

Я. О. Дзюблик, О. Г. Сич ІДІОПАТИЧНИЙ ЛЕГЕНЕВИЙ ФІБРОЗ: НОВІ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНІ ГОРИЗОНТИ

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

ІДІОПАТИЧНИЙ ЛЕГЕНЕВИЙ ФІБРОЗ: НОВІ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНІ ГОРИЗОНТИ

Я. О. Дзюблик, О. Г. Сич

Резюме

Ідіопатичний легеневи́й фібро́з (ІЛФ) являє собою хронічне прогресуюче летальне інтерстиційне захворювання легень невідомої природи, яке характеризується гіперпроліферацією сполучної тканини із формуванням рубців та подальшим спотворенням легеневої архітекtonіки. Обмежений вибір та недостатня ефективність рекомендованої антифіброзної терапії зумовлюють потребу створення та впровадження у практику охорони здоров'я нових препаратів.

Метою даного огляду є ознайомлення лікарів різних спеціальностей із можливостями сучасної фармакоtherапії, станом розробки та виведення на ринок нових препаратів.

Результати. Серед багатьох молекул із антифіброзним потенціалом, які реалізують свій ефект таргетуючи різноманітні сигнальні шляхи проліферації сполучної тканини, найбільш наближеним до клінічного впровадження є інгібітор фосфодіестерази 4В нерандоміласт. Цей препарат довів свою ефективність та безпеку у двох дослідженнях 3 фази. Багато інших препаратів із мультипотентними антифіброзними властивостями, такі як трепростиніл, булоксипутіб, памревлумаб, саракатиніб та інші, потребують поглибленого вивчення у клінічних умовах.

Висновок. Аналіз перспектив фармакоtherапії ІЛФ свідчить про зацікавленість цією проблемою провідних вчених та клініцистів світу та дає надію на створення нових ефективних антифіброзних препаратів.

Ключові слова: антифіброзні препарати, ідіопатичний легеневи́й фібро́з, фармакоtherапія.

Укр. пульмонол. журнал. 2025;33(3):15–22.

Дзюблик Ярослав Олександрович

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

Відділення інтерстиційних захворювань легень

Провідний науковий співробітник

Доктор медичних наук

10, вул. М. Амосова, 03038, м. Київ

dziublyk@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6497-5267>

IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS: NEW PHARMACOTHERAPY HORIZONS

Y. O. Dziublyk, O. G. Sych

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis is a chronic progressive lethal interstitial lung disease of unknown cause, characterized by excessive proliferation of connective tissue and scarring of lung with subsequent deformation of lung architectonics. Limited choice and inadequate efficacy of recommended antifibrotic medications require a development and introduction into health care practice of new drugs.

This review aims to acquaint the physicians of different specialties with possibilities of current pharmacotherapy, state of development and introduction into the market of novel drugs.

Results. Among various molecules with antifibrotic potential, targeting different signaling pathways of connective tissue proliferation, phosphodiesterase 4B inhibitor nerandomilast is about to receive a clinical use authorization. This drug proved its efficacy and safety in two phase 3 clinical trials. Many other drugs with polypotent antifibrotic effects, such as treprostinil, buloxibutib, pamrevlumab, saracatinib, require deeper clinical evaluation.

Conclusion. The analysis of perspective IPF pharmacotherapy options confirms an interest of scientists and physicians in IPF and gives hope for development of new efficacious antifibrotic drugs.

Key words: antifibrotic of drugs, idiopathic pulmonary fibrosis, pharmacotherapy.

Ukr. Pulmonol. J. 2025;33(3):15–22.

Yaroslav O. Dziublyk

State institution «Yanovsky National Scientific Center of Phthysiology, Pulmonology and Allergology National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Leading Researcher at the Department of Interstitial Lung Diseases

Doctor of Medicine

10, M. Amosova str., 03038, Kyiv

dziublyk@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6497-5267>

Ідіопатичний легеневи́й фібро́з (ІЛФ) являє собою хронічне прогресуюче летальне інтерстиційне захворювання легень невідомої природи, яке характеризується гіперпроліферацією сполучної тканини із формуванням рубців та подальшим спотворенням легеневої архітекtonіки [1]. На жаль, встановлення діагнозу ІЛФ часто відбувається вже на прикінцевій стадії патологічного процесу, що завершується формуванням так званої «стілничкової легені», радіологічний патерн якої полягає у поєднанні кластерів кистозних утворень із субплевральним розташуванням, тракційних бронхоектазів та сітчастих фіброзних змін. Фахівцям респіраторної медицини

добре знайома клінічна картина на цій стадії захворювання, яка характеризується наявністю ціанозу шкіри, деформацією дистальних фаланг пальців, інспіраторними хрипами, які нагадують шурхіт целофанової плівки, або звук роз'єднання застіжки «липучки».

Респіраторна недостатність, що суб'єктивно сприймається пацієнтом, як тяжка задишка часто у поєднанні із сухим виснажливим кашлем, а об'єктивно проявляється порушенням газового складу крові навіть у стані спокою, стрімко прогресує. Перебіг даного захворювання, так само як й інших хронічних хвороб, може перериватися періодами загострення, коли симптоматика стрімко посилюється. Такі гострі респіраторні погіршення/загострення потребують надання стаціонарної допомоги із використанням оксигенотерапії та респіраторної під-

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2025-33-3-15-22

тримки, подекуди запровадження штучної вентиляції легень.

