

Легочные фиброзы: новые горизонты и клинические решения

II Экспертный совет «Идиопатический легочный фиброз и прогрессирующие легочные фиброзы. Реальная практика»

Обзор симпозиума 26 октября 2024 г., Сочи, Россия

Аннотация

В обзоре представлены ключевые материалы симпозиума II Экспертного совета, посвященного идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ) и прогрессирующим легочным фиброзам, состоявшегося 26 октября 2024 г. в Сочи. Рассмотрены последние научные достижения в понимании патогенеза ИЛФ, включая генетические аспекты и роль фиброstarения. Обсуждены обновленные клинические рекомендации Европейского респираторного общества / Американского торакального общества / Японского респираторного общества / Латиноамериканской торакальной ассоциации (2022 г.) по диагностике, акцентирующие значение трансбронхиальной криобиопсии и паттернов высокоразрешающей компьютерной томографии. Особое внимание уделено новым терапевтическим подходам: антифибротическим препаратам (нинтеданибу, пирфенидону), ингаляционным формам, а также перспективным лекарственным средствам в фазе клинических исследований. Представлены результаты исследований по оценке прогностической значимости симптомов (кашель, крепитация) и эффективности биоэквивалентных препаратов. Отражены данные Российского регистра пациентов с ИЛФ, подчеркивающие важность стандартизации диагностики и мониторинга. Материал включает клинический разбор случая, демонстрирующий долгосрочную терапию пирфенидоном. Обзор предназначен для пульмонологов, ревматологов и специалистов, занимающихся интерстициальными заболеваниями легких.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, антифибротическая терапия, клинические рекомендации, пирфенидон

Для цитирования: Легочные фиброзы: новые горизонты и клинические решения. II Экспертный совет «Идиопатический легочный фиброз и прогрессирующие легочные фиброзы. Реальная практика». Обзор симпозиума 26 октября 2024 г., Сочи, Россия. Consilium Medicum. 2025;27(3):165–178. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203266

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Pulmonary fibrosis: New horizons and clinical solutions: A review

II Expert Council “Idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibroses. Real Practice”

Symposium Review October 26, 2024, Sochi, Russia

Abstract

This review summarizes key materials from Symposium II of the Expert Council on idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and progressive pulmonary fibrosis, held on October 26, 2024, in Sochi. It highlights recent scientific advances in understanding the pathogenesis of IPF, including genetic factors and the role of fibrostarience. Discussed are the updated clinical guidelines from the European Respiratory Society (ERS), American Thoracic Society (ATS), Japanese Respiratory Society (JRS), and Asociación Latinoamericana del Thorax (ALAT) (2022) on diagnosis, emphasizing the value of transbronchial lung cryobiopsy and high-resolution computed tomography (HRCT) patterns. Special attention is given to novel therapeutic approaches: antifibrotic drugs (nintedanib, pirfenidone), inhaled formulations, and promising agents in clinical trial phases. Research findings on the prognostic significance of symptoms (cough, crackles) and the efficacy of bioequivalent drugs are reviewed. Data from the Russian IPF patient registry underscore the importance of standardized diagnostics and monitoring. The material includes a clinical case analysis demonstrating long-term pirfenidone therapy. This review is intended for pulmonologists, rheumatologists, and specialists in interstitial lung diseases.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, antifibrotic therapy, clinical guidelines, pirfenidone

For citation: Pulmonary fibrosis: New horizons and clinical solutions: A review. II Expert Council “Idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibroses. Real Practice”. Symposium Review October 26, 2024, Sochi, Russia. Consilium Medicum. 2025;27(3):165–178. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203266

Спикеры / Speakers

Авдеев Сергей Николаевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Чикина Светлана Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Трушенко Наталья Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), науч. сотр. Научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания ФГБУ «НИИ пульмонологии»

Киняйкин Михаил Федорович – канд. мед. наук, доц. Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ, зав. Краевым пульмонологическим центром ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница №1»

Sergey N. Avdeev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Svetlana Iu. Chikina – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Natalia V. Trushenko – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Research Institute of Pulmonology

Mikhail F. Kinyaikin – Cand. Sci. (Med.), Pacific State Medical University, Primorsky Territory Clinical Hospital No.1

С.Н. Авдеев. Идиопатический легочный фиброз и прогрессирующие легочные фиброзы: новости Американского торакального общества, Европейского респираторного общества 2024 г.



Сергей Николаевич Авдеев рассказал о научных исследованиях, которые были представлены на конгрессе Европейского респираторного общества (ERS) и конференции Американского торакального общества (ATS) в 2024 г.

Первая публикация посвящена практике ведения больных идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) в Европе "Treatment patterns and patient journey in progressive pulmonary fibrosis" [1] (рис. 1).

В исследовании участвовали 265 специалистов и более 1300 пациентов. В результате получены данные о том, что в европейских странах (Германии, Испании, Италии, Англии и Франции) на постановку диагноза ИЛФ уходит примерно 1,5 года. Из симптомов, с которыми обращается пациент, на 1-м месте стоит одышка. Врач, к которому пациент обращается в первую очередь, – врач общей практики. Однако в большинстве случаев диагноз ИЛФ ставит пульмонолог.

Далее лектор выделяет исследование "Idiopathic pulmonary fibrosis: From common microscopy to single-cell biology and precision medicine" [2]. В обзоре представлена эволюция патогенеза ИЛФ: от представлений о хроническом воспалении до понимания таких механизмов, как аберрантная активация эпителия. Большое значение уделяется генетическим открытиям, затрагиваются вопросы фибростарения (рис. 2).

В обзоре "Genetics and Genomics of Pulmonary Fibrosis: Charting the Molecular Landscape and Shaping Precision Medicine" [3] показана история открытий генов, которые могут быть связаны с развитием легочного фиброза. В настоящее время складывается цельная картина, когда за каждым механизмом патогенеза стоит какое-либо генетическое изменение. В качестве примера Сергей Николаевич приводит *MUC5B* – самый известный и частый ген, который определяется у пациентов с ИЛФ. Он отвечает за изменение интеграции эпителия, и в том числе за пролиферацию фибробластов.

Лектор отмечает, что не за горами то время, когда каждый пациент с легочным фиброзом будет генотипирован. Сегод-

ня существуют успешные примеры практического полного охвата генотипированием при муковисцидозе, когда генотип известен в 98% случаев муковисцидоза в России.

Далее лектор рассказывает об исследованиях, посвященных диагностике ИЛФ.

Автор начинает этот раздел с упоминания о Российском регистре больных ИЛФ [4] (рис. 3).

Сергей Николаевич обращает внимание на наиболее известные симптомы и клинические признаки ИЛФ: одышку, крепитацию, кашель, а также на тот факт, что у 1/3 пациентов была продукция мокроты, что не является характерным признаком ИЛФ.

Исследование, посвященное новой шкале для определения прогноза [5]. Шкала включает диффузионную способность, одышку по mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки), тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) и GAP (Gender, Age, Physiology); рис. 4.

Лектор находит шкалу полезной, но обращает внимание на большой удельный вес показателя «одышка по mMRC», являющегося клиническим признаком.

Кашель при ИЛФ изучали в исследовании "Epidemiology and prognostic significance of cough in fibrotic interstitial lung disease" [6]. Канадские коллеги проанализировали более 1 тыс. пациентов с ИЛФ и приблизительно 3 тыс. больных с прогрессирующим легочным фиброзом (ПЛФ). Среди пациентов с ИЛФ тяжелый кашель, который определяли при значениях 30 мм и более по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ), наблюдается у 43% опрошенных (рис. 5).

Эта же шкала показывает значимость кашля, чем тяжелее больной по шкале GAP, тем сильнее кашель. Оценивалась связь между тяжестью кашля, качеством жизни (КЖ) и прогрессированием заболевания. Во всех случаях обнаружены достоверно значимые ассоциации. Таким образом, кашель определяет КЖ больных, и, вероятно, связан с прогрессированием заболевания.

В следующем исследовании британской группы авторов "Cough Severity Visual Analog Scale Assesses Cough Burden and Predicts Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis" тоже изучали кашель [7]. В ней пациенты разделены по тяжести кашля, который оценивали по ВАШ. Тяжелому кашлю

Рис. 1. Путь пациента с ИЛФ в Европе.



Рис. 2. Эволюция патогенеза ИЛФ.

