

Современные принципы и перспективы медикаментозной терапии интерстициальных заболеваний легких у детей

Н.С. Лев, Ю.Л. Мизерницкий

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Modern principles and prospects for drug therapy of interstitial lung diseases in children

N.S. Lev, Yu.L. Mizernitsky

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

В статье обсуждаются принципы и перспективы терапии интерстициальных заболеваний легких у детей. Многие интерстициальные заболевания легких протекают с прогрессирующим фиброзом, поэтому в настоящее время особенно актуально использование новых препаратов, обладающих антифиброзной активностью. К таким препаратам относятся пирфенидон и нинтеданиб. Терапия интерстициальных заболеваний легких с использованием антифиброзных препаратов у детей — новое перспективное направление.

Ключевые слова: дети, интерстициальные болезни легких, лечение, глюкокортикостероиды, антифиброзные препараты.

Для цитирования: Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л. Современные принципы и перспективы медикаментозной терапии интерстициальных заболеваний легких у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 18–22. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-18-22

The article discusses the principles of therapy and prospects for the treatment of interstitial lung diseases in children. Many of interstitial lung diseases occur with progressive fibrosis, so the use of new antifibrotic drugs is especially relevant now. These drugs include pirfenidone and nintedanib. Therapy of interstitial lung diseases using antifibrotic drugs in children is a promising new direction.

Key words: Children, interstitial lung disease, treatment, corticosteroids, antifibrotic drugs.

For citation: Lev N.S., Mizernitsky Yu.L. Modern principles and prospects for drug therapy of interstitial lung diseases in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(3): 18–22 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-18-22

Интерстициальные заболевания легких — гетерогенная группа заболеваний, при которых первично поражаются интерстиций, альвеолы и периальвеолярные ткани. Заболевания характеризуются рестриктивными нарушениями, прогрессирующей дыхательной недостаточностью, рентгенологическими признаками двусторонней диссеминации.

В настоящее время известно более 200 заболеваний, имеющих признаки интерстициальных болезней легких. В связи с этим в МКБ-10 нет единой рубрики, объединяющей эти заболевания, и они представлены в различных подклассах и даже классах. По данным отдельных исследователей, заболеваемость интерстициальными заболеваниями легких у детей колеблется от 0,13 до 16,2 на 100 тыс. детей, распространенность их составляет 0,15–0,38 случая на 100 тыс. [1, 2].

© Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л., 2022

Адрес для корреспонденции: Лев Наталья Сергеевна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-8178-4630
e-mail: n.lev@mail.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0740-1718
e-mail: yulmiz@mail.ru

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Многие интерстициальные заболевания легких относят к редким заболеваниям с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом, так как в их исходе формируются необратимый легочный фиброз и тяжелая дыхательная недостаточность [3, 4]. Легочный фиброз отмечается у 18–32% всех взрослых больных с интерстициальными заболеваниями легких [5]. В последние годы стал использоваться термин «интерстициальные заболевания легких с фенотипом прогрессирующего фиброза». Принципиально важно, что установлены общие механизмы фиброза легочной ткани при различных интерстициальных болезнях легких [6]. Фиброз легочной ткани при этом характеризуется прогрессирующим, самоподдерживающимся и независимым от этиологии и патогенеза и триггеров течением [7–9].

Интерстициальные заболевания легких в детском возрасте включают нозологические формы, которые встречаются у взрослых, а также заболевания, характерные только для детей, такие как гиперплазия нейроэндокринных клеток в младенчестве и заболевания, связанные с наследственными факторами и нарушениями роста и развития [3, 10, 11]. В педиатрической практике фенотип прогрессирующего фиброза наблюдается при разных нозологических формах интерстициальных болезней легких, в том числе при гиперсенситивном пневмоните, идиопатическом гемосидерозе, синдроме Хаммена–Рича, гистиоцитозе, генетических

нарушениях сурфактанта (например, мутации в генах *SFTPC*, *ABCA3* и *NKX2.1*), ревматических заболеваниях и лучевых поражениях легочной ткани [10–17]. Как и у взрослых пациентов, у детей с прогрессирующим фиброзом при интерстициальных заболеваниях легких наблюдается ухудшение клинических симптомов и снижение функции легких [10].