Досвід ведення таких пацієнтів свідчить, що перше загострення із вірогідністю 80 % стає й останнім на їх життєвому шляху. До факторів, які суттєво збільшують смертність пацієнтів із ІЛФ, належать загострення захворювання та зниження форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) на 15 % або більше впродовж одного року [2]. Ситуація, зазвичай, ускладнюється тим, що частіше ІЛФ виникає у людей старшого віку, схильних до поліморбідності, та з обмеженими компенсаторними можливостями. Не дивно, що попри відносно невисоку поширеність у популяції (до 27,9 випадків на 100 000 населення), враховуючи медіану виживаності 2–2,5 роки від моменту встановлення діагнозу, захворювання характеризується значною смертністю (0,5–12 на 100 000) [3].

Відповідно до рекомендацій провідних респіраторних товариств світу 2022 року, лікування ІЛФ полягає у застосуванні як фармакологічних, так і нефармакологічних підходів. Станом на сьогодні експертами рекомендовані два препарати з антифіброзними властивостями – нінтеданіб та пірфенідон, дозволені для медичного застосування у більшості країн. Нефармакологічні стратегії включають в себе тривалу оксигенотерапію, рекомендовану пацієнтам із сатурацією кисню менше 88 %, фізичну реабілітацію та трансплантацію легень. Окрім того наголошується на важливості менеджменту супутніх захворювань, зокрема легеневої гіпертензії та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Додаткову користь щодо зменшення інтенсивності клінічної симптоматики здатна забезпечити паліативна допомога [3, 46].

Як свідчать дані реєстру пацієнтів США лише 58–70 % хворих із ІЛФ отримують антифіброзні препарати [5]. Це можна пояснити певною спостереженою тактикою ведення пацієнта, яка передбачає призначення активної терапії лише у випадку вираженої симптоматики та значного прогресування легеневого фіброзу. Окрім того, деякі локальні протоколи рекомендують призначення антифібротиків пацієнтам із показником ФЖЄЛ від 50 до 80 % належного, хоча результати клінічних досліджень свідчать про ефективність нінтеданібу та пірфенідону у пацієнтів із більш високими показниками легеневої функції [6]. В Україні однією із ключових перешкод щодо призначення антифіброзних засобів є їх вартість, яка не відшкодується державою.

Результати багатьох рандомізованих клінічних досліджень довели здатність нінтеданібу та пірфенідону уповільнювати швидкість зниження об'ємних показників легеневої функції при ІЛФ. Минулого року були опубліковані дані метааналізу, метою якого було вивчення ефективності, безпеки та переносимості цих препаратів в умовах реальної клінічної практики [7]. Для цього проведено пошук у медичних базах даних PubMed, Embase, Cochrane Library та ClinicalTrials.gov. Відібрано 74 дослідження реальної практики за участю 23119 пацієнтів, які отримували антифіброзні препарати. Після 12 місяців лікування зниження ФЖЄЛ у порівнянні із значенням на початок дослідження складало 0,75 % для пірфенідону та 1,43 % для нінтеданібу; зниження показника дифузійної здатності легень (DCL0) — 2,32 % для пірфенідону та

3,95 % для нінтеданібу. Частота загострень (12,5 % у групі пірфенідону та 14,4 % у групі нінтеданібу) виявилася значно вищою, ніж у рандомізованих прересстраційних дослідженнях із цими молекулами. Так само і смертність від усіх причин в умовах реальної практики була вищою за таку у клінічних випробуваннях (20,1 % та 16,6 % для пірфенідону та нінтеданібу, відповідно). Що стосується безпеки та переносимості лікування, тут ситуація виявилася протилежно іншою: частота передчасної відміни препаратів була співставною із клінічними випробуваннями третьої фази, а частота виникнення небажаних явищ (56,4 % та 69,7 % для пірфенідону та нінтеданібу, відповідно) була навіть нижчою.

Сукупно, перераховані обмеження рекомендованої антифіброзної терапії, найпринциповішим із яких, на нашу думку, є недостатня клінічна ефективність (навіть не вартість!), зумовлюють потребу створення та впровадження у практику охорони здоров'я нових препаратів.

Метою даного огляду є ознайомлення лікарів різних спеціальностей із можливостями сучасної фармакотерапії ІЛФ, станом розробки та виведення на ринок нових препаратів. Але спочатку, для кращого розуміння механізмів дії вже розроблених та потенційних антифіброзних препаратів, доречно пригадати загальновідому на сьогодні концепцію патогенезу даного захворювання (рис.).

Відомо, що при ІЛФ відбувається надмірний синтез та дезорганізоване депонування компонентів позаклітинного сполучнотканинного матриксу в легенях, що у кінцевому підсумку викликає спотворення анатомії та порушення функції легень [8]. У цьому процесі одну із провідних ролей відіграє трансформуючий фактор росту бета (transforming growth factor — TGF- β). У відповідь на пошкодження респіраторного епітелію невідновленим агентом (а можливо й декількома одночасно) відбувається його активний синтез [9]. В результаті посилюється проліферація та диференціація епітеліоцитів, фіброblastів, відбувається активація продукції міофіброblastами волокон та основної речовини сполучної тканини, посилюється процес епітеліально-мезенхімального переходу, стимулюється апоптоз епітеліальних клітин та посилена продукція фактору росту сполучної тканини (connective tissue growth factor — CTGF) та інших медіаторів [10]. Також свій внесок у розвиток легеневого фіброзу робить інсулінозалежний фактор росту (insulin-like growth factor — IGF), який контролює, зокрема, такі біологічні процеси, як міграцію, диференціацію та проліферацію фіброblastів [11]. Як наслідок надмірної стимуляції фіброblastів посилюється синтез колагену та фібронектину [12].

У контексті пошуку потенційних точок прикладання дії нових антифіброзних препаратів необхідно згадати матричні металопротеїнази (matrix metalloproteinases — MMPs), а саме MMP-3, MMP-7 та MMP-8. Ці ензими впливають на процеси аномальної репарації тканин легень [13]. У моделях легеневого фіброзу доведено підвищення концентрації MMP-7, що асоціювалося із збільшенням ризику смертності та прогресування захворювання [14].