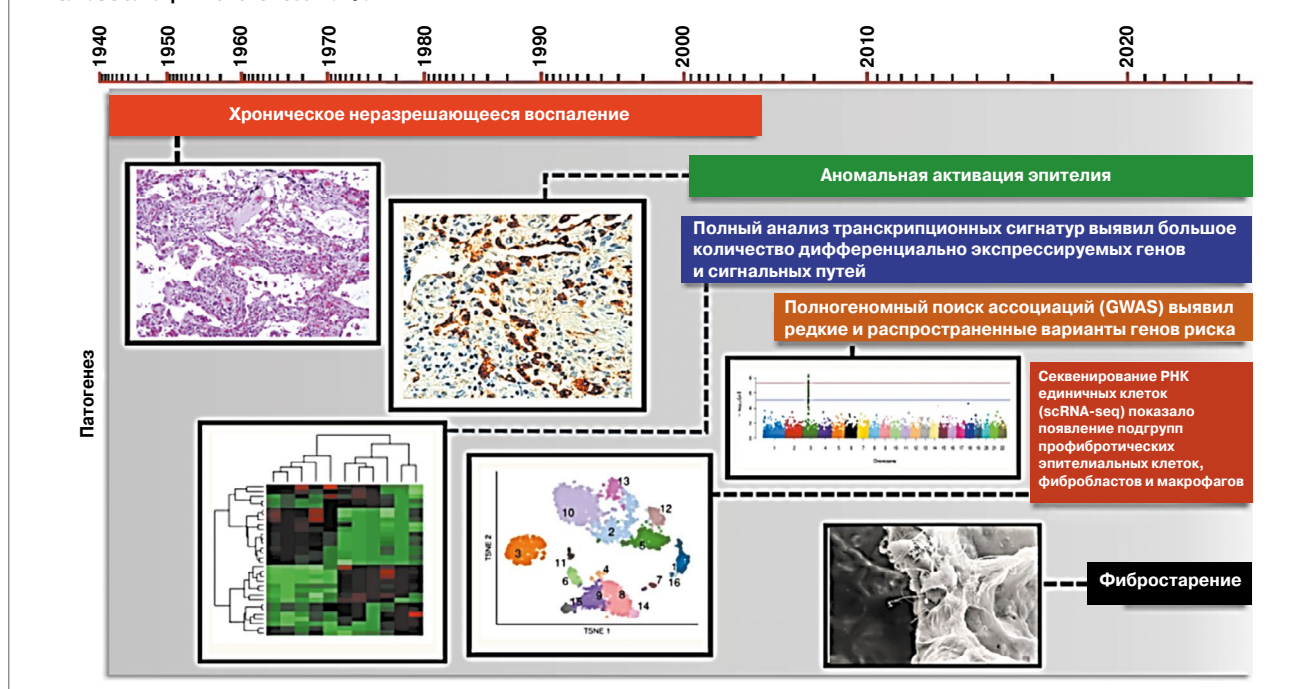


Рис. 3. Симптомы и клинические признаки ИЛФ.



соответствовало значение больше 30 мм по данной шкале. Согласно полученному результату тяжелый кашель является прогностически неблагоприятным признаком. Это одно из первых исследований, которое показывает значение кашля в оценке прогноза пациента (рис. 6).

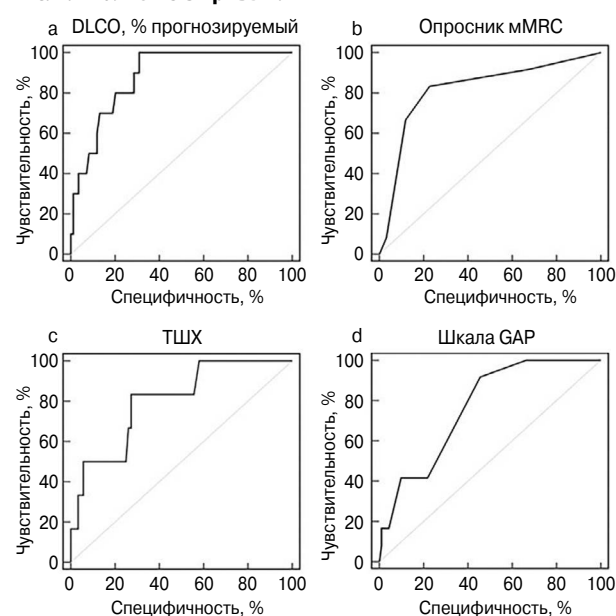
"Productive cough associated with patient-reported outcomes and computed tomography analysis results in idiopathic pulmonary fibrosis" [8] – исследование японских авторов по изучению продуктивного кашля при ИЛФ. Это первое исследование, показывающее, что продуктивный кашель ухудшает КЖ больных (рис. 7).

Авторы научного исследования "Reliability of crackles in fibrotic interstitial lung disease" [9] анализируют значение крепитации и ее изменение со временем как возможный признак неблагоприятного прогноза. В исследовании принимали участие пульмонологи-эксперты в области интерстициальных заболеваний и обычные пульмонологи.

На изображении показаны частые точки выслушивания крепитации (рис. 8).

Ученые пришли к выводу о том, что воспроизводимость крепитации как звукового феномена между разными врачами была довольно хорошей, один и тот же врач воспроизводит крепитацию с высокой частотой. Проанализированы пациенты с интервалом в 12 мес на предмет связи изменения крепитации и прогрессирования заболевания. Результат оказался недостоверным, тем не менее это исследование положило начало изучению крепитации как потенциального маркера прогрессирования заболевания.

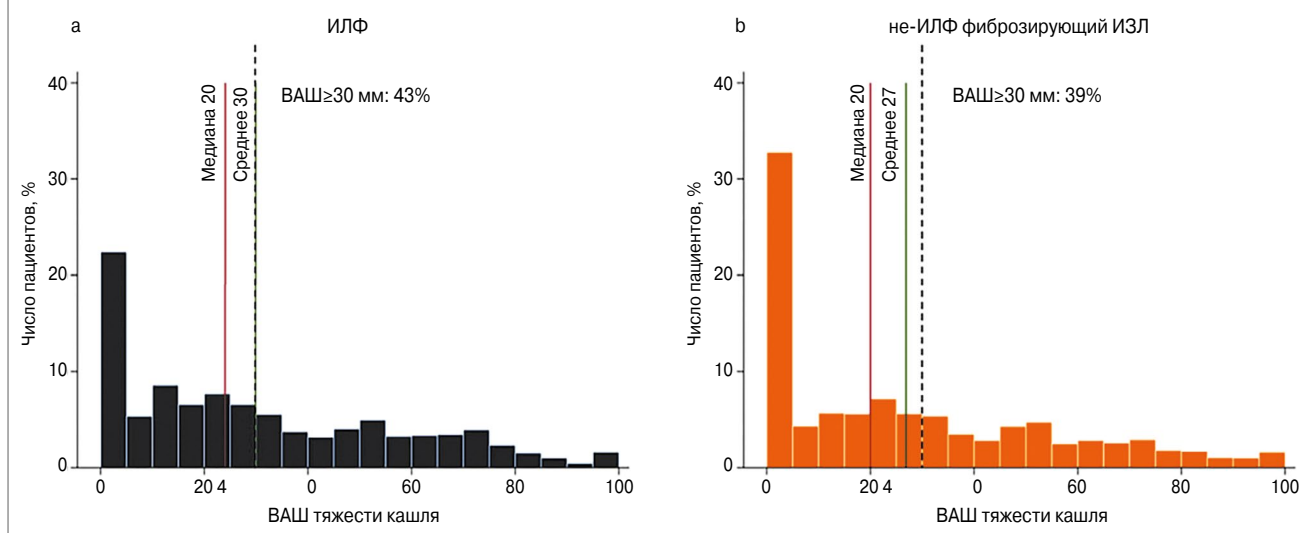
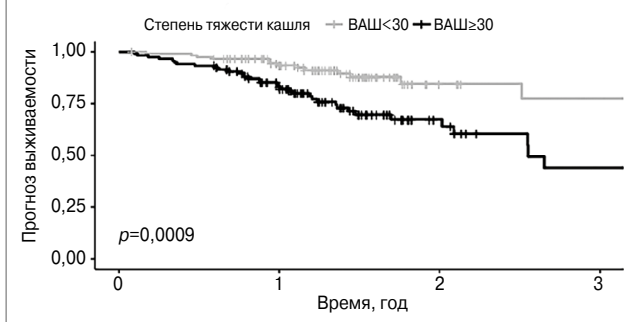
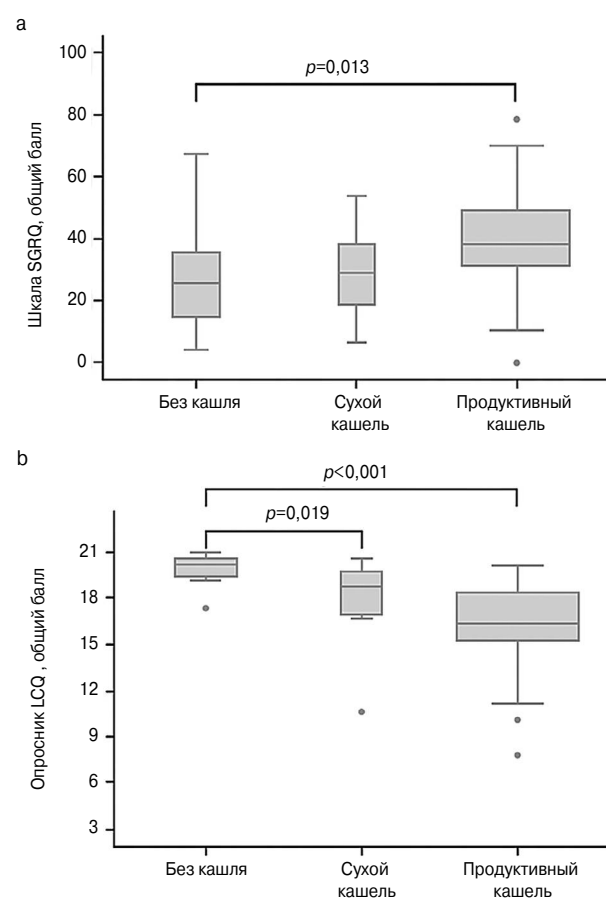
Рис. 4. Анализ ROC-кривых.



В следующей части доклада С.Н. Авдеев разбирает работы по лечению ИЛФ. В настоящее время в мире зарегистрировано 2 антифибротических препарата (АФП): пирфенидон и нинтеданиб.

В исследовании "Antifibrotics and mortality in idiopathic pulmonary fibrosis: External validity and avoidance of immortal time bias" [10] японские коллеги изучали выживаемость при ИЛФ. Участвовали 30 тыс. больных, 1/2 из которых получали антифибротики. В данном исследовании исключен показатель immortal time bias (так называемый бессмертный уклон; рис. 9).

Группа приема нинтеданиба по сравнению с пациентами, которые не получали антифибротическую терапию (АФТ), показала хороший результат с точки зрения прогноза. Пациентам с ИЛФ он дает дополнительные 2 года жизни по сравнению с группой плацебо. Пирфенидон показал аналогичный результат. Это исследование не сравнивало напрямую 2 препарата.

