

УДК 616.24:613.62]-085.373:614.253

DOI: 10.17816/pmj383131-140

ВОПРОСЫ ЭТИЧЕСКОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НЕКОТОРЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Л.А. Шпагина¹, Л.А. Паначева^{1}, Е.В. Золотухина²*¹Новосибирский государственный медицинский университет,²Городская клиническая больница № 2, г. Новосибирск, Россия

QUESTIONS OF ETHICAL REGULATION OF IMMUNOBIOLOGICAL THERAPY OF SOME OCCUPATIONAL LUNG DISEASES

L.A. Shpagina¹, L.A. Panacheva^{1}, E.V. Zolotukhina²*¹Novosibirsk State Medical University,²City Clinical Hospital № 2, Novosibirsk, Russian Federation

Цель. Учитывая высокую распространенность профессиональной патологии, связанной с воздействием промышленный аэрозолей, проанализировать принципы терапии, применяемые к пациентам с данными заболеваниями.

Материалы и методы. Проанализированы регулирующие медицинские документы, данные профилактических медицинских осмотров, а также принципы терапии пациентов с профессиональными заболеваниями, изложенные в научной литературе.

Результаты. В формировании пневмокониоза и альвеолитов, входящих в группу интерстициальных болезней легких, доказана роль вредных производственных факторов. Исходом этих профессиональных заболеваний является фиброзирующий альвеолит с развитием диффузного легочного фиброза. В лечении интерстициальных болезней легких применяются иммунобиологические препараты интерстициальных болезней легких, направленные на супрессию иммунных процессов, избирательно воздействующих на моноклональные антитела, блокирование которых прерывает воспаление и в 90 % случаев останавливает дальнейшее развитие заболевания.

Выводы. Применение иммунобиологических препаратов в клинической практике должно осуществляться в рамках этического и правового регулирования между пациентом и врачом.

Ключевые слова. Интерстициальные болезни легких, иммунобиологические препараты, этическое и правовое регулирование биомедицинских технологий.

© Шпагина Л.А., Паначева Л.А., Золотухина Е.В., 2021

тел. +7 923 249 83 45

e-mail: LAP232@yandex.ru

[Шпагина Л.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации; Паначева Л.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор; Золотухина Е.В. – врач терапевтического отделения].

© Shpagina L.A., Panacheva L.A., Zolotukhina E.V., 2021

tel.+7 923 249 83 45

e-mail: LAP232@yandex.ru

[Shpagina L.A. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Medical Resuscitation; Panacheva L.A. (*contact person) – MD, PhD, Professor; Zolotukhina E.V. – physician, Therapeutics Unit].

Objective. Taking into account a high prevalence of occupational pathology associated with the exposure of industrial aerosols, to analyze the principles of therapy used for patients with these diseases.

Materials and methods. The regulating medical documents, the data of preventive medical examinations as well as the principles of therapy applied for patients with occupational diseases, which are presented in scientific literature, are analyzed.

Results. The role of harmful production factors in the formation of pneumoconiosis and alveolitis, which join the group of interstitial lung diseases (ILD), has been proved. The outcome of these occupational diseases is fibrosing alveolitis with the development of diffuse pulmonary fibrosis. In the treatment of ILD, immunobiological drugs (IBD) are used to suppress the immune processes selectively affecting the monoclonal antibodies, blocking of which interrupts inflammation and in 90 % of cases stops the further development of the disease.

Conclusions. The use of immunobiological drugs in clinical practice should be carried out within the framework of ethical and legal regulation between the patient and the doctor.

Keywords. Interstitial lung diseases, immunobiological preparations, ethical and legal regulation of biomedical technologies.