Сьогодні увагу дослідників привертають екзосоми — мембранні вакуолі, що секретуються різними клі-

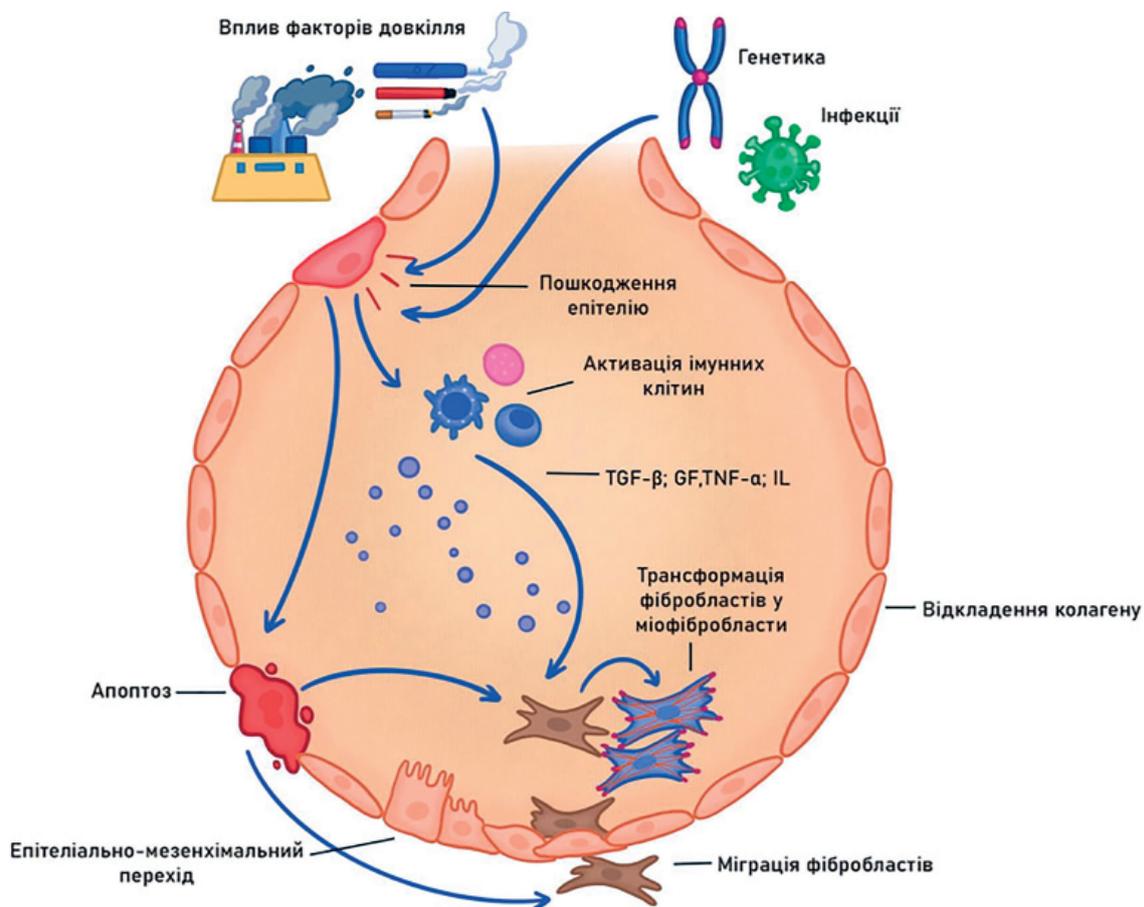


Рис. Спрощена схема патогенезу ІЛФ

тинами, здатні транспортувати біологічно активні речовини, зокрема такі, що активують фібробласти [15].

Фібротизація легені нерозривно пов'язана із процесами старіння. Такі ознаки, як клітинне старіння, укорочення довжини теломер, мітохондріальна та лізосомна/автофагіальна дисфункція, епітеліальні сенільні зміни, часто знаходять у морфологічних препаратах легень від пацієнтів із ІЛФ [16].

Прозапальний цитокін, фактор некрозу пухлин альфа (tumor necrosis factor-alpha — TNF-α), посилює рекрутинг та активацію імунних клітин, поглиблюючи пошкодження тканин та фіброз. TNF-α безпосередньо стимулює легеневі фібробласти, посилює синтез ними компонентів позаклітинного матриксу, факторів росту [17]. Активація синтезу та вивільнення інтерлейкінів (interleukins — IL), особливо IL-1β, IL-6, IL-13 також стимулює проліферацію фібробластів, ремодулювання сполучної тканини та поширення процесу рубцювання в легенях [18].

Таким чином, патогенез ІЛФ є надзвичайно складним та багатофакторним. Взаємодія пошкодження легеневого епітелію факторами зовнішнього середовища, генетична «готовність» чутливого організму та прискорена інволюція легень започатковують численні ланцюги тканинних, клітинних, субклітинних та молекулярних процесів фібротизації паренхіми легень. Глибоке розуміння цих феноменів є ключем для розробки дієвих інтервенцій для менеджменту ІЛФ.

Рекомендовані для базисної терапії ІЛФ пірфенідон та нінтеданіб забезпечують антифіброзний ефект, тарге-

туючи різні патофізіологічні механізми. Так, пірфенідон пригнічує експресію та активацію TGF-α, що зменшує ступінь активації фібробластів та синтез колагену [19]. До того ж він має протизапальні ефекти, які досягаються шляхом пригнічення продукції прозапальних цитокінів та хемокінів [20]. Механізм дії нінтеданіб є більш сфокусованим: являючись інгібітором тирозинкінази, він перешкоджає активації рецепторів судино-ендотеліального фактору росту (vascular endothelial growth factor — VEGFR), тромбоцитарного (platelet-derived growth factor PDGFR) та фактору росту фібробластів (growth factor — receptor (FGFR) [21].