Рис. 5. Анализ пациентов с ИЛФ и не-ИЛФ фиброзирующим ИЗЛ, которые заполнили 100-миллиметровую ВАШ.**Рис. 6. Оценка прогноза выживаемости по тяжести кашля.****Рис. 7. Оценка КЖ больных с продуктивным кашлем.**

Примечание. SGRQ – St George's Respiratory Questionnaire (Респираторный опросник Сент-Джорджа для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких), LCC – Leicester Cough Questionnaire (Анкета Лечестера по оценке кашля).

Эффективность и безопасность 2 препаратов сравнили в другом исследовании "Antifibrotic treatment adherence, efficacy and outcomes for patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Spain" [11]. В нем участвовали 232 пациента: 1/2 получала пирфенидон, 1/2 – нинтеданиб (рис. 10).

Исследователи пришли к выводу о том, что оба препарата одинаково эффективны для пациентов с ИЛФ. По безопасности отличия есть. Число больных, которые прекратили прием препарата в группе нинтеданиба, – 36%, в группе пирфенидона – 20%. Пирфенидон переносится лучше. Лектор отмечает, что для обоих препаратов большую роль играет этнический фактор. В Японии и Китае больные крайне плохо переносят нинтеданиб, поэтому полученные результаты вполне ожидаемы.

Исследование FIBRONEER-IPF [12] представляет новый препарат нерандомиласт – ингибитор фосфодиэстеразы 4В компании Behringer. Пресс-релиз был в середине сентября 2024 г., исследование закончилось с положительным результатом: первично-конечная точка проекта достигнута. Скорее всего, полностью исследование будет представлено в 2025 г. на конференции ATS. Лектор отмечает, что Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США дало препарату статус «прорывного». Не исключено, что в 2025 г. в некоторых странах появится 3-й препарат АФТ больных с ИЛФ.

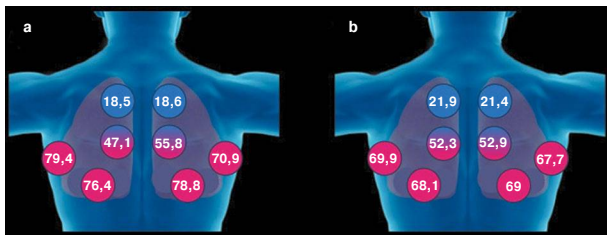
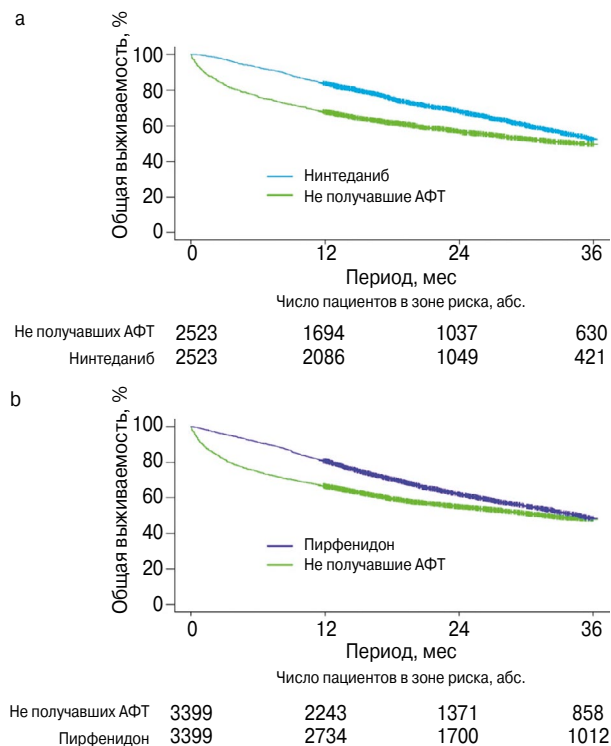
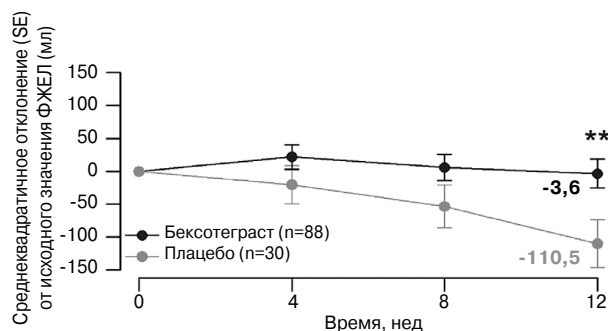
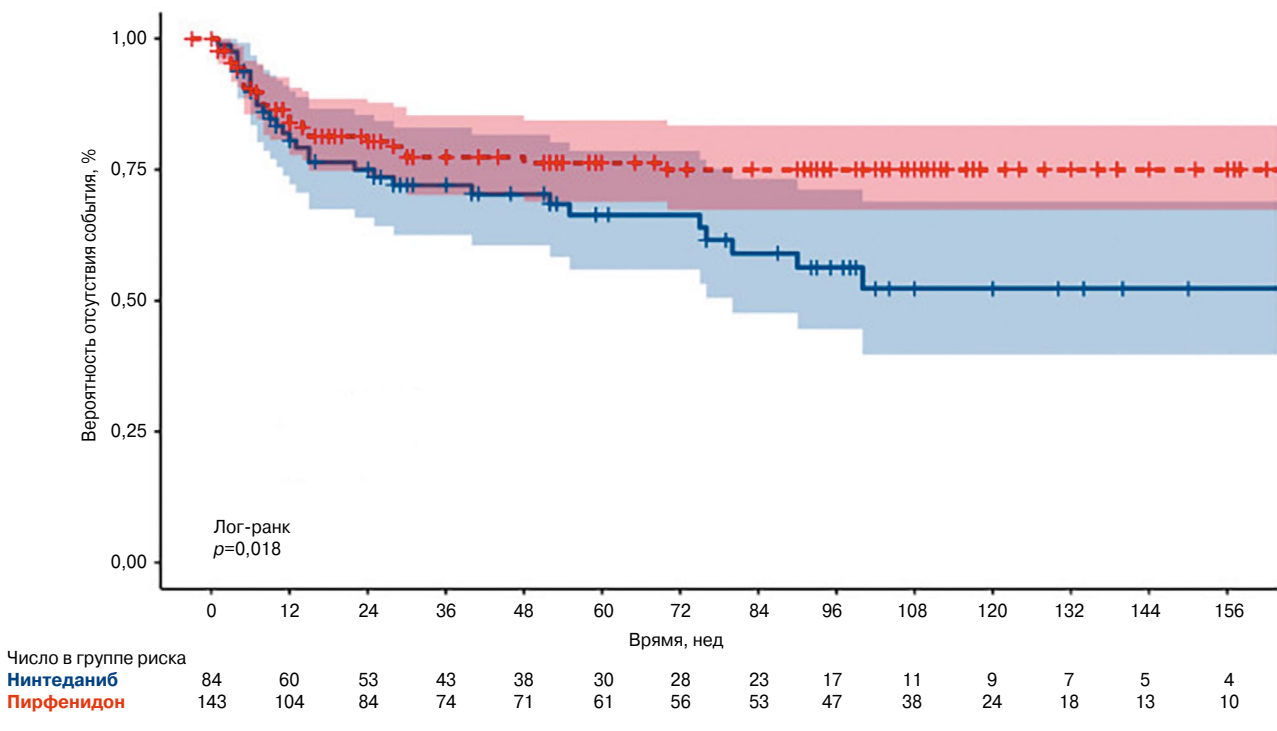
Далее в докладе представлена серия исследований с положительными результатами во II фазе.

Одно из них – INTEGRIS-IPF [13], в котором изучается препарат бексотеграст (рис. 11).

Он влияет на интегрин, который нужен для активации трансформирующего фактора роста β . Это небольшое по числу участников и продолжительности исследование (рис. 12).

Следующее исследование по препарату булоксидин [14] представлено на Конгрессе ERS (European Respiratory Society), публикаций пока не вышло. Это селективный агонист рецепторов ангиотензина, который показал положительный результат II фазы.

Третий перспективный препарат – адмилпарант – изучается в "Efficacy and safety of admilparant, an LPA1 antagonist in pulmonary fibrosis" [15]. Он представляет собой антагонист рецептора-1 лизофосфатидной кислоты (рис. 13).

