

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ: КЛЮЧЕВЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ ТЕРАПИИ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, А.А. Кондрашов

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Алеся Александровна Клименко aaklimenko@yandex.ru

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний известной и неизвестной природы, характеризующиеся распространенным, как правило, двусторонним поражением респираторных отделов легких (альвеол, респираторных бронхиол). До недавнего времени у пациентов с прогрессирующим фиброзом легких эффективной терапии не существовало отчасти из-за ограниченных знаний о патогенезе этого состояния. Однако в последнее десятилетие появились новые данные об этиологических, генетических факторах и патогенетических механизмах ИЗЛ. Препаратами с доказанной эффективностью при лечении больных интерстициальным легочным фиброзом в настоящее время признаны только 2 препарата – пирфенидон и нинтеданиб, влияющие на скорость прогрессирования рестриктивных изменений в легких. Поиск лекарственных препаратов продолжается в соответствии с растущим пониманием патогенетических механизмов ИЗЛ, причем в последнее время наблюдается «взрыв» на уровне доклинических исследований.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, идиопатический легочный фиброз, идиопатические интерстициальные пневмонии, фиброгенез, легочная гипертензия, нинтеданиб, пирфенидон, ингибитор тирозинкиназ, селективный ингибитор NOX4, глюкокортикоиды

Для цитирования: Шостак Н.А., Клименко А.А., Кондрашов А.А. Интерстициальные заболевания легких: ключевые мишени для терапии. Клиницист 2017;11(3–4):10–6.

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-10-16

INTERSTITIAL LUNG DISEASES: KEY TARGETS FOR THERAPY

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, A.A. Kondrashov

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia;
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Interstitial lung diseases (ILDs) are a heterogenous group of disorders and pathological conditions of known and unknown nature characterized by extensive and, generally, bilateral damage of the respiratory part of the lungs (alveoli, respiratory bronchioles). Until recently, there weren't any effective therapies for patients with progressive pulmonary fibrosis, partly because of limited knowledge of the disease pathogenesis. However, in the last decade, new data of etiological, genetic factors and pathogenetic mechanisms of ILD were obtained. Currently, only two drugs were proven effective for treatment of patients with interstitial pulmonary fibrosis: pirfenidone and nintedanib which affect the rate of progression of restrictive changes in the lungs. The search for drugs is continuing in accordance with the growing understanding of pathogenetic mechanisms of ILDs. Notably, recent years saw an “explosion” of pre-clinical studies.

Key words: interstitial lung diseases, idiopathic pulmonary fibrosis, idiopathic interstitial pneumonias, fibrogenesis, pulmonary hypertension, nintedanib, pirfenidone, tyrosine-kinase inhibitor, selective NOX4 inhibitor, glucocorticoids

For citation: Shostak N.A., Klimenko A.A., Kondrashov A.A. Interstitial lung diseases: key targets for therapy. Klinitsist = The Clinician 2017;11(3–4):10–6.

Введение

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – это гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний известной и неизвестной природы, характеризующиеся распространенным, как правило, двусторонним поражением респираторных отделов легких (альвеол, респираторных бронхиол) [1]. До недавнего времени у пациентов с прогрессирующим фиброзом

легких эффективной терапии не существовало отчасти из-за ограниченных знаний о патогенезе этого состояния. Однако за последнее десятилетие появились новые данные об этиологических, генетических факторах и патогенетических механизмах ИЗЛ. Наблюдается экспоненциальное увеличение числа публикаций о патогенезе ИЗЛ, и это особенно относится к идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ) – наиболее

распространенной (составляет 20–30 % всех случаев ИЗЛ) и тяжелой форме ИЗЛ. Современный этап изучения различных форм ИЗЛ характеризуется появлением антифибротической терапии, которая остается в центре внимания ученых. На ранних стадиях (доклинических и клинических) исследований находятся новые разработки в лечении ИЗЛ на основании получения данных о звеньях патогенеза интерстициального поражения легких. Изучаются эффекты интерферона гамма-1b, антител против интерлейкина 13, антител против трансформирующего фактора роста β , фактора роста соединительной ткани, интегрина $\alpha V\beta 6$, селективного ингибитора NOX4 и др.