Разнородность этиологии и патогенеза интерстициальных заболеваний легких и отсутствие рандомизированных международных клинических исследований по оценке эффективности схем терапии делают невозможным предоставление конкретных рекомендаций по лечению детей с данной патологией. Поэтому единого принципа лечения детей, больных интерстициальными заболеваниями легких, особенно неясной этиологии, не разработано [1, 11]. Вместе с тем принципиальным видится начало терапии на ранних, обратимых стадиях заболевания. Большинство схем терапии интерстициальных заболеваний легких основаны на концепции подавления воспаления в целях предотвращения прогрессирования фиброза [18].

Для лечения разных форм интерстициальных заболеваний легких используются различные лекарственные средства, включая противовоспалительные и иммуномодулирующие (например, глюкокортикостероиды, цитотоксические, иммуносупрессивные препараты, гидроксихлорохин, внутривенный иммуноглобулин и другие биологические агенты). По данным клинической литературы, текущий стандарт лечения включает эмпирическое использование системных глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов, гидроксихлорохина [1, 18–21].

Системные глюкокортикостероиды до недавнего времени были основой медикаментозной терапии большинства интерстициальных болезней легких. Эти препараты способны модифицировать иммунный ответ организма на разнообразные раздражители. Глюкокортикостероиды уменьшают воспаление путем уменьшения проницаемости капилляров и подавления активности полиморфноядерных лейкоцитов. Противовоспалительное действие глюкокортикостероидов основано также на ингибировании миграции клеток воспаления (нейтрофилов и моноцитов) в ткань легких, препятствии высвобождению цитокинов, супрессии иммунного ответа. Подавление иммунопосредованного альвеолита и механизмов воспаления может снизить прогрессирование фиброза при интерстициальных заболеваниях легких.

Глюкокортикостероиды — основной препарат в терапии гиперсенситивного пневмонита — заболевания с наиболее благоприятным прогнозом среди интерстициальных заболеваний легких у детей при условии ранней диагностики, элиминации причинно-значимого аллергена и своевременном начале терапии [22, 23]. Другие интерстициальные заболевания легких, которые демонстрировали положительный ответ на глюкокортикостероиды, включают

неспецифическую интерстициальную пневмонию, лимфоцитарную интерстициальную пневмонию, криптогенную организующую пневмонию, синдром эозинофильной пневмонии, саркоидоз, легочный гемосидероз, ревматические заболевания и заболевания соединительной ткани с интерстициальными поражениями легких [24–26]. Доза и длительность терапии глюкокортикостероидами значительно варьирует. Типичная дозировка преднизона/преднизолона составляет 1–2 мг/кг/сут до тех пор, пока симптомы болезни не будут контролироваться, и затем снижается до самой низкой эффективной дозы. Препараты могут назначаться в высоких импульсных дозах (10–30 мг/кг/сут) в течение 3 дней подряд ежемесячно, затем частота дозирования уменьшается после стабилизации клинического течения. Положительный эффект от глюкокортикостероидов служит хорошим прогностическим признаком для дальнейшего течения болезни.

Применение ингаляционных глюкокортикостероидов при интерстициальных заболеваниях легких, особенно при гиперсенситивном пневмоните, патогенетически обосновано и клинически эффективно, так как в патологический процесс, как правило, вовлекаются мелкие дыхательные пути. Лечение ингаляционными глюкокортикостероидами при интерстициальных заболеваниях легких тем более целесообразно, если реактивность дыхательных путей подтверждена при функциональном исследовании внешнего дыхания. Следует подчеркнуть, что назначение ингаляционных глюкокортикостероидов при интерстициальных заболеваниях легких и при гиперсенситивном пневмоните осуществляется по принципу off-label. Вместе с тем наш собственный опыт назначения ингаляционных глюкокортикостероидов в средних и высоких дозах (от 500 до 1500 мкг/сут по будесониду) в течение длительного времени, как правило, не менее 1 года, давал у детей с гиперсенситивным пневмонитом положительный клинический эффект [3].