Сьогодні ціла низка молекул знаходиться на різних етапах розробки з метою створення нових препаратів для лікування пацієнтів із ІЛФ (таблиця 1).

Серед блокаторів тирозинкіназ, яскравим представником яких із доведеною клінічною ефективністю є нінтеданіб, продовжується дослідження й деяких інших молекул. Саракатиніб – це селективний інгібітор Src-кінази, який первинно створювався для застосування в онкології. Зважаючи на той факт, що Src-залежний процес також регулює диференціацію міофібробластів та експресію генів фіброгенезу, а також позитивні результати доклінічних досліджень на експериментальній моделі легеневого фіброзу, було розпочато дослідження 1b/2a фази з метою оцінки можливого ефекту саракатиніб при ІЛФ [22].

Нерандоміласт — це пероральний селективний інгібітор фосфодіестерази 4В. У доклінічних дослідженнях на моделях легеневого фіброзу нерандоміласт проде-

Огляд досліджень потенційних антифіброзних препаратів

Молекула	Механізм дії	Ідентифікатор ClinicalTrial.gov	Фаза
Анлотініб	Інгібітор тирозинкінази	NCT05828953	2–3
Трепростиніл	Агоніст рецепторів простацикліну	NCT04708782, NCT05255991	3
Нерандоміласт (BI 1015550)	Інгібітор PDE-4B	NCT05321069	3
LTI-03	Інгібітор синтезу позаклітинного матриксу	NCT05954988	1
BMS-986278	Антагоніст LPA1	NCT06003426	3
HZN-825	Анатгоніст LPAR1	NCT05032066	2
XFB-19	Інгібітор C/EBPβ	NCT05361733	1
ARO-MMP7	Порушує синтез PDK	NCT05537025	1–2a
Венетоклакс	Пригнічує Vcl-2	NCT05976217	1
HuL001	Anti-ENO1 mAb	NCT04540770	1
Суфенідон	Інгібітор TGF-β1	NCT06125327	2–3
Деупірфенідон	Інгібітор TGF-β1	NCT05321420	2
Їфенідон	Інгібітор TGF-β1	NCT05060822	2
SRN-001	Порушує синтез PDK	NCT05984992	1
Бексотеграст	Інгібує інтегрини	NCT06097260	2
Артесунат	Дерегуляція TGF-β1	NCT05988463	1
Віксарелімаб	Анти-OSMR mAb	NCT05785624	2
Аксатілімаб	Анти-CSF-1R mAb	NCT06132256	2
Атезоліумаб	Анти-PD-L1 mAb	NCT05515627	1
Стовбурові клітини пупкового канатика	Імуномодулююча, антифіброзна, регенеративна дія	NCT05016817	1
Сфероїдні легеневі стовбурові клітини		NCT04262167	1
Плацентарні стовбурові клітини		NCT01385644	1
Саракатініб	Інгібітор Src-кінази	NCT04598919	1b/2a
ТТІ-101	Інгібітор STAT3	NCT05671835	2
Яктініб	Інгібітор янус-кінази 1/2	NCT04312594	2

Примітка: PDE-4B — фосфодіестераза 4B; LPA1 — lysophosphatidic acid; LPAR1 — lysophosphatidic acid receptor 1; C/EBPβ — CCAAT/enhancer-binding protein beta; ENO1: alpha-enolase; mAb моноклональне антитіло; TGF-β1 — transforming growth factor-β 1; OSMR — oncostatin M receptor; CSF-1R — colony-stimulating factor-1 receptor; PD-L1 — programmed death-ligand 1; STAT3 — signal transducer and activator of transcription 3.

монстрував протифіброзні та імуномодулюючі властивості [23]. У дослідженні другої фази клінічних випробувань за участю 147 пацієнтів із ІЛФ нерандоміласт у дозі 18 мг двічі на день впродовж 12 місяців забезпечив стабілізацію легеневої функції та показав прийнятну безпеку [24]. Дослідження третьої фази FIBRONEER-IPF вивчало ефективність та безпеку нерандоміласту у двох дозах — 9 та 18 мг двічі на день у монотерапії чи у комбінації із базисною антифіброзною терапією у пацієнтів із ІЛФ [25]. 1177 пацієнтів із ІЛФ були рандомізовані і та розподілені у співвідношенні 1:1:1 у одну із трьох груп. Упродовж 52 тижнів вони приймали нерандоміласт 18 мг двічі на день, нерандоміласт 9 мг двічі на день, або плацебо, із стратифікацією щодо базисної антифіброзної терапії (нінтеданіб або пірфенідон). Всього 77,7 % включених у дослідження пацієнтів отримували базисну антифіброзну терапію. Первинною кінцевою точкою дослідження була зміна значення показника ФЖЄЛ у мл на момент закінчення 52 тижнів лікування у порівнянні із вихідним значенням на момент рандомізації. Серед вторинних кінцевих точок визначали час до першого загострення, госпіталізації або смерті, абсолютну зміну показників

ФЖЄЛ та DLCO через 52 тижні лікування та деякі інші. В результаті, у групі нерандоміласту 18 мг середнє кориговане зниження ФЖЄЛ впродовж періоду дослідження склало (–114,7) мл (95 % довірчий інтервал (ДІ), від –141,8 до –87,5), (–138,6) мл (95% ДІ, від –165,6 до –111,6) у групі нерандоміласту 9 мг та (–183,5) мл (95% ДІ, від –210,9 до –156,1) у групі плацебо. Коригована різниця між групами нерандоміласту 18 мг та плацебо складала 68,8 мл на користь нерандоміласту (95% ДІ, від 30,3 до 107,4; P<0,001), а між групами нерандоміласту 9 мг та плацебо — 44,9 мл на користь нерандоміласту (95% ДІ, від 6,4 до 83,3; P = 0,02). За оцінкою динаміки вторинних показників ефективності статистично достовірної різниці між групами дослідження не виявили. Серед небажаних побічних явищ, пов'язаних із прийомом нерандоміласту, найчастіше спостерігали діарею (41,3 % випадків у групі 18 мг, 31,1 % у групі 9 мг та 16,0 % у групі плацебо). За частотою серйозних небажаних явищ групи між собою не відрізнялися.