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации в течение последних лет удельный вес лиц, занятых на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, составляет 45,0–49,2 % [1]. Доля рабочих мест, находящихся в условиях воздействия вредных и опасных производственных факторов, превышающих гигиенические нормативы, достигает 70–80 %. Так, неблагоприятные условия труда при добыче каменного и бурого угля, торфа регистрируются в 79,7 % случаев; металлических руд – в 69,9 %; в металлургическом производстве – в 71,0 % [2, 3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы данные научной литературы, а также медицинские документы, регулирующие тактику терапии при заболеваниях, связанных с профессиональной деятельностью.

В структуре впервые выявленной профессиональной патологии преобладают заболевания, связанные с воздействием про-

мышленных аэрозолей – 42,9 % [4], среди которых преобладают хроническая обструктивная болезнь легких и профессиональные бронхиты [5], пневмоконоз [6, 7], профессиональная бронхиальная астма [8, 9], хронический гиперчувствительный пневмонит [10, 11] и экзогенный аллергический (ЭАА) и токсический альвеолиты (ЭТА) [12, 13].

В формировании пневмоконоза и альвеолитов, входящих в группу интерстициальных болезней легких (ИБЛ), доказано воздействие вредных производственных факторов [1, 13, 14]. Исходом этих профессиональных заболеваний является фиброзирующий альвеолит, характеризующийся воспалительной инфильтрацией и склерозом межальвеолярных перегородок, с формированием диффузного легочного фиброза и фиброзной перестройкой структур легкого [15, 16].

В настоящее время известно около 200 ИБЛ известной (инфекционные и неинфекционные заболевания) и неустановленной этиологии (различные варианты интерстициальной пневмонии и другие ИБЛ неустановленной природы) [17].

Учитывая высокую частоту встречаемости ИБЛ среди различных групп населения,

крайне актуальными являются продолжение разработок и внедрение в практику методов лечения, направленных на ингибирование легочного фиброза. При этом тактика терапии, как правило, зависит от патоморфологического варианта заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В лечении ИБЛ применяются иммунобиологические препараты (ИБП), основное назначение которых заключается в активации деятельности иммунной системы; супрессии иммунных процессов, избирательно воздействующих на моноклональные антитела (МКА), основной «мишенью» которых являются провоспалительные цитокины TNF- α , IL-1, IL-6 и другие. Их блокирование позволяет прервать воспалительный процесс, в 90 % случаев остановить дальнейшее течение заболевания, уменьшить лекарственную нагрузку на организм и повысить качество жизни пациентов [13, 18].

Применение ИБП в клинической практике должно осуществляться в рамках этического и правового регулирования между пациентом и врачом.

Развитие медицинской биоэтики связано с активным внедрением в практику современных медицинских технологий; новым пониманием отношений между врачом и пациентом; необходимостью регулирования биомедицинских научных исследований, проводимых среди пациентов и животных.

Данной проблемой занимаются международные организации – ООН, ЮНЕСКО, ВОЗ, Совет Европы, Европейский союз, Всемирная медицинская ассоциация, Международный совет медицинских научных обществ и другие. Принятые на международ-

ном уровне документы играют важную роль в определении норм и правил биомедицинских исследований, при этом нормы проведения исследований с участием человека базируются на положениях Нюрнбергского кодекса, принятого в 1947 г.

Принципы этического регулирования изложены в Хельсинкской декларации «Рекомендации для врачей, участвующих в биомедицинских исследованиях» (1964); «Пояснительном докладе к дополнительному протоколу к Конвенции о правах человека и биомедицине, касающемуся трансплантации органов и тканей человека» (Страсбург, 2002); «Биомедицине и биомедицинских исследованиях» (Совет Европы, Страсбург, 2004); Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека (ЮНЕСКО, 2005).

Основными международными документами, касающимися этического регулирования биомедицинских исследований с участием человека, являются:

– Директива Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека (1990);

– Стандарт надлежащей лабораторной практики (GoodLaboratoryPractice–GLP);

– Стандарт надлежащей клинической практики (GoodClinicalPractice–GCP);

– Стандарт надлежащей производственной практики (GoodPractice–GPP) (1996).