Классификация

Еще в 2002 г. Европейское респираторное общество и Американское торакальное общество опубликовали классификацию ИЗЛ, которая была дополнена в 2012 г., и выделили 4 основные группы [2, 3]:

- ИЗЛ с известной этиологией, например, при вдыхании различных веществ из окружающей атмосферы – неорганических (силикоз, асбестоз, бериллиоз) и органических (гиперсенситивный пневмонит); при реакции на лекарственные препараты (антибиотики, препараты для химиотерапии, антиаритмические препараты); при системных заболеваниях соединительной ткани (системная склеродермия, системная красная волчанка, дерматомиозит/полимиозит, недифференцированное заболевание соединительной ткани, ревматоидный артрит).
- Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП):
 - а) основные формы ИИП: ИЛФ, идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония, респираторный бронхиолит с ИЗЛ, десквамативная интерстициальная пневмония, криптогенная организующая пневмония, острая интерстициальная пневмония;
 - б) редкие ИИП: идиопатическая лимфоидная интерстициальная пневмония, идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз;
 - в) неклассифицируемые ИИП (диагностируются в случае недостаточных клинических, рентгенологических или гистологических данных или при значительном несоответствии между клиническими, рентгенологическими и гистологическими результатами).
- Гранулематозы (саркоидоз и др.).
- Другие ИЗЛ (лимфангиолейомиоматоз легких и др.).

Классификация ИЗЛ совершенствуется, описываются как морфологические паттерны заболеваний, так

и рентгенологические, с применением современных техник [4]. Современная диагностика и определение формы ИЗЛ требуют применения динамического интегрального подхода, подразумевающего участие специалистов разных профилей (многопрофильное обсуждение).

Основные звенья патогенеза интерстициальных заболеваний легких (на примере идиопатического легочного фиброза)

Болезнь ассоциированное повреждение в любом органе вызывает сложный каскад клеточных и молекулярных реакций, результатом которого является восстановление целостности, структуры и функции тканей после повреждения. И хотя процесс фиброобразования при краткосрочном воздействии повреждающего фактора имеет адаптивный характер, в ситуациях его сохранения в течение более длительного периода развиваются значимые изменения, приводящие к клеточной дисфункции и функциональному нарушению органа [5, 6].

Процесс фиброгенеза в ответ на повреждение реализуется путем сложных клеточных взаимодействий, при которых имеют значение определенные молекулярные пути [5]. Выделяют 4 основные фазы фиброгенеза: 1-я фаза – инициация ответа, вызванного первичным повреждением органа, 2-я фаза характеризуется активацией эффекторных клеток, в 3-ю фазу происходит выработка внеклеточного матрикса, в 4-ю – динамическое осаждение (и недостаточная резорбция) внеклеточного матрикса. Вторая и 3-я фазы совместно с 4-й способствуют прогрессированию фиброза, повреждению ткани органов.

Патогенез ИЛФ на сегодняшний день изучен не до конца. Ранее считалось, что воспаление предшествует фиброзу, но отсутствие положительного эффекта и, более того, негативное влияние иммуносупрессивной терапии выявили противоречия в представлении о патогенезе фиброза легких (рис. 1) [6].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ИЛФ развивается у генетически предрасположенных лиц вследствие aberrантного ответа при репарации, возникающего после повторного альвеолярного повреждения [6, 7]. Повторное альвеолярное эпителиальное повреждение приводит к «оголению» базальной мембраны и активации ключевых путей, участвующих в реакции заживления повреждения. Это, в свою очередь, приводит к пролиферации фибробластов, трансформации фибробластов в миофибробласты и синтезу коллагена с образованием очагов фиброза, являющихся гистологической особенностью ИЛФ. При ИЛФ существует дисбаланс между медиаторами, способствующими увеличению экстрацеллюлярного матрикса, пролиферации и дифференцировке фибробластов, и антифибротическими медиаторами, которые регулируют процессы фибринолиза и ремоделирования