В отсутствие клинического и функционального эффекта от терапии глюкокортикостероидами актуальным является назначение иммуномодулирующих или цитостатических препаратов. Иммуномодулирующие препараты используются в качестве терапии второй линии, если ответ на глюкокортикостероиды не получен, или в качестве дополнительного к ним вспомогательного средства при тяжелом или быстро прогрессирующем течении заболевания. Иммуномодулирующие препараты, используемые у пациентов с интерстициальными болезнями легких, включают азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин, микофенолат мофетил [27–29]. Эти же препараты используются и у детей, однако общепринятых схем терапии нет [1, 18–21]. В настоящее время в Европе проводится одно рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое открытое исследование фазы IIa по использованию

гидроксихлорохина при интерстициальных заболеваниях легких у детей, которое планируется завершить к 2024 г. (ClinicalTrials.gov ID: NCT02615938).

Другой подход к терапии интерстициальных болезней легких — применение антиоксидантной терапии, так как дисбаланс в системе оксиданты/антиоксиданты играет важную роль в процессах повреждения и воспаления легких. В ряде исследований показан дефицит основного естественного экстрацеллюлярного антиоксиданта глутатиона на уровне альвеол. Предшественником глутатиона в организме служит N-ацетилцистеин. Терапия N-ацетилцистеином у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, приводила к достоверному улучшению функциональных легочных показателей и повышению уровня глутатиона в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [30]. Биологические методы лечения, используемые у детей, включают гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор для лечения легочного альвеолярного протеиноза, моноклональные антитела, в том числе ритуксимаб, для терапии аутоиммунных заболеваний легких и васкулитов; внутривенный иммуноглобулин; ингибиторы α -фактора некроза опухоли, антагонисты интерлейкина-1 и интерлейкина-6 для некоторых аутоиммунных заболеваний, сопровождающихся интерстициальным поражением легких [12, 31, 32].

У пациентов с интерстициальными заболеваниями легких и прогрессирующим легочным фиброзом требуется своевременное назначение антифибротической терапии. Основные надежды в терапии интерстициальных болезней легких связаны с двумя препаратами: пирфенидон и нинтеданиб. Клинические исследования, выполненные в последние годы, показали, что пирфенидон и нинтеданиб замедляли снижение функции легких и улучшали выживаемость пациентов с идиопатическим фиброзом легких и другими интерстициальными заболеваниями легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом.

Пирфенидон — пероральный антифибротический препарат с множественными эффектами (регуляция профибротических и провоспалительных каскадов цитокинов, уменьшение пролиферации фибробластов и синтеза коллагена). Препарат блокирует митогенные эффекты профибротических цитокинов, снижает синтез экстрацеллюлярного матрикса и ингибирует эффекты трансформирующего β -фактора роста. В последние годы в рандомизированных многоцентровых клинических исследованиях показано, что пирфенидон имеет приемлемый профиль безопасности и переносимости и замедляет прогрессирование заболевания у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом и другими прогрессирующими фиброзными интерстициальными заболеваниями легких [33, 34]. Клинические исследования по оценке эффективности и безопасности пирфенидона при интерстициальных заболеваниях

легких у пациентов детского возраста до настоящего времени не проводилось.

Нинтеданиб (ингибитор тирозинкиназ) — препарат с доказанной эффективностью при лечении идиопатического легочного фиброза и других интерстициальных болезней легких с прогрессирующим легочным фиброзом [5, 35]. Нинтеданиб эффективно блокирует рецепторные и нереперторные тирозинкиназы, которые участвуют в инициации и прогрессировании легочного фиброза, такие как рецепторы фактора роста эндотелия сосудов, рецепторы тромбоцитарного фактора роста, активность киназы рецептора фактора роста фибробластов и тирозинкиназы семейства Src (Lck, Lyn и Flt-3) [36]. В рамках программы клинических исследований у взрослых нинтеданиб вызывал стойкое и клинически значимое замедление прогрессирующего снижения функции легких, измеряемой по форсированной жизненной емкости легких, в течение 52 нед [37–39]. Преимущества нинтеданиба убедительно продемонстрированы в клинических исследованиях у взрослых пациентов при фиброзирующих интерстициальных заболеваниях легких [39]. В настоящее время нинтеданиб одобрен для лечения идиопатического легочного фиброза и других хронических фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких с прогрессирующим фенотипом в США, странах Европы, России [40, 41].