Таким чином, позитивні здобутки FIBRONEER-IPF, які довели здатність нерандоміласту, незалежно від факту прийому базисної антифіброзної терапії, сповільнювати

регресію вентиляційної функції легень, змогли перервати майже 30-річний період невдалих пошуків перспективних лікарських засобів для лікування пацієнтів із ІЛФ. Варто зазначити що такі самі результати були отримані у іншому клінічному дослідженні FIBRONEER-ILD, дизайн якого не відрізнявся від розглянутого вище [26, 48]. Єдиною відмінністю була популяція пацієнтів, а саме пацієнти із прогресуючим легенеvim фіброзом (ПЛФ). Нагадаємо, що термін «ПЛФ» позначає групу інтерстиційних легневих захворювань із фіброзом, таких як системний склероз із ураженням легень, хронічний гіперсенситивний пневмоніт, неспецифічну ідіопатичну інтерстиційну пневмонію, саркоїдоз легень IV стадії та багато інших, які характеризуються швидким прогресуванням фібротизації, тобто мають здебільшого таку ж саму траєкторію розвитку, як й ІЛФ. Станом на зараз компанія-виробник співпрацює із регуляторними органами США та ЄС для отримання дозволу на клінічне застосування нерандоміласту за показаннями ІЛФ та ПЛФ.

Лізофосфатидна кислота (lysophosphatidic acid — LPA) є сигнальною молекулою, яка залучена у взаємодію між фібробластами. Рецептори LPA знаходять на мембранах ендотеліоцитів, альвеолярних епітеліоцитів та фібробластів. Новий антагоніст рецепторів LPA1, BMS-986278, продемонстрував антифіброзну активність у доклінічних дослідженнях, та має потенціал уповільнювати розвиток ІЛФ. Результати дослідження 2 фази були досить обнадійливими щодо сповільнення зниження показника ФЖЕЛ у пацієнтів із ІЛФ. У 2023 році стартувало дослідження 3 фази (NCT06003426) з препаратом BMS-986278, який поки ще навіть не має власної генеричної назви [27, 28].

Перспективним терапевтичним напрямком може бути застосування простацикліну та споріднених молекул, які реалізують потужні протизапальні та судинорозширюючі ефекти. Трепростиніл, повний агоніст рецепторів простацикліну, має також афінність до рецепторів простагландину E2 та D1. Активація вказаних рецепторів гальмує трансформацію фібробластів у міофібробласти, зменшує продукцію колагену, пригнічує міграцію імунних клітин, зменшує запалення, проліферацію клітин та депозицію колагену [29]. Ефективність інгаляційного трепростенілу вивчали у плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні 3 фази INCREASE серед пацієнтів із інтерстиційними захворюваннями легень, ускладненими легеневою гіпертензією. Трепростеніл достовірно підвищував переносимість фізичних навантажень за результатами теста із 6-хвилинною ходою у порівнянні із плацебо. Додатково було виявлено позитивні зміни ФЖЕЛ та зменшення частоти загострень основного захворювання [30]. Хоча, імовірно покращання стану досліджуваних було пов'язане із зменшенням тиску у легеневій артерії, а застосування вазодилататорів на сьогодні рутинно не показане пацієнтам із ІЛФ, все ж наявність у трепростеніла антифіброзних властивостей започаткувало програму TETON — два рандомізованих плацебо-контрольованих дослідження 3 фази з основним показанням ІЛФ (NCT04708782, NCT05255991) [31].

Булоксипутіб — це пероральний агоніст рецептору ангіотензину II (AT2), який у доклінічних дослідженнях продемонстрував здатність підтримувати цілісність епі-

теліального шару, шляхом посилення синтезу сурфактанту, стимуляції репарації та газообміну у пошкоджених епітеліоцитах I типу. Це супроводжується зниженням профібротичної сигналізації, підвищенням активності матричних металопротеїназ та упорядкуванням судинної дерегуляції, яка супроводжує перебіг захворювання. В клінічних умовах прийом булоксипутібу впродовж 24 тижнів призводив до стабілізації, а впродовж 36 тижнів — навіть до збільшення ФЖЕЛ у порівнянні із вихідним рівнем [32]. Наприкінці періоду лікування досліджуваним препаратом також реєстрували зменшення концентрації TGF- β 1 та збільшення MMP-13 у сироватці крові учасників дослідження. В даний час триває 52-тижневе подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження 2b фази, яке має на меті підтвердження ефективності та безпеки булоксипутібу у пацієнтів із ІЛФ (NCT06588686).