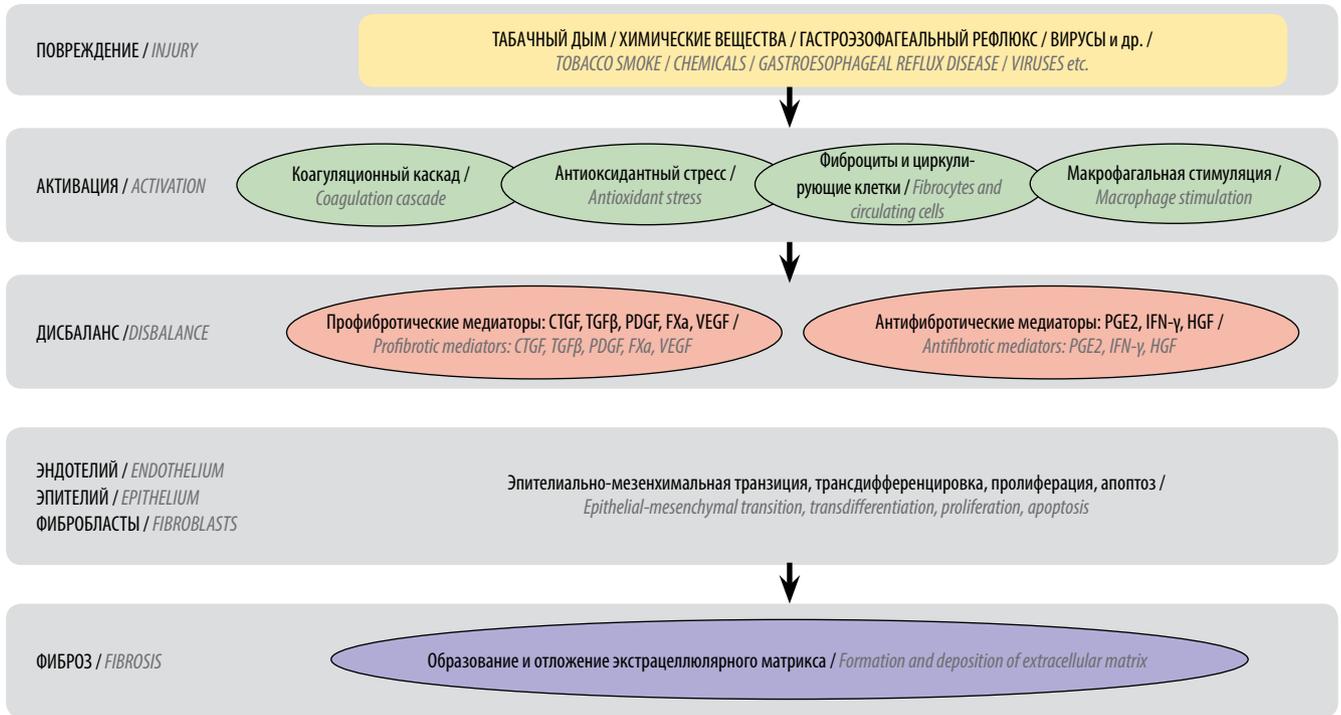


Рис. 1. Схема патогенеза идиопатического легочного фиброза. CTGF – фактор роста соединительной ткани, TGFβ – трансформирующий фактор роста β, PDGF – фактор роста тромбоцитов, Fxα – активированный X фактор свертывания крови, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, PGE2 – простагландин E2, IFNγ – интерферон γ, HGF – фактор роста гепатоцитов (адаптировано из: Т. М. Maher. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathobiology of novel approaches to treatment. Clin Chest Med 2012;33(1):69–83 [7])

Fig. 1. Scheme of pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. CTGF – connective tissue growth factor, TGFβ – transforming growth factor β, PDGF – platelet-derived growth factor, Fxα – activated blood coagulation factor X, VEGF – vascular endothelial growth factor, PGE2 – prostaglandin E2, IFNγ – interferon γ, HGF – hepatocyte growth factor (adapted from: T. M. Maher. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathobiology of novel approaches to treatment. Clin Chest Med 2012;33(1):69–83 [7])

тканей (рис. 2). Чрезмерная продукция экстрацеллюлярного матрикса нарушает архитектуру альвеолярных пространств, приводит к нарушению газового обмена.

