmacokinetic drug-drug interaction between nintedanib and pirfenidone. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801060. <https://doi.org/10.1183/13993003.01060-2018>.
 44. Flaherty KR, Fell CD, Huggins JT, Nunes H, Sussman R, Valenzuela C et al. Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2018;52(2):1800230. <https://doi.org/10.1183/13993003.00230-2018>.
 45. Ikeda S, Sekine A, Baba T, Kato T, Katano T, Tabata E et al. Randomized phase II study of nintedanib with or without pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis who experienced disease progression during prior pirfenidone administration. *Medicine*. 2022;101(22):e29232. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029232>.
 46. Behr J, Bendstrup E, Crestani B, Günther A, Olschewski H, Sköld CM et al. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(6):445–453. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30044-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30044-3).
 47. Song MJ, Moon SW, Choi JS, Lee SH, Lee SH, Chung KS et al. Efficacy of low dose pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real world experience from a tertiary university hospital. *Sci Rep*. 2020;10(1):21218. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77837-x>.
 48. Kim J, Chung C, Cho HS, Kim HC. Factors associated with dose reduction of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A study based on real-world clinical data. *PLoS ONE*. 2023;18(2):e0281295. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281295>.
 49. Khoo JK, Montgomery AB, Otto KL, Surber M, Faggiani J, Lickliter JD, Glaspole I. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Phase 1 Study of Aerosolized Pirfenidone Delivered via the PARI Investigational eFlow Nebulizer in Volunteers and Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2020;33(1):15–20. <https://doi.org/10.1089/jamp.2018.1507>.
 50. West A, Chaudhuri N, Barczyk A, Wilsher ML, Hopkins P, Glaspole I et al. Inhaled pirfenidone solution (AP01) for IPF: a randomised, open-label, dose-response trial. *Thorax*. 2023;78(9):882–889. <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219391>.
 51. Zhang X, Zhang L, Tian J, Li Y, Wu M, Zhang L et al. The application and prospects of drug delivery systems in idiopathic pulmonary fibrosis. *Biomater Adv*. 2025;168:214123. <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2024.214123>.
 52. Platenburg MGJP, Nakshbandi G, Moor CC, van Batenburg AA, Mostard RLM, Voortman M et al. Lung Function Course of Patients With Pulmonary Fibrosis After Initiation of Anti-Fibrotic Treatment: Real-World Data From the Dutch National Registry. *Respirology*. 2025;30(5):417–423. <https://doi.org/10.1111/resp.70030>.
 53. Özyürek BA, Earsarioğlu K, Özdemirel TŞ, Akkurt ES, Özdağ Ö, Zenbilli E. Antifibrotic treatment response comparison of progressive pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Türk J Med Sci*. 2024;54(5):900–907. <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5866>.
 54. Miedema JR, Moor CC, Veltkamp M, Baart S, Lie NSL, Grutters JC et al. Safety and tolerability of pirfenidone in asbestosis: a prospective multicenter study. *Respir Res*. 2022;23(1):139. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02061-2>.
 55. Fernández Pérez ER, Crooks JL, Lynch DA, Humphries SM, Koelsch TL, Swigris JJ et al. Pirfenidone in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a double-blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *Thorax*. 2023;78(11):1097–1104. <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219795>.
 56. Finnerty JP, Ponnuswamy A, Dutta P, Abdelaziz A, Kamil H. Efficacy of anti-fibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, in treatment of progressive pulmonary fibrosis in both idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and non-IPF: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):411. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01783-1>.
 57. Meyer KC, Decker CA. Role of pirfenidone in the management of pulmonary fibrosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:427–437. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S81141>.
 58. Sun X, Wang H, Zhan X, Yan Y, Chen K, An Z, Zhou H. Comparison of the safety profiles for pirfenidone and nintedanib: a disproportionality analysis of the US food and drug administration adverse event reporting system. *Front Pharmacol*. 2024;15:1256649. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1256649>.
 59. Liao KM, Chen CY. Risk of potential hepatotoxicity from pirfenidone or nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results of a retrospective analysis of a large insurance database in Taiwan. *Front Pharmacol*. 2024;15:1509712. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1509712>.
 60. Podolanczuk AJ, Cottin V. A Narrative Review of Real-World Data on the Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Adv Ther*. 2023;40(5):2038–2050. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02454-9>.
 61. Lalla D, Bengston L, Raimundo K, Korrr S, Liassou D, Elliott C et al. *Pirfenidone and Nintedanib Compliance and Persistence in a Real World Setting*. Presented at 113th Annual Conference of the American Thoracic Society (ATS), Washington, DC, USA, 19–24 May 2017.
 62. Belhassen M, Dalon F, Nolin M, Van Ganse E. Comparative outcomes in patients receiving pirfenidone or nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2021;22(1):135. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01714-y>.
 63. Sugino K, Ono H, Saito M, Ando M, Tsuboi E. Tolerability and efficacy of switching anti-fibrotic treatment from nintedanib to pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS ONE*. 2024;19(6):e0305429. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305429>.
 64. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):1040–1047. <https://doi.org/10.1164/rccm.200404-571OC>.
 65. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M et al. Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35(4):821–829. <https://doi.org/10.1183/09031936.00005209>.
 66. Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, King TE Jr, Leff JA et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2014;19(5):740–747. <https://doi.org/10.1111/resp.12297>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина, Б.Б. Лавгинова, О.А. Суворова
 Написание текста – Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина, Б.Б. Лавгинова
 Сбор и обработка материала – Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина, Б.Б. Лавгинова
 Обзор литературы – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина, Б.Б. Лавгинова, О.А. Суворова
 Анализ материала – Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина, Б.Б. Лавгинова, О.А. Суворова
 Редактирование – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко, Ю.А. Левина, Б.Б. Лавгинова, О.А. Суворова
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey N. Avdeev, Natalia V. Trushenko, Yulia A. Levina, Baina B. Lavginova, Olga A. Suvorova
 Text development – Natalia V. Trushenko, Yulia A. Levina, Baina B. Lavginova
 Collection and processing of material – Natalia V. Trushenko, Yulia A. Levina, Baina B. Lavginova
 Literature review – Sergey N. Avdeev, Natalia V. Trushenko, Yulia A. Levina, Baina B. Lavginova, Olga A. Suvorova
 Material analysis – Natalia V. Trushenko, Yulia A. Levina, Baina B. Lavginova, Olga A. Suvorova
 Editing – Sergey N. Avdeev, Natalia V. Trushenko, Yulia A. Levina, Baina B. Lavginova, Olga A. Suvorova
 Approval of the final version of the article – Sergey N. Avdeev

Информация об авторах:

Трушенико Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник, Научно-исследовательский институт пульмонологии; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; trushenko.natalia@yandex.ru

Левина Юлия Алексеевна, ординатор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; yu1999levina@gmail.com

Лавгинова Баина Баатровна, ординатор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; bapus15@yandex.ru

Суворова Ольга Александровна, ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; olga.a.suvorova@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; serg_avdeev@list.ru

Information about authors:

Natalia V. Trushenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology of Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; trushenko.natalia@yandex.ru

Yulia A. Levina, Resident of the Department of Pulmonology of Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; yu1999levina@gmail.com

Baina B. Lavginova, Resident of the Department of Pulmonology of Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; bapus15@yandex.ru

Olga A. Suvorova, Assistant, Department of Pulmonology of Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; olga.a.suvorova@mail.ru

Sergey N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology of Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher of the Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; Director of the National Medical Research Center for Pulmonology, Chief Outside Specialist Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; serg_avdeev@list.ru