В декабре 2020 г. в Москве состоялся Междисциплинарный совет экспертов, по результатам работы которого разработаны алгоритм диагностики и ведения пациентов с интерстициальными заболеваниями легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом и критерии отбора больных для назначения антифибротической терапии нинтеданибом. В резолюции Междисциплинарного совета экспертов указывается, что в случаях, когда при стандартной терапии интерстициального заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом клиническое состояние пациента и легочная функция и/или фибротические изменения в легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения не стабилизируются, показана антифибротическая терапия нинтеданибом [4].

До недавнего времени клинические испытания антифибротических препаратов у детей с интерстициальными заболеваниями легких не проводились. В 2019 г. был разработан проект клинического исследования по оценке фармакокинетики и безопасности нинтеданиба у детей и подростков (6–17 лет) с клинически значимой фиброзирующей интерстициальной болезнью легких. Основная цель этого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования (1199–0337 или InPedILD; ClinicalTrials.gov: NCT04093024) — получить информацию о дозировке и безопасности, а также изучить потенциальные клинические преимущества лечения нинтеданибом детей с фиброзирующим течением интерстициального заболевания легких [11].

Это исследование (фаза III InPedILD) представляет собой многоцентровое многонациональное проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование нинтеданиба в дополнение к стандартной терапии в течение 24 нед (двойное слепое) с последующим применением нинтеданиба различной продолжительности (открытое) у детей и подростков с клинически значимым фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких. Набор пациентов ожидается примерно в 70 центрах (24 стран) [42].

В качестве перспективных направлений терапии видится использование новых более эффективных антифиброзных препаратов, ингибиторов цитокинов, препаратов сурфактанта, генной терапии.

Общие рекомендации ведения детей с интерстициальными заболеваниями легких основаны на принципах ведения всех больных с хроническими заболеваниями легких. К ним относятся тщательное внимание к росту и питанию ребенка, профилактика инфекций дыхательных путей, особенно в периоды высокой респираторной вирусной активности, в том числе новой коронавирусной инфекции, своевременная вакцинация (в том числе к таким возбудителям, как респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа и пневмококк),

лечение вторичных инфекций, при необходимости обеспечение кислородной поддержки. Кислородная терапия как непрерывно, так и во время сна необходима для облегчения симптомов и снижения риска или остановки прогрессирования легочной гипертензии и формирования легочного сердца, связанных с гипоксией. Детям и подросткам с интерстициальными заболеваниями легких следует избегать активного и пассивного курения, а также воздействия паров электронных сигарет. Рекомендуется лечение сопутствующей патологии, включая атопические заболевания, апноэ во сне, дисфагию и аспирацию.