Рис. 8. Частые точки аускультации для выявления крепитации.**Рис. 9. Оценка выживаемости при ИЛФ.****Рис. 11. Результаты исследования INTEGRIS-IPF.****Рис. 12. Изменение ФЖЕЛ от исходного уровня до 12-й недели (эффективность для модифицированной популяции с намерением лечиться).****Рис. 10. Эффективность и безопасность нинтеданиба и пирфенидона.**

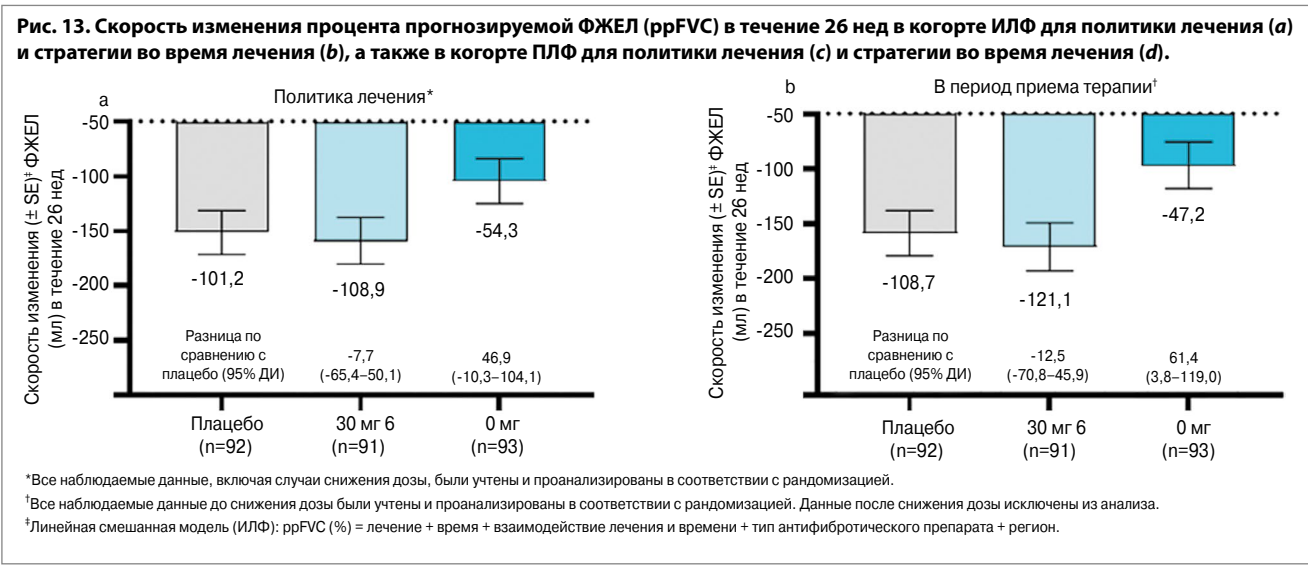
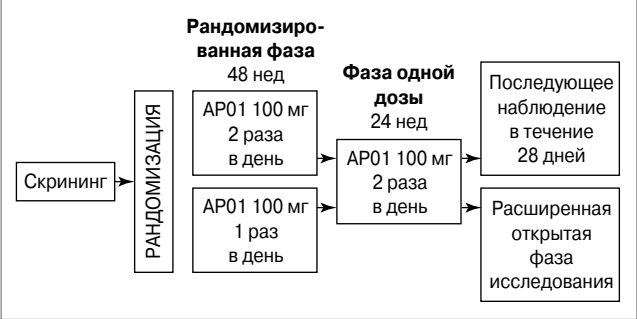


Рис. 14. Дизайн исследования ATLAS.



Далее докладчик рассказал об исследовании ATLAS [16], в котором изучается ингаляционная форма пирфенидона. Преимущество этой формы – в меньшем количестве побочных эффектов по сравнению с традиционной. Рабочая доза была 200 мкг/сут. Ингаляционный препарат выигрывает по минимизации всех побочных эффектов: тошноты, сыпи, изменений со стороны верхних дыхательных путей, диареи, слабости, головной боли, диспепсии. Результат II фазы положительный, III фаза уже началась (рис. 14).

Еще один ингаляционный препарат – трепростинил (рис. 15).

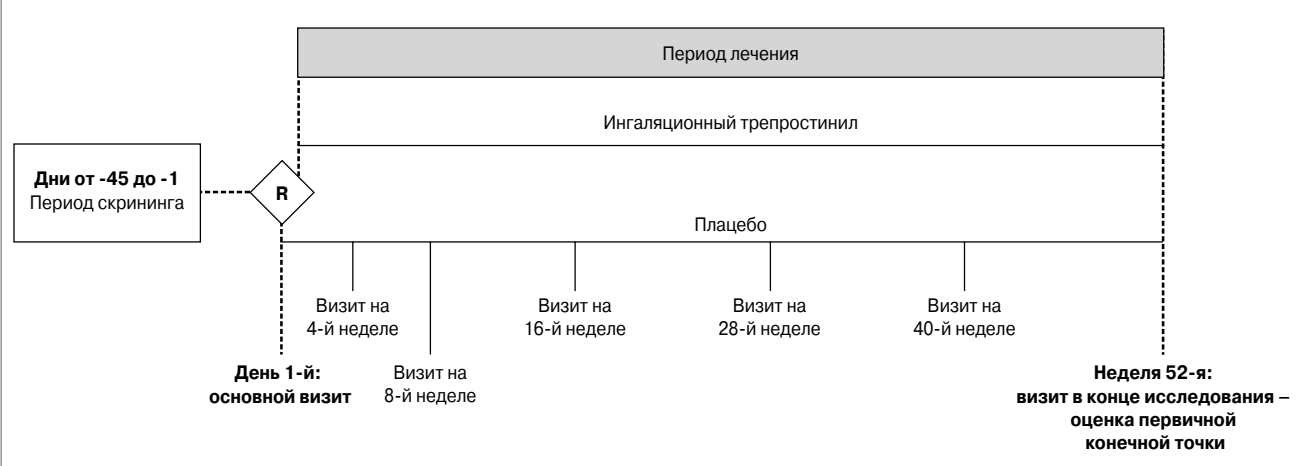
С.Н. Авдеев отмечает, что этот препарат похож на ингаляционный Лапрост. Три года назад доказана эффективность применения трепростинила в INCREASE [17] – исследовании легочного фиброза с легочной гипертензией.

Таблица 1. Нежелательные явления при приеме морфина		
Параметр	Число пациентов в группах, абс. (%)	
	морфина (n=43)	плацебо (n=42)
Любое неблагоприятное событие	17 (40,0)	6 (14,0)
Серьезные неблагоприятные события	0	1 (2,0)
Желудочно-кишечные расстройства:		
тошнота	6 (14,0)	3 (7,0)
рвота	2 (5,0)	1 (2,0)
запор	9 (21,0)	0
Нарушения со стороны нервной системы:		
гиперсомния	4 (9,0)	2 (5,0)
Общие расстройства:		
вялость	2 (5,0)	0
Респираторные расстройства:		
инфекция легких	1 (2,0)	1 (2,0)
Примечание. Единственное серьезное нежелательное явление при лечении плацебо привело к смерти.		

Использование данного препарата позволило уменьшить показатели обострения легочной гипертензии у пациентов и улучшить их физическую работоспособность.

Сегодня, с учетом этих влияний на функцию дыхания, препарат вступил в III фазу в исследовании TETON [18], где он изучается уже как АФП.

Рис. 15. Дизайн исследования по данным TETON-1 и TETON-2



Последнее исследование, которое представил Сергей Николаевич, – "Morphine for treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis (PACIFY COUGH)" [19]. В нем изучалась эффективность влияния низких доз морфина на частоту кашля при ИЛФ.

Использовались таблетки с медленным освобождением 5 мг 2 раза в сутки у пациентов с кашлем по ВАШ более 30 мм. Почти 60% больных применяли АФТ. Исследования

было перекрестным, одни и те же пациенты получали и плацебо, и морфин. Наблюдалось уменьшение частоты кашля на фоне морфия на 40%. Побочные эффекты предсказуемы: тошнота, рвота, запоры (табл. 1).

Сергей Николаевич отмечает, что применительно к российской практике в будущем пульмонологи смогут рекомендовать прием морфина пациенту после консультации с врачом паллиативной помощи.

С.Ю. Чикина. ИЛФ и ПЛФ: современные рекомендации



Светлана Юрьевна Чикина осталась на обзоре совместных рекомендаций ATS, ERS, Японского респираторного общества (JRS) и Латиноамериканской торакальной ассоциации (ALAT) 2018 и 2022 гг., а также рассмотрела Согласительный документ европейских экспертов 2023 г. по прогрессирующим легочным фиброзам.

Докладчик начала с изменений в рекомендациях ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 г. [20], которые касаются прежде всего диагностики ИЛФ (отличие от рекомендаций 2018 г.).

Трансбронхиальная криобиопсия в 2018 г. только входила в клиническую практику, и тогда не было определено место этого метода в диагностике ИЛФ. В 2022 г. сделан вывод о том, что **трансбронхиальная криобиопсия – приемлемая альтернатива хирургической биопсии легких**, если нужно уточнить диагноз при неуточненном интерстициальном заболевании легких (ИЗЛ). Диагностическая информативность метода при неуточненном ИЗЛ составляет 79%.

Противопоказания к проведению трансбронхиальной биопсии:

- тяжелые нарушения легочной функции: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) <50% от должного, диффузионная способность легких по монооксиду углерода (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide – DLCO) <35% от должного;
- клинически значимая легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии >40 мм рт. ст.);
- некорректируемый риск кровотечений;
- артериальная гипоксемия: парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO₂) <55–60 мм рт. ст.

Вопрос о генетическом тестировании для подтверждения паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) остается открытым. Так как чувствительность секвенирования РНК в биоптате легкого не очень высока (68%), специфичность составляет 92% [20].

Компьютерно-томографический (КТ) паттерн методом КТ высокого разрешения (ВРКТ-паттерн) ОИП и вероятной ОИП не требуют гистологической верификации, если клиническая картина не противоречит диагнозу ИЛФ. Лектор напоминает, что в 2018 г. все ВРКТ-паттерны, кроме типичной ОИП, требовали гистологической верификации. В дальнейшем появилось понимание того, что пациенты с ВРКТ-паттерном вероятной ОИП при гистологическом исследовании в 80–85% случаев получают гистологический паттерн ОИП.

Светлана Юрьевна обращается к таблице из рекомендаций 2018 г. «Сочетание ВРКТ- и гистологических паттернов», которая позволяет выставлять клинический диагноз при различных сочетаниях ВРКТ- и гистологического паттернов (табл. 2).

Изменения в 2022 г. коснулись только одного из этих сочетаний: сочетание ВРКТ-паттерна, не соответствующего ОИП, и гистологического паттерна вероятной ОИП в 2018 г. рекомендовалось расценивать как альтернативный диагноз, т.е. исключался диагноз ИЛФ. Согласно новым рекомендациям такие пациенты должны трактоваться как пациенты с неопределенной (сомнительной) ОИП, потому что в такой ситуации велик риск прогрессирования и развития типичной ОИП.