Вопросы применения биомедицинских технологий, биоэтики и лицензирования представлены также в законах Российской Федерации:

– от 22.12.1992 № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека»;

– от 09.06.1993 № 5142-1 «О донорстве крови и ее компонентов»;

– от 05.07.1996 № 86-ФЗ «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» (с изменениями и дополнениями);

– от 22.06.1998 № 86-ФЗ «О лекарственных средствах»;

– от 08.08.2001 № 128-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности».

– модельном законе «О защите прав и достоинстве человека в биомедицинских исследованиях в государствах – участниках СНГ», принятом на 26-м пленарном заседании Межпарламентской Ассамблеи государств – участников СНГ (постановление № 26-10 от 18.11.2005).

Требования к медицинским ИБП:

– должны быть зарегистрированы в соответствии с законодательством Российской Федерации;

– подлежать обязательной сертификации;

– отпуск гражданам производится по рецептам врачей аптечными и медицинскими организациями в порядке, установленном федеральными органами исполнительной власти в области здравоохранения;

– хранение и транспортировка их осуществляются согласно требованиям санитарных правил;

– контроль за соблюдением «холодовой цепи» осуществляют органы и учреждения государственной санитарно-эпидемиологической службы [19].

К основным иммунобиологическим препаратам относятся:

– противораковые вакцины;

– МКА, направленные на определенные участки злокачественных клеток, блокирующие рост опухоли;

– ингибиторы контрольных точек, подавляющие функцию иммунитета;

– клеточная иммунотерапия;

– иммуномодуляторы;

– Т-хелперы – лимфоциты, повышающие приобретенный иммунитет для лечения аутоиммунных заболеваний;

– дендритные клетки, обеспечивающие попавшему в организм антигену иммуностимулирующие свойства;

– ТИЛ-клетки (tumour-infiltrating lymphocytes) – лимфоциты, проникающие в опухоль и приводящие к ее гибели;

– цитокины – белки, обеспечивающие передачу межклеточных сигналов и воздействующие на клетки через рецепторы;

– ЛАК-клетки (лимфокин-активированные киллеры), применяющиеся в адаптивной иммунотерапии;

– колониестимулирующие препараты, способствующие образованию в костном мозге нейтрофилов и моноцитов.

В настоящее время весьма перспективными являются следующие препараты [20, 21]:

– ингибиторы факторов роста эндотелия сосудов (бевацизумаб, ранибизумаб, сунитиниб и др.);

– ингибиторы цитокинов (активное вещество такролимус);

– антифиброзные препараты (ниацин, таурин, пирфенидон);

– антипротеазы (ингибитор нейтрофильной эластазы, α_1 -ингибитор протеиназ и др.);

– препараты сурфактанта (берактант, колфосцерил пальмитат и др.);

– генная терапия.

К механизмам действия МКА относятся:

– изменение клеточных сигналов, в результате чего происходит торможение каскада патологических реакций и гибель клеток;

– комплементзависимая цитотоксичность, приводящая к активации системы комплемента (механизм иммунного ответа);

– усиление цитотоксического воздействия иммунных клеток;

– стимуляция иммунных клеток и развитие адаптивного иммунитета с последующим уничтожением патологических клеток.

Представленные механизмы действия МКА могут быть использованы в лечении ряда профессиональных заболеваний, исходом которых является фиброзирующий альвеолит.

Конкурентным антагонистом гипоксантина, нарушающим биосинтез нуклеотидов, подавляющим пролиферацию и оказывающим иммунодепрессивное и цитостатическое действие, является азатиоприн.

Сочетание мофетила микофенолата и азатиоприна в лечении ЭАА также показало свою эффективность. Первый препарат обратимо ингибировал синтез ДНК и пролиферацию стимулированных В- и Т-лимфоцитов, угнетал образование цитотоксических лимфоцитов и подавлял их поступление в очаги воспаления. В сравнении с исходным состоянием у пациентов отмечено увеличение диффузионной способности легких (DLCO) при отсутствии динамики показателей ФЖЕЛ. Спустя 11 месяцев комбинированного лечения мофетиллом микофенолатом и азатиоприном в сравнении с приемом одного преднизолона показатели ФЖЕЛ повысились на 0,5 %, DLCO – на 4,2 % [22].