Различные факторы могут способствовать альвеолярному повреждению эпителиальных клеток. Выделяют внешнесредовые и генетические факторы риска, которые при ИЛФ являются взаимосвязанными.

Считается, что воздействие табачного дыма на органы дыхания является одним из наиболее частых факторов риска, при которых доказана достоверная связь с ИЛФ, особенно в случае большого стажа курения (>20 пачка/лет). Повышенный риск развития ИЛФ ассоциируется с воздействием неорганической и органической пыли, с которой человек контактирует как в профессиональных, так и в непрофессиональных условиях, а также с воздействием некоторых вирусов, гастроэзофагеального рефлюкса.

Современные геномные исследования позволили оценить распространенность генетических мутаций, предрасполагающих к ИЛФ. Наиболее частой (35 %) является мутация MUC5B (муцин 5B), реже (в пределах 3 %) регистрируются мутации, касающиеся сурфактантных протеинов С и А, а также теломераз, отвечающих за защиту хромосом от повреждения.

Во многих исследованиях показано, что оксидативный стресс является важным фактором, влияющим на эпителиальное повреждение при ИЗЛ/ИЛФ, и одним из ключевых факторов патогенеза данной патологии [8–10]. Оксидативный стресс может возникать при воздействии на легкие как экзогенно, так и эндогенно образованных активных радикалов кислорода. Белки NADPH-оксидазы (NOX1-4) представляют собой клеточный мембраносвязанный мультимолекулярный ферментный комплекс, локализующийся на плазматической мембране и в некоторых органеллах, и катализируют восстановление кислорода посредством использования NADPH в качестве донора электронов. Белки NOX1–4 экспрессируются повсеместно. Так, NOX4 является конститутивно активным ферментом, экспрессируемым в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, фибробластах. Повышение уровня NOX4 начинает играть важную роль в ремоделировании сосудистой стенки за счет пролиферации указанных клеток легочной ткани. В мышинной модели индуцированного блеомицином легочного фиброза отмечается повышение NOX4, а фармакологическое ингибирование NOX4 приводит к подавлению фиброза. Также NOX4 может способство-

вать развитию у пациентов легочной гипертензии, ассоциированной с гипоксией.

Как при ИЛФ, так и при системных заболеваниях соединительной ткани (например, системной склеродермии) микрососудистое повреждение и активация эндотелиальных клеток являются важными событиями. Хемокины и молекулы адгезии способствуют рекрутированию клеток в пораженных тканях, приводя к высвобождению провоспалительных и фиброгенных факторов роста и цитокинов, включая трансформирующий фактор роста β , фактор роста соединительной ткани, фактор роста тромбоцитов и нескольких интерлейкинов. Выделение цитокинов и наличие циркулирующих аутоантител способствуют активации фибробластов и/или мезенхимальных клеток, которые также дифференцируются в миофибробласты, приводя к прогрессированию фиброза висцеральных органов, кожи.

Развитие науки в настоящее время позволяет разрабатывать методики неинвазивного контроля скорости формирования легочного фиброза. Например, при выявлении высокого уровня некоторых эпителиальных или макрофагальных белков в сыворотке

крови, таких как SPA, SPD, KL-6 (протеин Krebs von den Lunden 6), CCL18 (лиганд хемокина 18) и MMP-7 (матриксная металлопротеиназа 7), можно прогнозировать высокий риск прогрессирующего течения заболевания [11].

С точки зрения дифференциальной диагностики концентрации SPA и SPD в крови при ИЛФ значительно выше, чем при идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии, криптогенной организуемой пневмонии и ИЗЛ на фоне коллагенозов [12].