Антирефлюксная терапия в настоящее время не рекомендована как метод лечения ИЛФ.

Далее автор обращает внимание на алгоритм ведения пациентов с ИЛФ (рис. 16).

Вторая часть доклада Светланы Юрьевны посвящена ПЛФ.

ПЛФ – ИЗЛ известной или неизвестной этиологии (но не ИЛФ) с ВРКТ-признаками легочного фиброза при наличии как минимум 2 из 3 признаков в течение последнего года при отсутствии альтернативных причин:

- ухудшения респираторных симптомов;
- физиологического прогрессирования;
- рентгенологического прогрессирования.

Докладчик делает акцент на следующих моментах:

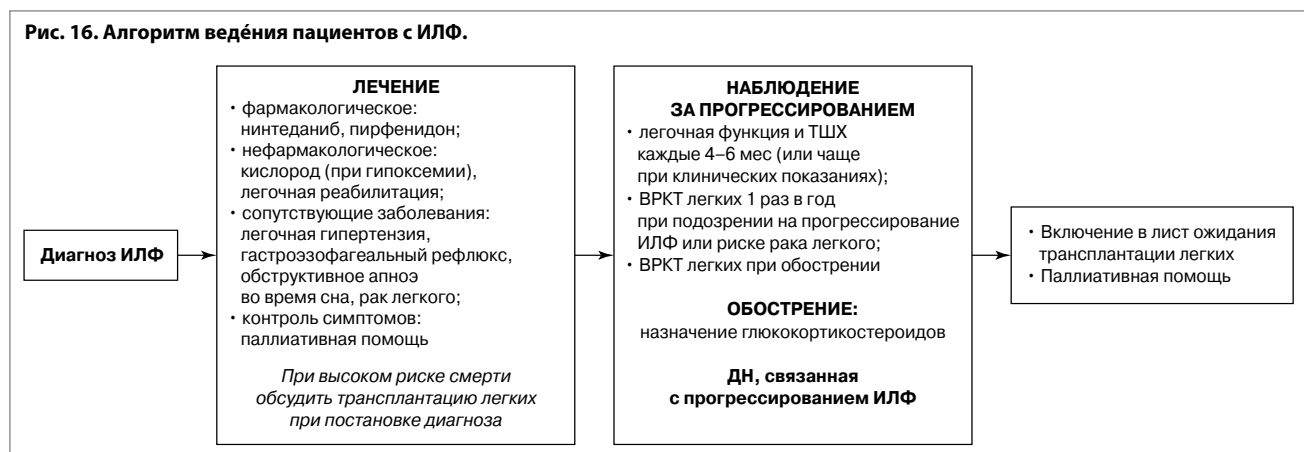
- заболевания с ПЛФ принципиально отличаются от ИЛФ, хотя они могут иметь ВРКТ- и гистологический паттерн ОИП;

Таблица 2. Сочетания ВРКТ- и гистологического паттернов

Клиническое подозрение на ИЛФ		Гистологический паттерн			
		ОИП	вероятная ОИП	неопределенная (сомнительная) ОИП	другой диагноз
Паттерн ВРКТ	ОИП	ИЛФ	ИЛФ	ИЛФ	Не ИЛФ
	вероятная ОИП	ИЛФ	ИЛФ	Вероятный ИЛФ	Не ИЛФ
	неопределенная (сомнительная) ОИП	ИЛФ	Вероятный ИЛФ	Неопределенная (сомнительная) ОИП*	Не ИЛФ
	другой диагноз	Вероятный ИЛФ	Неопределенная (сомнительная) ОИП*	Не ИЛФ	Не ИЛФ

*Без адекватной биопсии остается неопределенным ИЛФ. После получения информативной биопсии диагноз может быть пересмотрен.

Рис. 16. Алгоритм ведения пациентов с ИЛФ.



• ПЛФ – это описание определенного варианта течения ИЗЛ, а не отдельное заболевание;

• ПЛФ отражает прогноз заболевания, но пока нет ясности, насколько его критерии соответствуют критериям отбора больных для АФТ.

Прогрессирование определяется на фоне оптимальной для данного ИЗЛ терапии. Нельзя диагностировать ПЛФ при 1-м обращении пациента к врачу или при обострении ИЗЛ [21].

Наличие прогрессирующего фиброза при ИЗЛ определяется по КТ, а не по биопсии, потому что в биоптатах легочной ткани признаки фиброза могут выявляться даже у тех пациентов, у которых нет фиброзных изменений на ВРКТ, но оценивать прогрессирование легочного фиброза по биопсии мы не можем [21].

Основные признаки фиброза, на которые следует опираться при КТ, – тракционные бронхоэктазы и сотовое легкое [21].

Критерии ПЛФ (2022 г.) [20]:

1. Прогрессирование респираторных симптомов.
2. Прогрессирующее снижение легочной функции:
 - абсолютное снижение ФЖЕЛ $\geq 5\%$ от должного в течение года;
 - абсолютное снижение DLCO с коррекцией по гемоглобину $\geq 10\%$ от должного в течение года, где для расчета применяется формула

$$\% \text{должного}_{\text{исх}} - \% \text{должного}_{\text{через год}}$$

3. Прогрессирование фиброза по ВРКТ:
 - увеличение распространенности или выраженности тракционных бронхо-/бронхиолоэктазов;
 - появление новых участков «матового стекла» с тракционными бронхоэктазами;
 - появление новых ретикулярных изменений;
 - увеличение распространенности или выраженности ретикулярных изменений;
 - появление новых участков «сотового легкого» или увеличение имевшихся;
 - прогрессирующее уменьшение объемов долей легких.

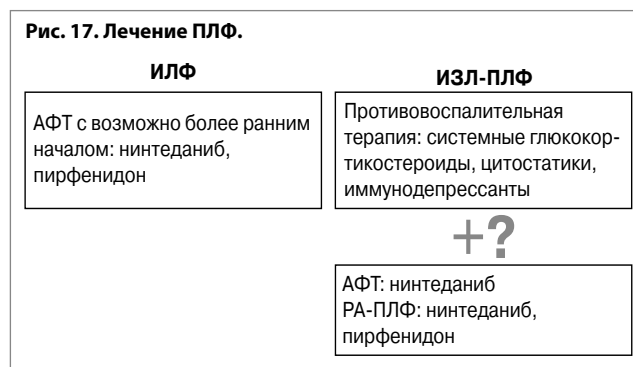
Светлана Юрьевна поднимает вопрос необходимости введения дополнительных критериев прогрессирования, приводя в пример пациентов, у которых наблюдается снижение ФЖЕЛ на 5–10% за полгода или за более короткий срок (по настоящим критериям оценка ФЖЕЛ происходит в течение года).

Наиболее серьезными факторами риска прогрессирования ИЗЛ являются:

- ВРКТ-паттерн ОИП;
- неклассифицируемые ИЗЛ, эти состояния имеют в 1,5–2 раза выше риск прогрессирования по сравнению с другими ИЗЛ;
- десатурация в ТШХ.

В отличие от ИЛФ, при котором антифибротики являются терапией 1-й линии, при других вариантах ПЛФ лечение

Рис. 17. Лечение ПЛФ.



начинается с противовоспалительной терапии. При ее неэффективности добавляются антифибротики [22, 23] (рис. 17).

До недавнего времени при ПЛФ назначался только нинтеданиб, сегодня появилось место для терапии пирфенидоном. Впервые он был обозначен в клинических рекомендациях 2023 г. по лечению ИЗЛ у больных с системными аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани Американской коллегии ревматологов и Американской коллегии пульмонологов.

При всех заболеваниях на фоне прогрессирования возможно добавление нинтеданиба, а **при ревматоидном артрите (РА) теперь официально разрешено использовать пирфенидон**. Эта рекомендация основана на результатах нескольких исследований. В исследовании 2021 г. показано, что пирфенидон действительно может замедлять скорость прогрессирующего снижения легочной функции [24]. В 2023 г. выполнено исследование для изучения эффектов пирфенидона у пациентов с РА и ПЛФ [25]. Получен хороший эффект, по сравнению с плацебо скорость снижения легочной функции была значительно замедлена.

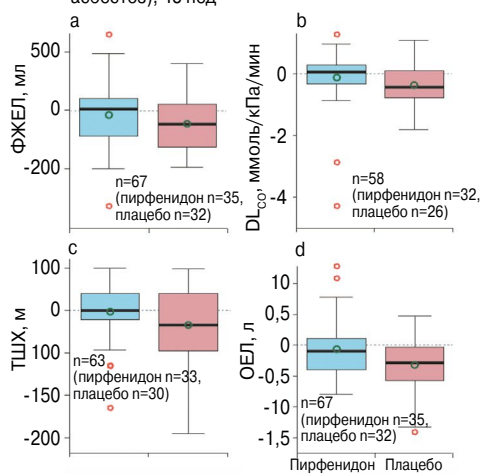
Далее автор разбирает исследования, в которых пирфенидон изучался дифференцированно у больных с системными иммуновоспалительными заболеваниями с ИЗЛ [25, 26] (рис. 18).

При РА пирфенидон достоверно замедлял скорость снижения диффузионной способности легких, при этом ФЖЕЛ достоверно не изменялась. Достоверное влияние на скорость снижения ФЖЕЛ наблюдалось у больных с системной склеродермией и иммуновоспалительной миопатией (рис. 19).

Уже опубликованы клинические рекомендации по лечению ПЛФ, ассоциированного с системной склеродермией. Для других ИЗЛ, ассоциированных с системными заболеваниями соединительной ткани, клинические рекомендации еще не разработаны, но, вероятно, показания к назначению пирфенидона у таких пациентов в ближайшие годы будут расширяться.