В качестве антифиброзной терапии ИБЛ профессиональной этиологии перспективным следует считать нинтеданиб, являющийся ингибитором тироксиназы. Препарат блокирует внутриклеточную передачу сигнала от рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF2), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF); снижает пролиферацию фибробластов; подавляет секре-

цию коллагена фибробластами, миофибробластами и альвеолоцитами, неоангиогенез и кумуляцию факторов свертывания в просвете альвеол [23, 24]. Нинтеданиб у больных ИБЛ замедлял снижение ФЖЕЛ, уменьшал частоту обострений заболевания, не влияя на риск развития летальных исходов. Зарегистрированным показанием к назначению нинтеданиба является идиопатический легочный фиброз [25].

Препаратом, обладающим широким спектром антифиброзного действия, является пирфенидон [26]. Он блокирует профиброзные эффекты трансформирующего фактора роста β (TGF β), препятствует эпителиально-мезенхимальной трансформации, снижает продукцию коллагена 1-го типа, фибронектина, белков теплового шока, экспрессию в легочной ткани факторов роста – PDGF, TGF β , FGF $_2$, блокирует выброс провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-6, моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP $_1$) [27, 28].

В процессе лечения пирфенидоном больных идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) выявлено уменьшение частоты летальных случаев и числа пациентов с прогрессирующим снижением ФЖЕЛ более 10 % в год на 43,8 % [29], а также увеличение в течение года доли лиц, не имеющих снижения ФЖЕЛ на 59,3 % [15].

В России данный препарат зарегистрирован для лечения ИЛФ после нинтеданиба, в 2017 г. [30].

Новой мишенью терапии ИБЛ являются сенесцентные клетки, продуцирующие различные цитокины – MCP $_1$, IL-6, PAI 1, VCAM $_1$, TNF- α , MMP 10, MMP 12, TGF β 1 [31, 32]. Маркерами клеточного старения является ассоциированная с сенесценцией β -галактозидаза (SA- β гал), p16, p21, p53. При ИБЛ происходит накопление

сенесцентных клеток альвеолярного эпителия и фибробластов, секретирующих избыток TGF β 1 и коллагена 1-го типа [33].

В экспериментах на моделях животных с легочным фиброзом выявлено снижение содержания сенесцентных клеток в культуре фибробластов и продукции коллагена 1-го типа, стимуляция апоптоза сенесцентных клеток, уменьшение экспрессии p16 и продукции факторов ассоциированного со старением секреторного фенотипа, а также улучшение переносимости физических нагрузок [34].

Выводы

1. Таким образом, исходом отдельных профессиональных заболеваний легких (пневмокониоза и альвеолитов), входящих в группу ИБЛ, является фиброзирующий альвеолит с развитием воспалительной инфильтрации и последующим диффузным легочным фиброзом.

2. Обнадеживающие результаты лечения получены при использовании ИБП, прерывающих воспалительный процесс, тормозящих дальнейшее развитие заболевания, уменьшающих лекарственную нагрузку и способствующих повышению качества жизни этих пациентов.

3. Применение ИБП в клинической практике должно осуществляться в рамках этического и правового регулирования между пациентом и врачом.

Библиографический список

1. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство. Под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР–Медиа 2015: 792.

2. Гугис Н.Н., Пластинин Б.Г. Внедрение современных методов обеспечения охраны труда и промышленной безопасности. Металлург 2011; 4: 23–26.

3. Базарова Е.Л., Федорук А.А., Рослая Н.А., Ошеров И.С., Бабенко А.Г. Опыт оценки профессионального риска, связанного с воздействием промышленных аэрозолей, в условиях модернизации металлургического предприятия. Гигиена труда 2019; 1 (330): 38–45.