Основные направления в лечении интерстициальных заболеваний легких

Представления о том, что первопричиной ИЗЛ/ИЛФ было активное воспаление, до недавнего времени определяли стандартный терапевтический подход (см. рис. 2). И даже сегодня глюкокортикоиды как самостоятельно, так и в комбинации с цитостатиками широко используются в качестве 1-й линии терапии [1, 2, 7]. Однако отсутствуют надежные доказательства эффективности такой терапии. Клинический опыт показывает, что даже комбинированная иммуно-

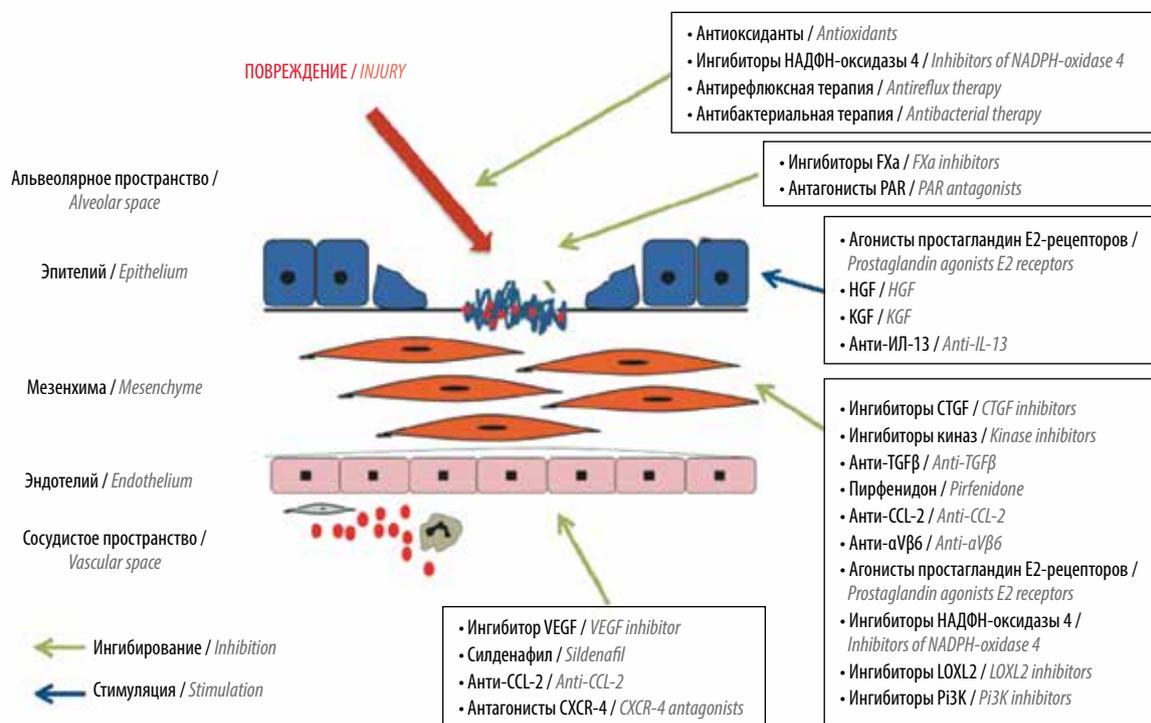


Рис. 2. Основные точки приложения новых классов препаратов в лечении идиопатического легочного фиброза. FXa – активированный фактор свертывания крови X, PAR – протеазактивируемые рецепторы, HGF – фактор роста гепатоцитов, KGF – фактор роста кератиноцитов, ИЛ – интерлейкин, CTGF – фактор роста соединительной ткани, TGF- β – трансформирующий фактор роста β , CCL-2 (C–C motif ligand 2) – фактор хемотаксиса моноцитов, α V β 6 – интегрин, LOXL2 – лизилоксидазаподобный белок 2, Pi3K – фосфоинозитид-3-киназа (фосфатидилинозитол-3-киназа), VEGF – фактор роста сосудистого эндотелия, CXCR4 – хемокиновые рецепторы (адаптировано из Woodcock H.V., Maher T.M. The treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. F1000Prime Rep 2014;6:16 [7])

Fig. 2. The main points of application of new classes of drugs in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. FXa – Blood Coagulation Factor Xa, PAR – protease-activated receptors, HGF – hepatocyte growth factor, KGF – keratinocyte growth factor, IL – interleukin, CTGF – connective tissue growth factor, TGF- β – transforming growth factor beta, CCL-2 (C–C motif ligand 2) – monocyte chemotactic factor, α V β 6 – integrin, LOXL2 – Lysyl Oxidase-like 2, Pi3K – phosphoinositide-3-kinase (phosphatidylinositol-3-kinase), VEGF – vascular endothelial growth factor, CXCR4 – chemokine receptors (adapted from Woodcock H.V., Maher T.M. The treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. F1000Prime Rep 2014;6:16 [7])

супрессия часто не предотвращает прогрессирование заболевания у лиц с ИЗЛ. Предполагают, что воспаление, играющее большую роль в нормальном процессе ответа на повреждение, является лишь одним из факторов прогрессирования фиброза.