Більшість антифіброзних препаратів націлена на пригнічення синтезу чи блокування функції певних білків, задіяних у патогенезі захворювання. Бексотеграст пригнічує синтез білків-інтегринів α v β 6 та α v β 1. Інтегрини являють собою групу трансмембранних глікопротеїнів, функція яких полягає у адгезії клітин та забезпеченні цілісності тканини [33]. Зменшення продукції цих білків блокує також активацію TGF- β , одного із ключових факторів проліферації сполучної тканини. У травні 2025 року опубліковано позитивні результати дослідження 2a фази клінічних випробувань. Встановлено, що прийом бексотеграсту впродовж 12 тижнів зменшував загальний вміст колагену у легенях за даними позитронної емісійної томографії. У пацієнтів додатково спостерігали зниження інтенсивності непродуктивного кашлю, другого за значущістю симптому ІЛФ [34]. Цей препарат отримав нагороду Orphan Drug Designation від американської агенції FDA (Food and Drug Administration) та європейської агенції EMA (European Medicines Agency), а також дозвіл на скорочену програму випробувань Fast Track Designation від FDA.

Наріжним каменем сучасної фармакотерапії є перехід до таргетного, індивідуалізованого лікування. Ефективним прикладом такої терапії є все більш широке застосування у різних галузях медицини моноклональних антитіл. Зокрема у пульмонології препарати на основі моноклональних антитіл вже входять в настанови для лікування пацієнтів із астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень. Мішенями для створення ефективних препаратів для лікування ІЛФ з використанням технології моноклональних антитіл можуть бути фактор СТGF, який відповідає за активність міофібробластів та синтез компонентів позаклітинного матриксу, рецептор онкостатину M (oncostatin M receptor beta - OSMR β), рецептор колонієстимулюючого фактору 1 (colonystimulating factor-1 receptor — CSF-1R) та низка інших сигнальних молекул. Дослідження 2 фази PRAISE вивчало ефекти памревлумабу, рекомбінантного лідського антитіла проти СТGF, на швидкість зниження ФЖЕЛ впродовж 48 тижнів терапії у пацієнтів із ІЛФ. Препарат уповільнював падіння ФЖЕЛ, а також призводив до зменшення фіброзних змін за кількісною оцінкою даних комп'ютерної томографії легень [37, 38, 39]. Обна-

дійливі результати цього дослідження призвели до початку досліджень 3 фази (ZEPHYRUS I та II, NCT03955146 та NCT04419558, відповідно), але у зв'язку з тим, що у ZEPHYRUS I первинної кінцевої точки досягти так і не вдалося, обидва проекти були закриті. Інший препарат, віксарелімаб, порушуючи сигнальний шлях за участю IL-31, показав здатність сповільнювати проліферацію сполучної тканини на моделі блеоміцин-індукованого фіброзу легень [40]. В клінічних умовах оцінка ефективності віксарелімабу, так само як і аксатилімабу (анти-CSF-1R антитіло), атезоліумабу (анти-PD-L1 антитіло) при ІЛФ ще тривають [41].

Серед препаратів таргетної терапії, які знаходять все ширше застосування зокрема у ревматології, є інгібітори янус-кінази (JAK). JAK — це внутрішньоклітинні тирозинкінази, пов'язані з внутрішньоклітинними доменами багатьох цитокінових рецепторів. Велика кількість цитокінів, гормонів та факторів росту реалізують свої ефекти через специфічні комбінації JAK [42]. Зважаючи на це, окремі клінічні дослідження намагаються оцінити можливості інгібіторів JAK в якості терапевтичного агенту при ІЛФ (NCT05671835, NCT04312594).

Останнім часом значну увагу дослідників привертають структурно-функціональні зміни дистальних повітряпровідних шляхів у пацієнтів із ІЛФ. Саме обструкція термінальних та респіраторних бронхіол діаметром менше 1 мм розглядається як причина формування кластерів дрібних повітряних комірок, які й формують так звану «стільникову легеню». За підтримку гомеостазу та відновлення респіраторного епітелію у трахео-бронхіальному дереві відповідають базальні клітини — есенціальні стовбурові клітини, які ідентифікуються за рахунок експресії білків Krt5, p63, ITGA6 та NGFR. У проспективному відкритому дослідженні суспензія аутологічних бронхіальних стовбурових клітин вводилася 3 пацієнтам із ІЛФ [43]. Під час обстеження через 24 тижні після пересадки стовбурових клітин в усіх пацієнтів спостерігали збільшення ФЖЕЛ (в середньому на 10 % належної величини). Показник DLCO швидко підвищився вже через 24 години після інфузії та зберігався на такому рівні впродовж всього періоду дослідження. У фаховій періодиці

також можна знайти й інші повідомлення щодо успішного використання стовбурових клітин різного походження (наприклад, ембріональні/плацентарні клітини, стромальні клітини жирової тканини) в лікуванні пацієнтів із ІЛФ [44, 45, 47]. Таким чином, клітинна терапія виглядає інтригуючою опцією терапії та потребує більш ретельного та масштабного вивчення.

А що в Україні? Регуляторними органами нашої країни ІЛФ (код J84.1 за МКХ 10) віднесений до орфанних захворювань, що законодавчо вимагає компенсації вартості лікування за рахунок державного бюджету. Але насправді, за виключенням спорадичних державних закупівель та рідких випадків гуманітарної допомоги, пацієнти змушені самостійно шукати кошти на дороговартісні ліки. Згідно наказу МОЗ України № 1328 від 20.07.2023 на базі клініки ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» створено експертний центр (керівник — член-кореспондент НАМН України, професор В. К. Гаврисюк), який відноситься до мережі орфанних центрів при МОЗ України. Станом на сьогодні наказом МОЗ України від 18.07.2025 № 1152 затверджено Адаптовану клінічну настанову та Уніфікований клінічний протокол за темою ІЛФ. Запущено веб-сайт для лікарів та пацієнтів (lugshealth.org), проводяться різноманітні конференції, друкуються інформаційні буклети, виходять наукові публікації, проводяться виступи на радіо та на платформі youtube в мережі Інтернет для ознайомлення медичних працівників та населення із проблемою. Чого не вистачає? Єдиного реєстру та чіткого маршруту пацієнтів для більш раннього встановлення діагнозу, державної програми реімбурсації антифіброзних препаратів, лікувальних установ та програм для надання паліативної допомоги пацієнтам із ІЛФ. Але шлях подолає лише той, хто не зупиняючись його торує. Тому, не дивлячись на війну, економічний стан нашої медицини, втому, брак медичних кадрів та інші виклики, робота фахівців центру ІЛФ, обласних пульмонологів, членів робочої групи за напрямком ІЛФ триває. Ми закликаємо небайдужих фахівців, пацієнтів, пацієнтські організації та громадських активістів доєднатися до цього руху.