4. Шлятников Д.М., Власова Е.М., Пономарева Т.А. Заболевания органов дыхания у работников металлургического производства. Медицина труда и промышленная экология 2012; 12: 16–19.

5. Бабанов С.А., Будаиш Д.С. Современные подходы к диагностике профессионального бронхита. Врач 2016; 2: 14–16.

6. Васильева О.С., Кравченко Н.Ю. Пневмокониоз в практике лечащего врача. Consilium medicum 2016; 18 (11): 39–45.

7. Бабанов С.А., Стрижаков Л.А., Лебедева М.В., Фомин В.В., Будаиш Д.С., Байкова А.Г. Пневмокониозы: современные взгляды. Терапевтический архив 2019; 91 (3): 107–113.

8. Lysdal H.S., Mosbech H., Jobansen J.D. Asthma and Respiratory Symptoms among Hairdressers in Denmark: Results from a Register Based Questionnaire Study. Am J Ind Med 2014; 57 (12): 1368–1376.

9. Дудинцева Н.В., Жестков А.В., Стулин В.В., Лотков В.С. Прогнозирование развития профессиональной бронхиальной астмы. Пульмонология 2017; 27 (4): 484–489.

10. Selman M., Pardo A. King T.E. Hypersensitivity Pneumonitis Insights in Diagnosis and Pathobiology. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186 (4): 314–324.

11. Pereira C.A.C., Gimenez A., Kuranishi L, Storrer K. Chronic hypersensitivity pneumonitis. J Asthma Allergy 2016; 9: 171–181.

12. Орлова Г.П. Заболевания легких, вызванные экзогенным воздействием токсико-пылевых факторов: клинко-экспериментальное исследование: автореф. дис. ... д-ра мед. наук 2003: 29.
13. Илькович М.М. Диссеминированные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа 2011; 480.
14. Орлова Г.П., Суркова Е.А., Ланин С.В. Маркеры активности экзогенных интерстициальных заболеваний легких. Пульмонология 2016; 26 (2): 180–185.
15. Du Bois R.M., Weycker D., Albera C., Bradford W.Z., Costabel U., Kartasov A., King T.E. Jr., Lancaster L., Noble P.W., Sabn S.A., Thomeer M., Valeyre D., Wells A.U. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference/American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2011; 84 (12): 1382–1389.
16. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M., King T.E. Jr., Lynch D.A., Nicholson A.G., Ryerson C.J., Ryu J.H., Selman M., Wells A.U., Behr J., Bouros D., Brown K.K., Colby T.V., Collard H.R., Cordeiro C.R., Cottin V., Crestani B., Drent M., Dudden R.F., Egan J., Flaberty K., Hogaboam C., Inoue Y., Jobkob T., Kim D.S., Kitaichi M., Loyd J., Martinez F.J., Myers J., Protzko S., Raghu G., Richeldi L., Sverzellati N., Swigris J., Valeyre D. 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): 733–748.
17. Respiratory epidemiology. ERS monograph. Editors I. Annesi-Maesano, B. Lundback, G. Viegi. Norwich, UK: Page Bros 2014; 304.
18. Шостак Н.А., Клименко А.А., Кондрашов А.А. Интерстициальные заболевания легких: ключевые мишени для терапии. Клиницист 2017; 11 (3–4): 10–16.
19. ФЗ № 157 от 17.09.1998. Об иммунопрофилактике инфекционных болезней. М., 1998.
20. Sgalla G., Iovene B., Calvello M., Ori M., Varone F., Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. Respiratory Research 2018; 19 (1): 32.
21. Петров Д.В., Овсянников Н.В., Каралов Э.А., Капустьян О.В. Интерстициальные заболевания легких: точка зрения практического врача. Практическая пульмонология 2014; (1): 34–38.
22. Adegunsoye A., Oldham J.M., Fernández Pérez E.R., Hamblin M., Patel N., Tener M., Bhanot D., Robinson L., Bullick S., Chen L., Hsu S., Churpek M., Hedeker D., Montner S., Chung J.H., Husain A.N., Notb I., Strek M.E., Vij R. Out come sofimmunosuppressive therapy in chroni chypersensitivity pneumonitis. ERJ Open Research 2017; 3: 00016–2017.
23. Raghu G., Rochweg B., Zhang Y., Garcia C.A.C., Azuma A., Behr J., Brozek J.L., Collard H.R., Cunningham W., Homma S., Jobkob T., Martinez F. J., Myers J., Protzko S.L., Richeldi L., Rind D., Selman M., Theodore A., Wells A.U., Hoogsteden H., Schunemann H.J. ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: anupdate of the 2011 clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 2015 [cited 2017 May 29]; 192 (2): e3–e19.
24. Lunardi F.Ph.D., Pezzuto F., Vuljan S.E., Calabrese F. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Antifibrotic Treatments Focus on Experimental Studies. Arch Pathol Lab Med 2018; 142: 1090–1097.
25. Wollin L., Distler J.H.W., Redente E.F., Riches D.W.H., Stowasser S., Schlenker-Herceg R.,