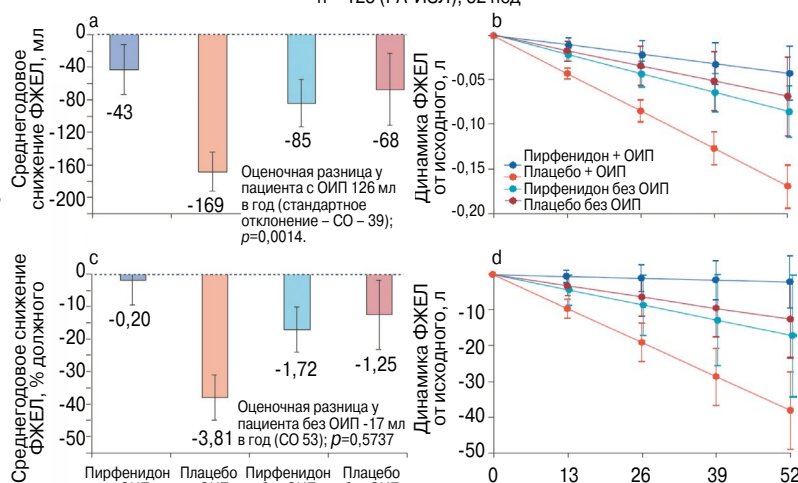
Рис. 18. Пирфенидон при ИЗЛ-СЗСТ.

n=127 (гиперчувствительный пневмонит, ИЗЛ-СЗСТ, фиброзная форма неспецифической интерстициальной пневмонии, асбестоз), 48 нед



Пациенты со снижением ФЖЕЛ <5% за 1 год:
пирфенидон 71% vs плацебо 47%

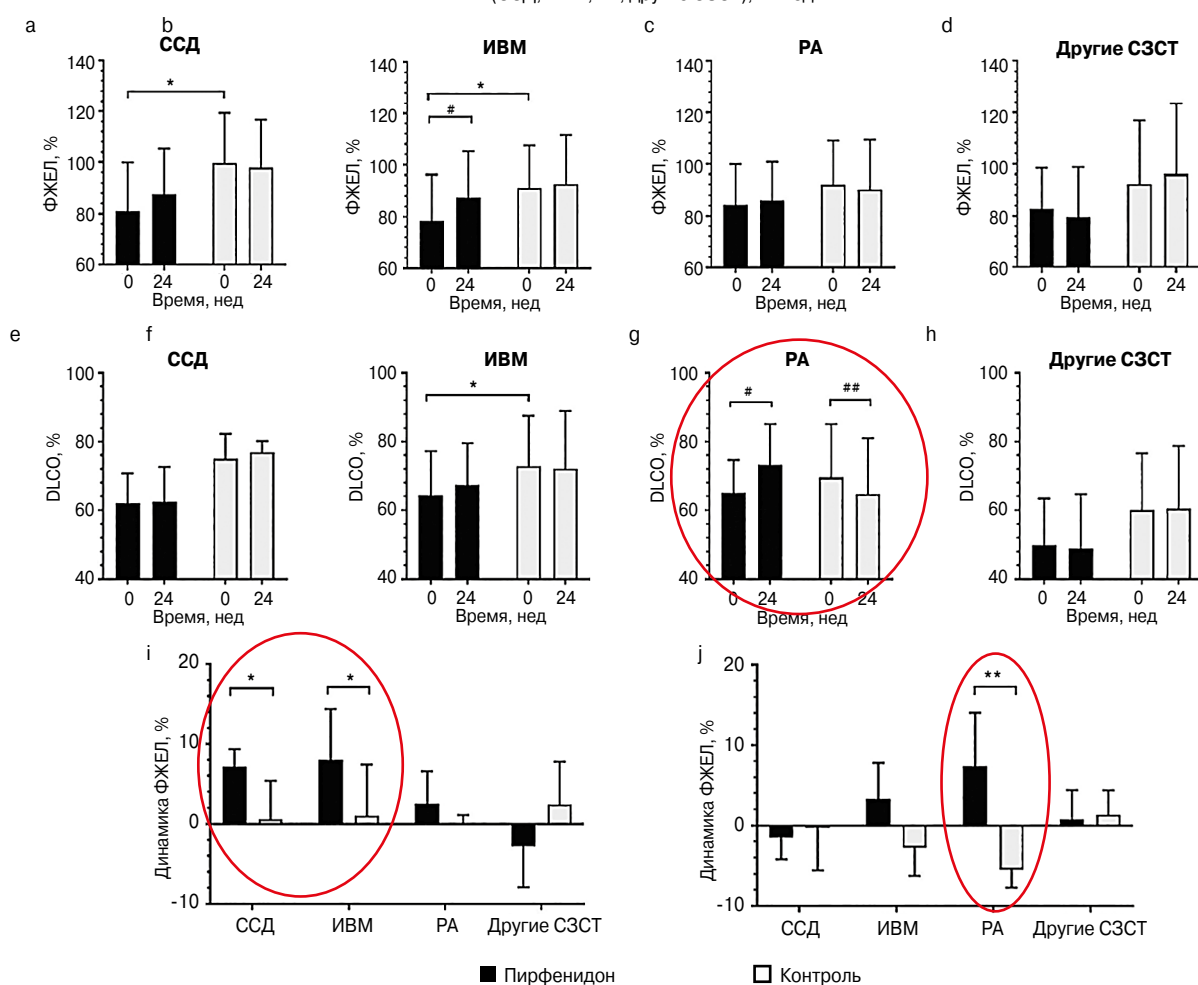
n = 123 (РА-ИЗЛ); 52 нед



Пациенты со снижением ФЖЕЛ <5% за год:
пирфенидон -43 мл vs плацебо -169 мл; $p=0,0014$

Рис. 19. Пирфенидон при ИЗЛ-РА против других ИЗЛ-СЗСТ.

n=111 (ССД, ИВМ, РА, другие СЗСТ), 24 нед



* $p<0,05$, ** $p<0,01$ – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, не получавшей пирфенидон, * $p<0,05$, ** $p<0,01$ – статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем.

Примечание. СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани, ССД – системная склеродермия, ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии.

Н.В. Трушненко. Новый регистр больных с ИЛФ в РФ



Наталья Владимировна Трушненко представляла проект регистра больных с ИЗЛ. Разработка регистра велась нескольких лет, она вышла на финальную стадию, и в ближайшее время новый регистр будет введен в практику.

Спикер начала рассказ с обсуждения предыдущего регистра больных с ИЛФ, который существовал с 2016 по 2020 г. В нем состояли 1355 пациентов, участвовало 72 из

85 регионов РФ. Целью регистра была оценка характеристики и клинического течения ИЛФ, проводимости АФТ, ее эффективности и переносимости, в том числе благодаря регистру получилось внедрить в клиническую практику АФП. В результате работы регистра появились данные о пациентах с ИЛФ, представление о портрете этих больных в условиях реальной клинической практики.

Докладчик отмечает **проблемы старого регистра**.

При ретроспективном анализе выяснилось, что паттерн ОИП по КТ был только у 41,5% больных. Многие больные не соответствовали критериям отбора, например 21,5% составляли пациенты с гиперчувствительной пневмонией.

Вторая проблема – файлы КТ 1/3 пациентов были недоступны для анализа (ссылки устарели, файлы оказались потерянными и т.д.).

Следующая проблема – неполные данные. Практически у 1/3 пациентов не было данных спирометрии, у 1/2 не было эхокардиографии, у 60% не было ТШХ. У 40% больных не наблюдалось динамических данных, в связи с чем средний срок наблюдения за пациентами оказался очень низким – 11 мес. Говорить об анализе летальности с таким сроком наблюдения не представляется возможным.

Таким образом, перед созданием нового регистра поставались задачи баланс: с одной стороны, не перегрузить врачей лишними данными, с другой стороны, не упустить ключевые моменты. По мнению автора, получилось добиться максимальной автоматизации при заполнении электронной карты, интерфейс стал более удобным, значительно сократилось время заполнения регистра для врача.

Чтобы не упустить ключевую информацию, создатели регистра разделили пациентов по нозологиям, заложили тщательную оценку нозологических факторов, более подробный анализ клинических, анамнестических данных и показателей КТ.

Запрограммирован автоматический расчет по шкале GAP, индексу коморбидности Чарльсон, учитывается число обострений, госпитализаций, прогрессирование заболевания. Предполагается оценка динамики в течение более продолжительного времени – от 3 до 5 лет.

Критерии включения в регистр:

- пациенты с ИЗЛ 18–80 лет (ИЛФ, гиперчувствительные пневмониты, неспецифическая интерстициальная пневмония, системные заболевания соединительной ткани, саркоидоз, лекарственно-индуцированные поражения легких, а также пневмокониоз, пост-COVID-19);

- ПЛФ.

Критерии не включения:

- другие респираторные заболевания – бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, рак легких, пневмония, туберкулез легких, COVID-19 за предыдущие 3 мес;

- декомпенсация ХСН;

- нейромышечные заболевания;

- применение антифибротиков в течение 6 мес до включения в исследование.

Пример интерфейса представлен на рис. 20.

Рис. 20. Структура нового регистра больных с ИЛФ: этиологические факторы.

Рис. 21. Структура нового регистра больных с ИЛФ: коморбидность.

Разработчики запрограммировали вопросник для гиперчувствительного пневмонита, опросник по основным наиболее частым факторам риска развития данного заболевания.

Представлен большой перечень сопутствующих заболеваний (рис. 21), где нужно выбрать имеющиеся у пациента, а не вписывать их.