ЛІТЕРАТУРА

- Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Molecular Mechanisms and Potential Treatment Approaches. *Respir. Investig.* 2020;58(5):320–335.
- Paterniti MO, Bi Y, Rekić D, et al. Acute exacerbation and decline in forced vital capacity are associated with increased mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(9):1395–1402.
- Zheng Q, Cox IA, Campbell JA, et al. Mortality and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res.* 2022;14:8(1).
- 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(9):e18–e47.
- Alsomli H, Palmer E, Aujayeb A, Funston W. Early diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a narrative review. *Pulm Ther.* 2023;9(2):177–193.
- Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence. 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG163>.
- Kou M, Jiao Y, Li Z, et al. Real-world safety and effectiveness of pirfenidone and nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024;80(10):1445–1460.
- Rock JR, et al. Multiple Stromal Populations Contribute to Pulmonary Fibrosis without Evidence for Epithelial to Mesenchymal Transition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011;108:E1475–E1483.
- Fernandez IE, Eickelberg O. The Impact of TGF- β on Lung Fibrosis: From Targeting to Biomarkers. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2012;9:111–116.
- Kropski JA, Blackwell TS. Progress in Understanding and Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annu. Rev. Med.* 2019;70:211–224.

REFERENCES

- Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Molecular Mechanisms and Potential Treatment Approaches. *Respir. Investig.* 2020;58(5):320–335.
- Paterniti MO, Bi Y, Rekić D, et al. Acute exacerbation and decline in forced vital capacity are associated with increased mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(9):1395–1402.
- Zheng Q, Cox IA, Campbell JA, et al. Mortality and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res.* 2022;14:8(1).
- 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(9):e18–e47.
- Alsomli H, Palmer E, Aujayeb A, Funston W. Early diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a narrative review. *Pulm Ther.* 2023;9(2):177–193.
- Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence. 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG163>.
- Kou M, Jiao Y, Li Z, et al. Real-world safety and effectiveness of pirfenidone and nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024;80(10):1445–1460.
- Rock JR, et al. Multiple Stromal Populations Contribute to Pulmonary Fibrosis without Evidence for Epithelial to Mesenchymal Transition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011;108:E1475–E1483.
- Fernandez IE, Eickelberg O. The Impact of TGF- β on Lung Fibrosis: From Targeting to Biomarkers. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2012;9:111–116.
- Kropski JA, Blackwell TS. Progress in Understanding and Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annu. Rev. Med.* 2019;70:211–224.