Монотерапия N-ацетилцистеином в соответствии с результатами последних исследований не должна назначаться на рутинной основе всем больным ИЛФ, так как эффективность этого метода терапии имеет значение только у пациентов с ИЛФ с ТТ-генотипом TOLLIP в отличие от пациентов с СС-генотипом TOLLIP [13].

В 2012 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования по тройной терапии преднизолоном, азатиоприном и N-ацетилцистеином. Когда было собрано около 50 % данных (77 пациентов в группе комбинированной терапии и 78 в группе плацебо), плановый промежуточный анализ показал, что пациенты в группе комбинированной терапии по сравнению с группой плацебо имели повышенный уровень смертности (8 против 1; $p = 0,01$) и госпитализации (23 против 7; $p < 0,001$). Эти наблюдения в сочетании с отсутствием доказательств клинической пользы комбинированной терапии побудили независимую комиссию по мониторингу данных и безопасности рекомендовать прекращение лечения больных группы комбинированной терапии при среднем наблюдении в течение 32 нед (планируемая продолжительность терапии – 60 мес) [14].

Также в настоящее время в лечении больных ИЛФ не рекомендовано использование таких препаратов, как варфарин и амбризентан, – при их назначении в клинических исследованиях продемонстрировано ухудшение прогноза пациентов с ИЛФ (см. таблицу). Не выявлено положительных эффектов таких препаратов, как иматиниб, силденафил, бозентан и мацитентан, поэтому их использование также не рекомендовано при ИЛФ.

Таким образом, препаратами с доказанной эффективностью при лечении ИЛФ в настоящее время признаны только 2 препарата – пирфенидон и нинтеданиб.

Пирфенидон, с 2016 г. зарегистрированный в РФ, в исследованиях CAPACITY и ASCEND продемонстрировал значимое влияние на пролиферацию фибробластов, продукцию связанных с фиброзом белков и цитокинов: он понижал биосинтез и накопление интерстициального матрикса в ответ на цитокиновые факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста β и фактор роста тромбоцитов, достоверно снижал темп нарастания рестриктивных нарушений (форсированную жизненную емкость легких – ФЖЕЛ) и прогрессирование заболевания [15–17].

Высокую эффективность демонстрирует препарат нинтеданиб при ИЗЛ/ИЛФ [1, 18, 19]. Он является

Препараты для лечения идиопатического легочного фиброза, определенные в клинических исследованиях как вредные, неэффективные и эффективные [18]

Drugs for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis, defined in clinical analyses as harmful, ineffective and effective [18]

Потенциально вредные препараты Potentially harmful drugs	Амбризентан Ambrisentan Эверолимус Everolimus Преднизолон + азатиоприн + N-ацетилцистеин Prednisolone + azathioprine + N-acetylcysteine Варфарин Warfarin
Потенциально неэффективные препараты Potentially ineffective drugs	Бозентан Bosentan Иматиниб Imatinib Мацицентан Macitentan N-ацетилцистеин N-acetylcysteine Силденафил Sildenafil
Эффективные болезнь-модифицирующие препараты Effective disease-modifying drugs	Нинтеданиб Nintedanib Пирфенидон Pirfenidone