Maber T.M., Kolb M. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory J* 2019; 54: 1900161.

26. Терпуговец С.А., Белевский А.С. Эффективность и безопасность пирфенидона у больных идиопатическим легочным фиброзом: данные многоцентровых и локальных исследований. *Практическая пульмонология* 2019; 3: 56–59.

27. Kim E.S., Keating G.M. Pirfenidone: a review of its use in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs* 2015; 75: 219–230.

28. Аверьянов А.В., Сотникова А.Г. Перспективы клеточных технологий в лечении идиопатического легочного фиброза. *Практическая пульмонология* 2019; 2: 43–44.

29. King T.E. Jr., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S., Fagan E.A., Glaspole I., Glasberg M.K., Gorina E., Hopkins P.M., Kardatzke D., Lancaster L., Lederer D.J., Nathan S.D., Pereira C.A., Sabn S.A., Sussman R., Swigris J.J., Noble P.W. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England J of Medicine* 2014; 370 (22): 2083–2092.

30. Визель А.А., Белевский А.С. Современные аспекты лечения идиопатического легочного фиброза. *Практическая пульмонология* 2017; 2: 93–98.

31. Van Deursen J.M. The role of senescent cells in ageing. *Nature* 2014; 509: 439–446.

32. Agassandian M., Tedrowa J.R., Sembrata J., Kassa D.J., Zhanga Y., Goncharovab E.A., Kaminskie N., Mallampallib R.K., Vuga L.J. VCAM-1 is a TGF-beta1 inducible gene upregulated in idiopathic pulmonary fibrosis. *Cell Signal* 2015; 27: 2467–2473.

33. Yanai H., Shteinberg A., Porat Z., Budovsky A., Braiman A., Zeische R., Fraifeld V.E. Cellular senescence-like features of lung fibroblasts

derived from idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Aging (Albany NY)*; 2015; 7: 664–672.

34. Schafer M.J., White T.A., Iijima K., Haak A.J., Ligresti G., Atkinson E.J., Oberg A.L., Birch J., Salmonowicz H., Zbu Y., Mazula D.L., Brooks R.W., Fuhrmann-Stroissnigg H., Pirtskhalava T., Prakash Y.S., Tchkonina T., Robbins P.D., Aubry M.C., Passos J.F., Kirkland J.L., Tschumperlin D.J., Kita H., Le Brasseur N.K. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease. Published 2017; 8: 14532.

REFERENCES

1. Occupational diseases of the respiratory system: national guidelines. Ed. by N.F. Izmerov, A.G. Chuchalina. Moscow: GEOTAR-Media 2015; 792 (in Russian).