Наталья Владимировна объясняет, что в регистр заложена функция включения данных спирометрии за 3–12 мес до включения в исследование. Это важно для оценки динамики прогрессирования, позволит подтвердить прогрессирование заболевания на момент включения в исследование.

Предусмотрена оценка случая экспертом-клинистом после заполнения всех данных: эксперт поставит окончательный клинический диагноз, даст заключение о том, соответствует ли пациент критериям ПЛФ и существуют ли показания к назначению АФТ.

Разработана экспертная оценка врача-рентгенолога, который проводит подробный анализ КТ-паттерна, формирует официальное заключение, которое будет прикреплено в регистре.

Новый регистр предусматривает:

- более широкий охват пациентов с фибротическими ИЗЛ;
- полную оценку клинических, анамнестических данных, данных КТ и других инструментальных исследований;
- предикторы прогрессирования;
- удобный интерфейс и сохранность данных.

М.Ф. Киняйкин. Разбор клинического случая



Михаил Федорович Киняйкин представляет клинический разбор случая пациента с ИЛФ «Основные подходы к лечению ИЛФ. Эффективность длительной терапии ИЛФ АФП пирфенидоном».

Пациент Х 73 лет, наблюдается с сентября 2020 г.

Жалобы при обращении: одышка инспираторного характера при умеренной физической нагрузке (быстрой ходьбе, подъеме в гору, по лестнице на 2-й этаж).

Анамнез заболевания: в течение последних 10 лет рентгенографию органов грудной клетки (ОГК) не выполнял. С 2018 г. стал отмечать умеренную одышку при быстрой ходьбе, подъеме в гору.

Август 2020 г. КТ ОГК (рис. 22): изменения по типу вероятной ОИП.

Жизненная емкость легких – 56%, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 61%, ИГ – 82%.

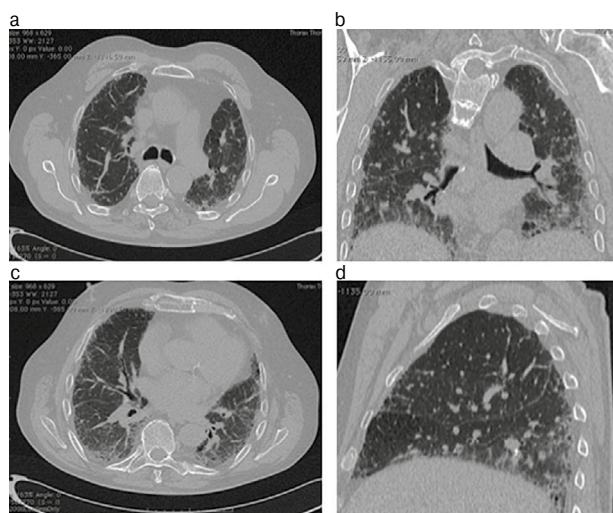
Пациент был отправлен в краевую больницу для обследования.

При поступлении аускультация: двусторонняя крепитация в нижних отделах по задней поверхности. Частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту.

Уровень насыщения крови кислородом (SpO₂) в покое – 94%. Во время ТШХ десатурация – до 89%. Прошел 336 м (норма – 512 м). Дыхательная недостаточность (ДН) II степени.

Систолическое давление в легочной артерии по данным эхокардиографии – 27 мм рт. ст.

Рис. 22. КТ ОГК пациента Х от 28.08.2020.



Бодиплетизмография, сентябрь 2020 г.: выраженные паренхиматозные нарушения диффузионной способности легких и умеренные рестриктивные изменения.

Получены следующие показатели: жизненная емкость легких – 54%; Reflex – 250%; ФЖЕЛ – 50%; Reff-in – 146%; ОФВ₁ – 51%; ОЕЛ – 48%; ИГ – 79%; остаточный объем легких – 40%; максимальная объемная скорость при выдохе, % ФЖЕЛ (МОС) 75% – 65%; остаточный объем легких / ОЕЛ – 77%; МОС 50% – 52%; TLCO – 36%; МОС25% – 22%; внутригрудной объем газа – 40%; Reff – 188%; КСО – 73%.

Выставлен диагноз: ИЗЛ: Идиопатический легочный фиброз (КТ-паттерн – вероятная обычная интерстициальная пневмония). ДН II степени.

Пациент внесен в регистр больных ИЛФ. Рекомендовано проведение врачебной комиссии по месту жительства для получения АФП пирфенидоном. Препарат пирфенидон был получен в феврале 2021 г., через 5 мес после поступления. Наблюдалась хорошая переносимость препарата.

Рис. 23. КТ ОГК пациента Х от 08.08.2020 в сравнении с КТ ОГК от 04.10.2021.

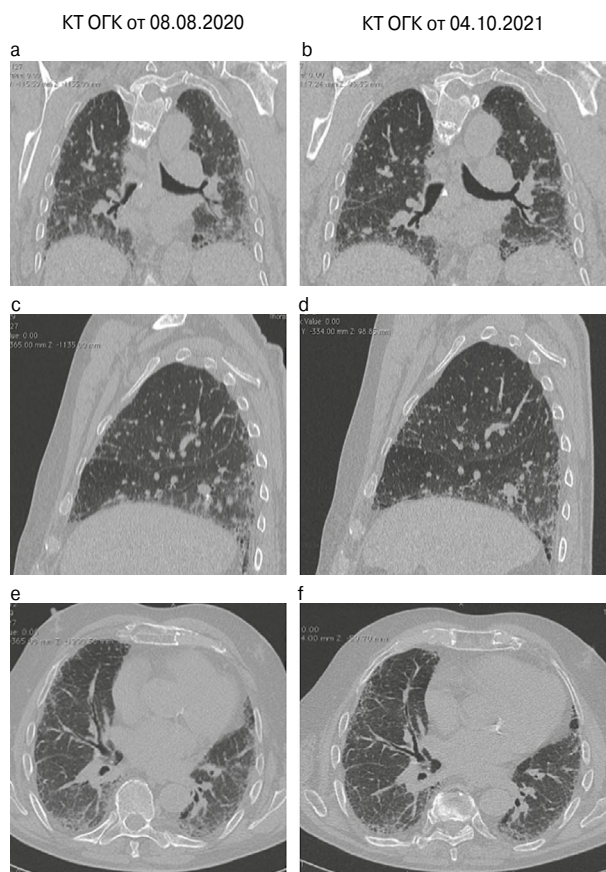


Таблица 3. Результаты исследования Синописис, часть 1				
Показатель		InAUC _(0-t)	InAUC _(0-∞)	InC _{max}
R	LSMean	9,25	9,26	7,67
	LSM_SE	0,02	0,02	0,023
T	LSMean	9,22	9,23	7,66
	LSM_SE	0,02	0,02	0,023
Обратное экспоненциальное преобразование				
R	GeoLSM	10 364,3	10 476,73	2140,71
T	GeoLSM	10 093	10 200,19	2127,68

Таблица 4. Результаты исследования Синописис, часть 2				
Параметр	Отношение средних значений	90% ДИ		БЭ
		граница		
		нижняя	верхняя	
AUC _(0-t)	97,38	92,89	102,09	Да
AUC _(0-∞)	97,36	92,8	102,14	Да
C _{max}	99,39	94,18	104,89	Да

Контрольное обследование пациента через 8 мес Жалобы, аускультативная картина – прежние.

SpO₂ в покое – 95% (ранее – 94%). ТШХ: десатурация до 90% (ранее – 89%). Прошел 400 м (ранее – 336 м). ДН I степени.

КТ ОГК (рис. 23): КТ-паттерн вероятной ОИП – без динамики по сравнению с августом 2020 г.

Бодиплетизмография: в динамике отмечается снижение общей емкости легких (ОЕЛ) с 48 до 45% и увеличение диффузионной способности легких с 36 до 43%.

Получены следующие показатели: ЖЕЛ – 51% (было ранее – здесь и далее в скобках – 54%); Refflex – 141% (250%); ФЖЕЛ – 50% (50%); Reff-in – 196% (146%); ОФВ – 52% (51%); TLS – 45% (48%); ИГ – 80% (79%); RV – 37% (40%); МОС 75% – 69% (65%); RV/TLS – 76% (77%); МОС 50% – 46% (52%); TLCO – 43% (36%); МОС 25% – 35% (22%); TGV – 37% (40%); Reff – 172% (188%); КСО – 107% (73%).

По данным КТ картина стабильная, показатели функций внешнего дыхания прежние, остается ДН I степени. Отмечено улучшение показателей диффузионной способности легких. Таким образом, на фоне приема препарата пирфенидона отмечается стабилизация клинической картины без развития значимых побочных реакций.

Автор показывает, что, работая много лет с АФП, замечает улучшение показателей ОЕЛ и диффузионной способности легких в 1-й год. Однако через 1–3 года эти показатели продолжают прогрессивно снижаться. Тем не менее АФТ замедляет прогрессирование заболевания.

Больной продолжал прием препарата.

Контрольное обследование пациента через 2 года и 2 мес Жалобы, аускультативная картина – прежние. ЧДД – 18 в мин.

SpO₂ в покое – 98% (ранее – 95%). ТШХ: десатурация – до 90% (ранее – 90%). Прошел 380 м (ранее – 400 м). ДН I степени.