внутриклеточным ингибитором тирозинкиназ, воздействующих на рецепторы нескольких факторов роста, в том числе фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3), фактора роста фибробластов (FGFR1-3) и фактора роста тромбоцитов (PDGFR- α и PDGFR- β), которые играют значимую роль в патогенезе заболевания. Блокада указанных рецепторов приводит к подавлению профибротических сигнальных каскадов, включая пролиферацию, миграцию и дифференцировку фибробластов, а также секрецию компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Терапию больных ИЛФ нинтеданибом оценивали в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях [18, 19]. В ходе исследования TOMORROW (II фаза) изучали эффективность и безопасность разных доз препарата (50, 100, 150 мг/сут и 150 мг 2 раза в сутки) в сравнении с плацебо. Не было выявлено различий в летальности между этими группами. Однако процент больных со снижением ФЖЕЛ более чем на 10 % за 12 мес наблюдения был ниже в группе с самой высокой дозой нинтеданиба, а при других дозах не отличался по сравнению с плацебо. Исследования INPULSIS-1 и INPULSIS-2 представляли собой 2 зеркальных рандомизированных контролируемых исследования III фазы с участием в общей сложности 1066 больных, которые в соотношении 3:2 получали 150 мг нинтеданиба 2 раза в день

или плацебо в течение 52 нед. На фоне лечения у меньшего числа больных произошло абсолютное снижение ФЖЕЛ более чем на 10 %: отношение шансов (ОШ) 1,16; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,06–1,27. Кроме того, скорректированная средняя скорость снижения ФЖЕЛ в группе нинтеданиба составила 114,7 мл, а в группе плацебо – 239,9 мл: разница – 125,2 мл; 95 % ДИ 77,7–172,8 (ОШ – 1,07; 95 % ДИ 1,03–1,11). По данным суммарного анализа этих исследований было сделано заключение о том, что терапия нинтеданибом приводит к удлинению времени до первого обострения ИЛФ и увеличению времени до смерти от всех причин, замедляет прогрессирование заболевания вне зависимости от приема глюкокортикоидов. Также показано, что антирефлюксная терапия не снижает эффективности нинтеданимаба. Это стало основанием включения его в рекомендации по лечению ИЛФ с высокой степенью доказательности.

Новые разработки в лечении ИЗЛ, основанные на механизмах патогенеза, в настоящее время находятся на стадии доклинических и клинических исследований. Изучаются эффекты интерферона гамма-1b, антител против интерлейкина 3, антител против трансформирующего фактора роста β , фактора роста соединительной ткани, интегрина $\alpha\text{V}\beta 6$, селективных ингибиторов NOX4 и др. [18, 20, 21].

Так, например, В. Laleu и его коллеги в 2010 г. сообщили о разработке первого в своем классе NOX4-селективного ингибитора, который показал хорошие результаты на доклиническом этапе [22]. Ингибиторы NOX4 были оценены *in vitro* и в экспериментальных моделях фиброза. В частности, GKT137831 и GKT136901, по-видимому, являются перспективными терапевтическими агентами по сравнению с другими ферментами, содержащими

флавопротеин, с указанием специфичности для NOX1 и NOX4.

Больным с ИЗЛ при наличии показаний должна выполняться трансплантация легких; однако на сегодняшний день отсутствуют точные данные о наиболее оптимальном ее сроке, хотя в целом критерии основаны на диффузионной способности легких и прогрессировании заболевания.

Данные о лечении легочной гипертензии у больных ИЛФ весьма ограничены. В соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества у больных с тяжелой легочной гипертензией, подтвержденной при катетеризации правых отделов сердца, возможна пробная терапия препаратами, созданными для лечения легочной артериальной гипертензии, так как в ряде исследований у пациентов с легочной гипертензией на фоне ИЛФ показаны положительные эффекты, например, силденафила в виде улучшения легочной гемодинамики без ухудшения оксигенации и увеличения дистанции в тесте 6-минутной ходьбы [23].

Заключение

Алгоритм ведения пациента с ИЗЛ сложен. Прогноз заболевания зависит от времени до установления диагноза, а также от своевременности применения эффективных лекарственных препаратов, таких как нинтеданиб, пирфенидон, глюкокортикоиды и N-ацетилцистеин, по показаниям и др.