2. Gugis N.N., Plastinin B.G. Introduction of modern methods for ensuring labor protection and industrial safety. *Metallurg* 2011; 4: 23–26 (in Russian).

3. Bazarova E.L., Fedoruk A.A., Roslaya N.A., Osberov I.S., Babenko A.G. Experience in assessing the occupational risk associated with the impact of industrial aerosols in the conditions of modernization of a metallurgical enterprise. *Gigiena truda* 2019; 1 (330): 38–45 (in Russian).

4. Shlyapnikov D.M., Vlasova E.M., Ponomareva T.A. Respiratory diseases in workers of metallurgical production. *Medicina truda i promyslennaja jekologija* 2012; 12: 16–19 (in Russian).

5. Babanov S.A., Budash D.S. Modern approaches to the diagnosis of occupational bronchitis. *Vrach* 2016; 2: 14–16 (in Russian).

6. Vasilyeva O.S., Kravchenko N.Yu. Pneumoconiosis in the practice of the attending physician. *Consilium medicum* 2016; 18 (11): 39–45 (in Russian).

7. Babanov S.A., Strizhakov L.A., Lebedeva M.V., Fomin V.V., Budash D.S., Baykova A.G. Pneumoconiosis: modern views. *Terapevticheskij arhiv* 2019; 91 (3): 107–113 (in Russian).
8. Lysdal N.S., Mosbech N., Jobansen J.D. Asthma and Respiratory Symptoms among Hairdressers in Denmark: Results from a Register Based Questionnaire Study. *Am J Ind Med* 2014; 57 (12): 1368–1376.
9. Dudintseva N.V., Zbestkov A.V., Stulin V.V., Lotkov V.S. Prognostication of professional bronchial asthma development. *Pul'monologija* 2017; 27 (4): 484–489 (in Russian).
10. Selman M., Pardo A. King T.E. Hypersensitivity Pneumonitis Insights in Diagnosis and Pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (4): 314–324.
11. Pereira C.A.C., Gimenez A., Kuranishi L, Storrer K. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Asthma Allergy* 2016; 9: 171–181.
12. Orlova G.P. Lung diseases caused by exogenous exposure to toxic and dust factors: Clinical and experimental study: abstract of the dissertation of the Doctor of Medical Sciences 2003; 29 (in Russian).
13. Ilkovich M.M. Disseminated lung diseases. Moscow 2011; 480 (in Russian).
14. Orlova G.P., Surkova E.A., Lapin S.V. Markers of activity of exogenous interstitial lung diseases. *Pul'monologija* 2016; 26 (2): 180–185 (in Russian).
15. Du Bois R.M., Weycker D., Albera C., Bradford W.Z., Costabel U., Kartashev A., King T.E. Jr., Lancaster L., Noble P.W., Sabn S.A., Thomeer M., Valeyre D., Wells A.U. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011; 84 (12): 1382–1389.
16. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M., King T.E. Jr., Lynch D.A., Nicholson A.G., Ryerson C.J., Ryu J.H., Selman M., Wells A.U., Behr J., Bouros D., Brown K.K., Colby T.V., Collard H.R., Cordeiro C.R., Cottin V., Crestani B., Drent M., Dudden R.F., Egan J., Flaherty K., Hogaboam C., Inoue Y., Jobkob T., Kim D.S., Kitaichi M., Loyd J., Martinez F.J., Myers J., Protzko S., Raghu G., Richeldi L., Sverzellati N., Swigris J., Valeyre D. 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): 733–748.
17. Respiratory epidemiology. ERS monograph. Editors I. Annesi-Maesano, B. Lundback, G. Viegi. Norwich, UK: PageBros 2014; 304.
18. Shostak N.A., Klimenko A.A., Kondrashev A.A. Interstitial lung diseases: key targets for therapy. *Klinicist* 2017; 11 (3–4): 10–16 (in Russian).
19. Federal Law No. 157 of 17.09.1998. On immunoprophylaxis of infectious diseases. Moscow 1998.
20. Sgalla G., Iovene B., Calvello M., Ori M., Varone F., Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respiratory Research* 2018; 19 (1): 32.
21. Petrov D.V., Ovsyannikov N.V., Kapralov E.A., Kapustyan O.V. Interstitial lung diseases: the point of view of a practical doctor. *Prakticheskaja pul'monologija* 2014; (1): 34–38 (in Russian).
22. Adegunsoye A., Oldham J.M., Fernández Pérez E.R., Hamblin M., Patel N., Tener M., Bhanot D., Robinson L., Bullick S., Chen L., Hsu S., Churpek M., Hedeker D., Montner S., Chung J.H., Husain A.N., Noth I., Strek M.E., Vij R. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Research* 2017; 3: 00016–2017.