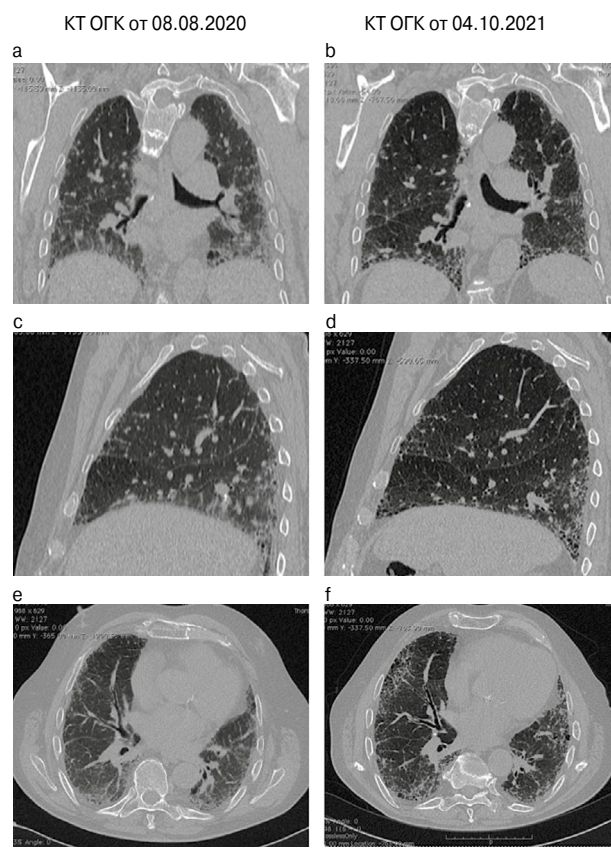
КТ ОГК (рис. 24): КТ-паттерн вероятной ОИП, отрицательная динамика в виде увеличения количества тракционно расширенных бронхиолоэктазов.

Контрольное обследование пациента через 3 года и 1 мес
Жалобы: нарастание симптомов, одышка беспокоит уже при обычном темпе ходьбы.

Аускультативная картина – прежняя. ЧДД – 20 в мин.

SpO₂ в покое – 97% (ранее – 98%). ТШХ: десатурация – до 89% (ранее – 90%). Прошел 362 м (ранее – 380 м). ДН II степени.

Рис. 24. КТ ОГК пациента X от 08.08.2020 в сравнении с КТ ОГК от 05.04.2023.



КТ ОГК: КТ-паттерн вероятной ОИП, отмечается некоторая отрицательная динамика в виде нарастания ретикулярных изменений и увеличения количества тракционно расширенных бронхиолоэктазов.

Таким образом, автор делает вывод о том, что препарат пирфенидон обладает достаточным антифибротическим противовоспалительным действием у больных с ИЛФ. Особенностью данного случая является хорошая клиническая переносимость препарата, стабилизация патологического процесса в легких и некоторое улучшение тестов функции внешнего дыхания в течение 1-го года приема препарата.

Однако через 3 года отмечена тенденция к нарастанию фиброза по данным КТ и рестриктивных изменений по данным функциональных методов обследования, что свидетельствует о прогрессировании заболевания.

В конце выступления Михаил Федорович приводит **оценку биоэквивалентности препаратов Эсбриет** (оригинальный пирфенидон) и **Пирфаспек** («Аспектус фарма», Россия) в исследовании Синописис. Препараты признаны биоэквивалентными.

Оценка биоэквивалентности препаратов Эсбриет и Пирфаспек

• Групповая оценка отношений среднего площади под кривой – AUC_(0-t) T/AUC_(0-t) R – 97,38%, AUC_(0-∞) T/AUC_(0-∞) R – 97,36%, C_{max} T/C_{max} R – 99,39% (допустимый диапазон границ доверительного интервала – ДИ 80,0–125,0%); табл. 3, 4.

• Результаты исследования Синописис удовлетворяют критериям методических указаний «Руководство по экспертизе лекарственных средств» [27].

• **Препараты Эсбриет и Пирфаспек биоэквивалентны.**

• В ходе исследования ни один доброволец не выбыл.

• Серьезных нежелательных явлений в ходе исследования и после его завершения у добровольцев не выявлено, смертельных случаев не наблюдали.

Критерии сравнения для оценки биоэквивалентности* [27]:

- $C_{\max}$ – максимальное измеренное значение концентрации активного вещества в плазме крови добровольца;
 - $AUC_{(0-t)}$ – площадь под фармакокинетической кривой начиная с нулевого значения времени (момента приема препарата) до времени отбора последнего образца крови с определяемой концентрацией активного вещества;
 - $AUC_{(0-\infty)}$ – площадь под фармакокинетической кривой начиная с нулевого значения времени до бесконечности;
 - $f' = AUC_{(0-t)} T / AUC_{(0-t)} R$ – относительная биодоступность,
 - $f'' = C_{\max} T / C_{\max} R$ – относительная степень всасывания,
- где T – тестируемый препарат (**Пирфаспек**), R – препарат сравнения (**Эсбриет**).

Источник финансирования. Материал подготовлен при поддержке компании «Евросервис».

Funding source. The paper was prepared with the support of Euroservic.

Литература/References

1. Chaudhuri N, Spagnolo P, Valenzuela C, et al. Treatment patterns and patient journey in progressive pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2024;25(1):364. DOI:10.1186/s12931-024-02995-9
2. Selman M, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: From common microscopy to single-cell biology and precision medicine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209(9):1074-81. DOI:10.1164/rccm.202309-1573PP
3. Adegunsoye A, Kropski JA, Behr J, et al. Genetics and genomics of pulmonary fibrosis: Charting the molecular landscape and shaping precision medicine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;210(4):401-23. DOI:10.1164/rccm.202401-0238SO
4. Chikina S, Cherniak A, Merzhoeva Z, et al. Russian Registry of idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical features, treatment management, and outcomes. *Life (Basel).* 2023;13(2):435. DOI:10.3390/life13020435
5. Liao YW, Chen YM, Liu MC, et al. Multidisciplinary-derived clinical score for accurate prediction of long-term mortality in fibrotic lung disease patients. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):69. DOI:10.1186/s40001-024-01644-7
6. Khor YH, Johansson KA, Marcoux V, et al. Epidemiology and prognostic significance of cough in fibrotic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;210(8):1035-44. DOI:10.1164/rccm.202311-2101OC
7. Wu Z, Smith DJF, Yazbeck L, et al. Cough Severity Visual Analog Scale assesses cough burden and predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209(9):1165-7. DOI:10.1164/rccm.202311-2169LE
8. Fujita K, Kanemitsu Y, Ohkubo H, et al. Productive cough associated with patient-reported outcomes and computed tomography analysis results in idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2024;10(5):00527-2024. DOI:10.1183/23120541.00527-2024
9. Sgalla G, Simonetti J, Di Bartolomeo A, et al. Reliability of crackles in fibrotic interstitial lung disease. *Respir Res.* 2024;25(1):352. DOI:10.1186/s12931-024-02979-9
10. Hozumi H, Miyashita K, Nakatani E, et al. Antifibrotics and mortality in idiopathic pulmonary fibrosis: External validity and avoidance of immortal time bias. *Respir Res.* 2024;25(1):293. DOI:10.1186/s12931-024-02922-y
11. Romero Ortiz AD, Jiménez-Rodríguez BM, López-Ramírez C, et al. Antifibrotic treatment adherence, efficacy and outcomes for patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Spain. *BMJ Open Respir Res.* 2024;11(1):e001687. DOI:10.1136/bmjresp-2023-001687
12. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, et al. Design of a phase III, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of BI 1015550 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (FIBRONEER-IPF). *BMJ Open Respir Res.* 2023;10(1):e001563. DOI:10.1136/bmjresp-2022-001563
13. Lancaster L, Cottin V, Ramaswamy M, et al. Bexotegast in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The INTEGRIS-IPF Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;210(4):424-34. DOI:10.1164/rccm.202403-0636OC
14. ERS Congress 2024 – Annual Congress of the European Respiratory Society. Vienna, 2024.
15. Corte TJ, Behr J, Cottin V, et al. Efficacy and safety of Admiparant, an LPA1 antagonist in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2025;211(2):230-8. DOI:10.1164/rccm.202405-0977OC
16. Nathan SD, Behr J, Cottin V, et al. Study design and rationale for the TETON-PPF Phase 3, randomized, controlled clinical trial of inhaled treprostinil in the treatment of progressive pulmonary fibrosis. *CHEST Pulmonary.* 2024;3(2):100124. DOI:10.1016/j.chpulm.2024.100124
17. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled Treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2021;384(4):325-34. DOI:10.1056/NEJMoa2008470
18. Nathan SD, Behr J, Cottin V, et al. Study design and rationale for the TETON phase 3, randomised, controlled clinical trials of inhaled treprostinil in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res.* 2022;9(1):e001310. DOI:10.1136/bmjresp-2022-001310
19. Wu Z, Spencer LG, Banya W, et al. Morphine for treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis (PACIFY COUGH). *Lancet Respir Med.* 2024;12(4):273-80. DOI:10.1016/S2213-2600(23)00432-0
20. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205:e18-47. DOI:10.1164/rccm.202202-0399ST
21. Rajan SK, Cottin V, Dhar R, et al. Progressive pulmonary fibrosis: An expert group consensus statement. *Eur Respir J.* 2023;61(3):2103187. DOI:10.1183/13993003.03187-2021
22. Shigeki M. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: A new concept and indication of Nintedanib. *Mod Rheumatol.* 2020;31(1):13-9. DOI:10.1080/14397595.2020.1826665
23. Kuwana M, Azuma A. Nintedanib: New indication for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Mod Rheumatol.* 2020;30(2):225-31. DOI:10.1080/14397595.2019.1696505
24. Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al. 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):476-86. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30554-3
25. Solomon JJ, Danoff SK, Woodhead FA, et al. 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. DOI:10.1016/S2213-2600(22)00260-0
26. Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al. 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):476-86. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30554-3
27. Руководство по экспертизе лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2014. Т. I [Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv. Moscow: Grif i K, 2014. T. I (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.02.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 27.05.2025



OMNIDOCTOR.RU

*Согласно методическим указаниям «Руководства по экспертизе лекарственных средств» [27], протокола исследования №EUS-PRF1 от 22.05.2019.