Заключение

Таким образом, проблема интерстициальных заболеваний легких одна из актуальнейших в пульмонологии детского возраста и клинической медицине в целом. Разработка современных принципов терапии интерстициальных заболеваний легких в детском возрасте составляет предмет интенсивных исследований и необходима для оказания больным детям адекватного высокотехнологичного современного уровня медицинской помощи, повышения качества их жизни, предотвращения ранней инвалидизации и смертности.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Bush A., Cunningham S., de Blic J., Barbato A., Clement A., Epaud R. et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax* 2015; 70(11): 1078–1084. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349
2. Saddi V., Beggs S., Bennetts B. Childhood interstitial lung diseases in immunocompetent children in Australia and New Zealand: a decade's experience. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 133. DOI: 10.1186/s13023-017-0637-x
3. Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л. Клинические варианты интерстициальных болезней легких в детском возрасте. М: Медпрактика-М, 2021; 368 с. [Lev N.S., Mizernitskiy Yu.L. Clinical variants of interstitial lung diseases in childhood M.: Medpraktika-M, 2021; 368 p. (in Russ.)]
4. Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Тюрин И.Е., Белевский А.С., Терпигорев С.А., Ананьева Л.П. и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. *Пульмонология* 2021; 31(4): 505–510. [Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Tyurin I.E., Belevskiy A.S., Terpigorev S.A., Ananyeva L.P. et al. Chronic fibrosing progressing interstitial lung disease: a decision of Multidisciplinary Expert Board. *Pul'monologiya* 2021; 31(4): 505–510. (in Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510
5. Wijsenbeek M., Kreuter M., Olson A., Fischer A., Bendstrup E., Wells C.D. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin* 2019; 35(11): 2015–2024. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040
6. Chanda D., Otoupalova E., Smith S.R., Volckaert T., De Langhe S.P., Thannickal V.J. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis. *Mol Aspects Med* 2019; 65: 56–69. DOI: 10.1016/j.mam.2018.08.004
7. Flaherty K.R., Brown K.K., Wells A.U., Clerisme-Beaty E., Collard H.R., Cottin V. et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir Res* 2017; 4: e000212
8. Авдеев С.Н., Ананьева Л.П., Жилев Е.В., Зонина Е.В., Клименко А.А., Конева О.А. и др. Резолюция Совета экспертов, посвященного теме «Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии» (14 октября 2019 г., Москва). *Современная ревматология* 2020; 14(1): 125–128. [Avdeev S.N., Ananyeva L.P., Zhilyaev E.V., Zonova E.V., Klimenko A.A., Koneva O.A. et al. The resolution of the Expert Council on Interstitial Lung Diseases in Systemic Scleroderma (Moscow, October 14, 2019). *Sovremennaya revmatologiya* 2020; 14(1): 125–128. (in Russ.)] DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-125-128
9. Wong A.W., Ryerson C.J., Guler S.A. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res* 2020; 21(1): 32. DOI: 10.1186/s12931-020-1296-3
10. Fan L.L., Dishop M.K., Galambos C., Askin F.B., White F.V., Langston C. et al. Diffuse lung disease in biopsied children 2 to 18 years of age. Application of the chILD classification scheme. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1498–1505. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201501-064OC
11. Detering R.R., DeBoer E.M., Cidon M.J., Robinson T.E., Warburton D., Young L.R. Approaching clinical trials in childhood interstitial lung disease and pediatric pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1219–1227. DOI: 10.1164/rccm.201903-0544CI
12. Vece T.J., Young L.R. Update on diffuse lung disease in children. *Chest* 2016; 149 (3): 836–845. DOI: 10.1378/chest.15-1986
13. Kröner C., Reu S., Teusch V., Schams A., Grimmelt A.C., Barker M. et al. Genotype alone does not predict the clinical course of SFTPC deficiency in paediatric patients. *Eur Respir J* 2015; 46: 197–206. DOI: 10.1183/09031936.00129414
14. Doan M.L., Guillerman R.P., Dishop M.K., Nogee L.M., Langston C., Mallory G.B. et al. Clinical, radiological and

- pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax* 2008; 63: 366–373. DOI: 10.1136/thx.2007.083766
15. Campo I., Zorzetto M., Mariani F., Kadija Z., Morbini P., Dore R. et al. A large kindred of pulmonary fibrosis associated with a novel ABCA3 gene variant. *Respir Res* 2014; 15: 43. DOI: 10.1186/1465-9921-15-43
 16. Cidon M., Bansal M., Hartl D. Pulmonary manifestations of rheumatologic diseases. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29: 311–319. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000496
 17. Wolf M.S., Chadha A.D., Carroll C.M., Borinstein S.C., Young L.R. Unusual progression and subsequent improvement in cystic lung disease in a child with radiation-induced lung injury. *Pediatr Radiol* 2015; 45: 1086–1090. DOI: 10.1007/s00247-014-3223-6
 18. Clement A., Nathan N., Epaul R., Fauroux B., Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 22. DOI: 10.1186/1750-1172-5-22
 19. Braun S., Ferner M., Kronfeld K., Griesse M. Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50: 410–419. DOI: 10.1002/ppul.23133
 20. Saddi V., Beggs S., Bennetts B., Harrison J., Hime N., Kapur N. et al. Childhood interstitial lung diseases in immunocompetent children in Australia and New Zealand: a decade's experience. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 133. DOI: 10.1186/s13023-017-0637-x
 21. Clement A. ERS Task Force. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J* 2004; 24: 686–697. DOI: 10.1183/09031936.04.00089803
 22. Clement A., Eber E. Interstitial lung diseases in infants and children. *Eur Respir J* 2008; 31: 658–666. DOI: 10.1183/09031936.00004707
 23. Fan L.L., Deterding R.R., Langston C. Pediatric interstitial lung disease revisited. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38(5): 369–378. DOI: 10.1002/ppul.20114
 24. Gorkem S.B., Köse S., Lee E.Y., Doğanay S., Coskun A.S., Köse M. Thoracic MRI evaluation of sarcoidosis in children. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52(4): 494–499. DOI: 10.1002/ppul.23614
 25. Коган Е.А., Корнев Б.М., Попова Е.Н., Фомин В.В. Интерстициальные болезни легких. Практическое руководство. Под редакцией Н.А. Мухина. М: Литтерра, 2007; 432 с. [Kogan E.A., Kornev B.M., Popova E.N., Fomin V.V. Interstitial lung diseases. Practical guide. Edited by N.A. Mukhin. M: Litterra, 2007; 432 p. (in Russ.)]
 26. Илькович М.М. Диссеминированные заболевания легких. GEOTAR-Media. 2011; 480 с. [Ilkovich M.M. Disseminated lung diseases. GEOTAR-Media. 2011; 480 s. (in Russ.)]
 27. Morriset J., Johansson K.A., Vittinghoff E., Aravena C., Elicker B.M., Jones K.D. et al. Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2017; 151 (3): 619–625. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.029
 28. Fiddler C.A., Simler N., Thillai M., Parfrey H. Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis — A single-centre experience. *Clin Respir J* 2019; 13(12): 791–794. DOI: 10.1111/crj.13086
 29. Adegunsoye A., Oldham J.M., Perez E.R.F., Hamblin M., Patel N., Tener M. et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res* 2017; 3(3): 000162017. DOI: 10.1183/23120541.00016-2017
 30. Попова Е.Н., Корнев Б.М., Резникова К.У., Кондарова О.В. Патогенетическое и клиническое обоснование применения N-ацетилцистеина (Флуимицила) при идиопатическом фиброзирующем альвеолите. Пульмонология 2005; 1: 34–41. [Popova E.N., Kornev B.M., Reznikova K.U., Kondarova O.V. Pathogenetic and clinical rationale for the use of N-acetylcysteine (Fluimucil) in idiopathic fibrosing alveolitis. *Pul'monologiya* 2005; 1: 34–41 (in Russ.)].
 31. Griesse M. Pulmonary alveolar proteinosis: a comprehensive clinical perspective. *Pediatrics* 2017; 140 (2): e20170610. DOI: 10.1542/peds.2017-0610
 32. Breuer O., Schultz A. Side effects of medications used to treat childhood interstitial lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2018; 28: 68–79. DOI: 10.1016/j.prrv.2018.03.002
 33. Maher T.M., Corte T.J., Fischer A., Kreuter M., Lederer D.J., 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8
 34. Behr J., Prasse A., Kreuter M., Johow J., Rabe K.F., 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30554-3
 35. Wells A.U., Flaherty K.R., Brown K.K., Yoshikazu I., 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9
 36. Wollin L., Distler J.H.W., Redente E.F., Riches D.W.H., Stowasser S., Schlenker-Herz R. et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900161. DOI: 10.1183/13993003.00161-2019
 37. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G., Azuma A., Brown K.K., Costabel U. et al. For the IMPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584
 38. Distler O., Highland K.B., Gahlemann M., Azuma A., Fischer A., Mayes M.D. et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 2518–2528. DOI: 10.1056/NEJMoa1903076
 39. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V., Devaraj A., Walsh S.L.F., Inoue Y. et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019; 381: 1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681
 40. European Medicines Agency. OFEV® (nintedanib): Summary of Product Characteristics. www.ema.europa.eu/documents/product-information/ofev-epar-product-information_en.pdf. Ссылка активна на 10 января 2020
 41. U.S. Food & Drug Administration. OFEV® (nintedanib): prescribing information. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/205832s013lbl.pdf. Ссылка активна на 24 сентября 2020
 42. Deterding R., Griesse M., Deutsch G., Warburton D., DeBoer E.M., Cunningham S. et al. Study design of a randomised, placebo-controlled trial of nintedanib in children and adolescents with fibrosing interstitial lung disease. *ERJ Open Res* 2021; 7(2): 00805–2020. DOI: 10.1183/23120541.00805-2020

Поступила: 01.02.22

Received on: 2022.02.01

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.