Таким образом, несмотря на негативные или недостаточно значимые результаты многих клинических исследований, поиск лекарственных препаратов продолжается в соответствии с растущим пониманием патогенетических механизмов ИЗЛ, причем в последнее время наблюдается «взрыв» на уровне доклинических исследований при ИЗЛ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Клинические рекомендации. Интерстициальный легочный фиброз. Минздрав России, Российское респираторное общество. Пересмотр 2016 г. URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>. [Clinical guidelines. Interstitial pulmonary fibrosis. Health Ministry of Russia, Russian respiratory society. Revision 2016. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>. (In Russ.)].
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):277–304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
3. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(6):733–48. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
4. Петров Д.В., Овсянников Н.В., Капурлов Э.А., Капустян О.В. Интерстициальные заболевания легких: точка зрения практического врача. *Практическая пульмонология* 2014;(1):34–8. [Petrov D.V., Ovsyannikov N.V., Kapralov E.A., Kapustian O.V. Interstitial lung diseases: point of view of the practitioner. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology* 2014;(1):34–8. (In Russ.)].
5. Rockey D.C., Bell P.D., Hill J.A. Fibrosis – a common pathway to organ injury and failure. *New Engl J Med* 2015;372(12):1138–49. DOI: 10.1056/NEJMr1300575.
6. Maher T.M. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathobiology of novel approaches to treatment. *Clin Chest Med* 2012;33(1):69–83. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.11.002.

7. Woodcock H.V., Maher T.M. The treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *F1000Prime Rep* 2014;6:16. DOI: 10.12703/P6-16.
8. Hecker L., Vittal R., Jones T. et al. NADPH oxidase-4 mediates myofibroblast activation and fibrogenic responses to lung injury. *Nat Med* 2009;15(9): 1077–81. DOI: 10.1038/nm.2005.
9. Amara N., Goven D., Prost F. et al. NOX4/NADPH oxidase expression is increased in pulmonary fibroblasts from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and mediates TGFbeta1-induced fibroblast differentiation into myofibroblasts. *Thorax* 2010;65(8):733–8. DOI: 10.1136/thx.2009.113456.
10. Laleu B., Gaggini F., Orchard M. et al. First in class, potent, and orally bioavailable NADPH oxidase isoform 4 (Nox4) inhibitors for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Chem* 2010; 53(21):7715–30. DOI: 10.1021/jm100773e.
11. Kinder B.W., Brown K.K., McCormack F.X. et al. Serum surfactant protein A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009;135(6):1557–63. DOI: 10.1378/chest.08-2209.
12. Ohnishi H., Yokoyama A., Kondo K. et al. Comparative study of KL6, surfactant protein A, surfactant protein D, and monocyte chemoattractant protein 1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(3):378–81. DOI: 10.1164/ajrccm.165.3.2107134.
13. Oldham J.M., Ma S.F., Martinez F.J. et al. IPFnet Investigators. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(12):1475–82. DOI: 10.1164/rccm.201505-1010OC.
14. Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366(21):1968–77. DOI: 10.1056/NEJMoa1113354.
15. Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377(9779):1760–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
16. Oku H., Shimizu T., Kawabata T. 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): 400–8. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.06.046.
17. King T.E. Jr., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2083–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.
18. Richeldi L., Collard H.R., Jones M.G. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017;389(10082):1941–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30866-8.
19. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2071–82. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
20. Wolters P.J., Collard H.R., Jones K.D. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2014;9:157–79. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104706.
21. Wolters P.J., Blackwell T.S., Eickelberg O. et al. Time for a change: is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic? *Lancet Respir Med* 2018;6(2):154–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30007-9.
22. Svegliati S., Spadoni T., Moroncini G., Gabrielli A. NADPH oxidase, oxidative stress and fibrosis in Systemic Sclerosis. *Free Radic Biol Med* 2018. PII: S0891-5849(18)30731-7. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.554.
23. Madden B.P., Allenby M., Loke T., Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol* 2006;44(5):372–6. DOI: 10.1016/j.vph.2006.01.013.

ORCID авторовН. А. Шостак: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>А.А. Клименко: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>А. А. Кондрашов: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>**ORCID of authors**N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>A. A. Kondrashov: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.**Financing.** The study was performed without external funding.**Статья поступила:** 1.05.2018. **Принята в печать:** 3.05.2018.**Article received:** 1.05.2018. **Accepted for publication:** 3.05.2018.