23. Raghu G., Rochberg B., Zhang Y., Garcia C.A.C., Azuma A., Behr J., Brozek J.L., Collard H.R., Cunningham W., Homma S., Jobkob T., Martinez F.J., Myers J., Protzko S.L., Richeldi L., Rind D., Selman M., Theodore A., Wells A.U., Hoogsteden H., Schunemann H.J. ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 [cited 2017 May 29]; 192 (2): e3–e19.
24. Lunardi F.Ph.D., Pezzuto F., Vuljan S.E., Calabrese F. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Antifibrotic Treatments Focus on Experimental Studies. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 1090–1097.
25. Wollin L., Distler J.H.W., Redente E.F., Riches D.W.H., Stowasser S., Schlenker-Herceg R., Maher T.M., Kolb M. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Journal* 2019; 54: 1900161.
26. Terpigorev S.A., Belevsky A.S. Efficacy and safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: data from multicenter and local studies. *Prakticheskaja pul'monologija* 2019; 3: 56–59 (in Russian).
27. Kim E.S., Keating G.M. Pirfenidone: a review of its use in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs* 2015; 75: 219–230.
28. Averyanov A.V., Sotnikova A.G. Prospects of cell technologies in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Prakticheskaja pul'monologija* 2019; 2: 43–44 (in Russian).
29. King T.E.Jr., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S., Fagan E.A., Glaspole I., Glassberg M.K., Gorina E., Hopkins P.M., Kardatzke D., Lancaster L., Lederer D.J., Nathan S.D., Pereira C.A., Sabn S.A., Sussman R., Swigris J.J., Noble P.W. ASCENDStudyGroup. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England J of Medicine* 2014; 370 (22): 2083–2092.
30. Wiesel A.A., Belevsky A.S. Modern aspects of treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Prakticheskaja pul'monologija* 2017; 2: 93–98 (in Russian).
31. Van Deursen J.M. The role of senescent cell sin ageing. *Nature* 2014; 509: 439–446.
32. Agassandian M., Tedrowa J.R., Sembrata J., Kassa D.J., Zhanga Y., Goncharovab E.A., Kaminskie N., Mallampallib R.K., Vuga L.J. VCAM-1 is a TGF-beta1 inducible gene upregulated in idiopathic pulmonary fibrosis. *Cell Signal* 2015; 27: 2467–2473.
33. Yanai H., Shteinberg A., Porat Z., Budovsky A., Braiman A., Zeische R., Fraifeld V.E. Cellular senescence-like features of lung fibroblasts derived from idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Aging (Albany NY)* 2015; 7: 664–672.
34. Schafer M.J., White T.A., Iijima K., Haak A.J., Ligresti G., Atkinson E.J., Oberg A.L., Birch J., Salmonowicz H., Zhu Y., Mazula D.L., Brooks R.W., Fubrmann-Stroissnigg H., Pirtskhalava T., Prakash Y.S., Tcbkonja T., Robbins P.D., Aubry M.C., Passos J.F., Kirkland J.L., Tschumperlin D.J., Kita H., LeBrasseur N.K. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease. *Published* 2017; 8: 14532.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 19.03.2021