11. Hernandez DM, Kang JH, Choudhury M, et al. IPF Pathogenesis Is Dependent upon TGFβ Induction of IGF-1. *FASEB J.* 2020;34:5363–5388.
12. Jiang S, Xu Z, Shi Y, et al. Circulating Insulin-like Growth Factor-1 and Risk of Lung Diseases: A Mendelian Randomization Analysis. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1126397.
13. Pardo A, Cabrera S, Maldonado M, et al. Role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir. Res.* 2016;17:23.
14. Khan FA, Stewart I, Saini G, et al. A Systematic Review of Blood Biomarkers with Individual Participant Data Meta-Analysis of Matrix Metalloproteinase-7 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2022;59:2101612.
15. Abreu SC, Lopes-Pacheco M, Weiss DJ, et al. Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles in Lung Diseases: Current Status and Perspectives. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:600711.
16. Gulati S, Thannickal VJ. The Aging Lung and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Med Sci.* 2019;357(5):384–389.
17. Distler JHW, Schett G, Gay S, et al. The Controversial Role of Tumor Necrosis Factor α in Fibrotic Diseases. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2228–2235.
18. She YX, Yu QY, Tang XX. Role of Interleukins in the Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis. *Cell Death Discov.* 2021;7:52.
19. Oku H, Nakazato H, Horikawa T, et al. Pirfenidone Suppresses Tumor Necrosis Factor-α, Enhances Interleukin-10 and Protects Mice from Endotoxic Shock. *Eur. J. Pharmacol.* 2002;446:167–176.
20. Iyer SN, Hyde DM, Giri SN. Anti-Inflammatory Effect of Pirfenidone in the Bleomycin-Hamster Model of Lung Inflammation. *Inflammation.* 2000;24:477–491.
21. Wollin L, Mailliet I, Quesniaux V, et al. Antifibrotic and Anti-Inflammatory Activity of the Tyrosine Kinase Inhibitor Nintedanib in Experimental Models of Lung Fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014;349:209–220.
22. Ahangari F, Becker C, Foster DG, et al. Saracatinib, a Selective Src Kinase Inhibitor, Blocks Fibrotic Responses in Preclinical Models of Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022;206:1463–1479.
23. Herrmann FE, Hesslinger C, Wollin L, et al. BI 1015550 is a PDE4B inhibitor and a clinical drug candidate for the oral treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol* 2022;13:838449–838449.
24. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, et al. Trial of a preferential phosphodiesterase 4b inhibitor for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2022;386:2178–2187.
25. Richeldi L, et al. Nerandomilast in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2025;392:2193–2202.
26. Maher T, et al. Nerandomilast in patients with progressive pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2025;392:2203–2214.
27. Murphy B, Sum C-S, Wang T, et al. LPA1 Antagonist BMS-986278 for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Preclinical Pharmacological in Vitro and in Vivo Evaluation. *Eur. Respir. J.* 2019;54:PA5383.
28. Palmer SM, Snyder L, Todd JL, et al. Phase 2 Trial of BMS-986020, a Lysophosphatidic Acid Receptor Antagonist for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2018;154:1061–1069.
29. Van Den Brule S, Wallemme L, Uwambayinema F et al. The D Prostanoid Receptor Agonist BW245C [(4S)-3-[(3R,S)-3-Cyclohexyl-3-Hydroxypropyl]-2,5-Dioxo]-4-Imidazolidineheptanoic Acid] Inhibits Fibroblast Proliferation and Bleomycin-Induced Lung Fibrosis in Mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010;335:472–479.
30. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:325–334.
31. 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:e001310.
32. Ganslandt C, Maher TM, Molyneaux PL, et al. Buloxibutid, A Novel Angiotensin II Type 2 Receptor Agonist, Stabilized and Improved Lung Function in Individuals With Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the 36-week Phase 2 AIR Trial [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209:A1055.
33. Sheppard D. The Role of Integrins in Pulmonary Fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2008;17:157–162.
34. Lancaster L, Cottin V, Ramaswamy M, et al. PLN-74809-IPF-202 Trial Investigators. Bexotegrist in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The INTEGRIS-IPF Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;210(4):424–434.
35. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44–e68.
36. Mei Q, Liu Z, Zuo H, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: an update on pathogenesis. *Front Pharmacol.* 2022;12:797292.
37. Effendi WI, Nagano T. Connective Tissue Growth Factor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Breaking the Bridge. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:6064.
38. Bickelhaupt S, Erbel C, Timke C, et al. Effects of CTGF Blockade on Attenuation and Reversal of Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2017;109:djw339.
39. Lipson KE, Wong C, Teng Y, et al. CTGF is a central mediator of tissue remodeling and fibrosis and its inhibition can reverse the process of fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012;5(Suppl 1):S24.
40. Yombo DJK, Odayar V, Gupta N, et al. The Protective Effects of IL-31RA Deficiency During Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *Front. Immunol.* 2021;12:645717.
41. Libra A, Sciacca E, Muscato G, et al. Highlights on Future Treatments of IPF: Clues and Pitfalls. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25:8392.
42. Тарасенко ТМ. із співавт. Інгібітори янус-кіназ у ревматології. *Укр. ревматол. журн.* 2024;№95(1):4–11.
43. Liu Z, et al. Epithelial stem cells from human small bronchi offer a potential for therapy of idiopathic pulmonary fibrosis. *eBioMedicine.* 2025;Vol.112:105538.
44. Ntoliou P, Manoloudi E, Tzouveleki A, et al. Longitudinal Outcomes of Patients Enrolled in a Phase Ib Clinical Trial of the Adipose-Derived Stromal Cells-Stromal Vascular Fraction in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clin. Respir. J.* 2018;12:2084–2089.
11. Hernandez DM, Kang JH, Choudhury M, et al. IPF Pathogenesis Is Dependent upon TGFβ Induction of IGF-1. *FASEB J.* 2020;34:5363–5388.
12. Jiang S, Xu Z, Shi Y, et al. Circulating Insulin-like Growth Factor-1 and Risk of Lung Diseases: A Mendelian Randomization Analysis. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1126397.
13. Pardo A, Cabrera S, Maldonado M, et al. Role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir. Res.* 2016;17:23.
14. Khan FA, Stewart I, Saini G, et al. A Systematic Review of Blood Biomarkers with Individual Participant Data Meta-Analysis of Matrix Metalloproteinase-7 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2022;59:2101612.
15. Abreu SC, Lopes-Pacheco M, Weiss DJ, et al. Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles in Lung Diseases: Current Status and Perspectives. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:600711.
16. Gulati S, Thannickal VJ. The Aging Lung and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Med Sci.* 2019;357(5):384–389.
17. Distler JHW, Schett G, Gay S, et al. The Controversial Role of Tumor Necrosis Factor α in Fibrotic Diseases. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2228–2235.
18. She YX, Yu QY, Tang XX. Role of Interleukins in the Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis. *Cell Death Discov.* 2021;7:52.
19. Oku H, Nakazato H, Horikawa T, et al. Pirfenidone Suppresses Tumor Necrosis Factor-α, Enhances Interleukin-10 and Protects Mice from Endotoxic Shock. *Eur. J. Pharmacol.* 2002;446:167–176.
20. Iyer SN, Hyde DM, Giri SN. Anti-Inflammatory Effect of Pirfenidone in the Bleomycin-Hamster Model of Lung Inflammation. *Inflammation.* 2000;24:477–491.
21. Wollin L, Mailliet I, Quesniaux V, et al. Antifibrotic and Anti-Inflammatory Activity of the Tyrosine Kinase Inhibitor Nintedanib in Experimental Models of Lung Fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014;349:209–220.
22. Ahangari F, Becker C, Foster DG, et al. Saracatinib, a Selective Src Kinase Inhibitor, Blocks Fibrotic Responses in Preclinical Models of Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022;206:1463–1479.
23. Herrmann FE, Hesslinger C, Wollin L, et al. BI 1015550 is a PDE4B inhibitor and a clinical drug candidate for the oral treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol* 2022;13:838449–838449.
24. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, et al. Trial of a preferential phosphodiesterase 4b inhibitor for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2022;386:2178–2187.
25. Richeldi L, et al. Nerandomilast in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2025;392:2193–2202.
26. Maher T, et al. Nerandomilast in patients with progressive pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2025;392:2203–2214.
27. Murphy B, Sum C-S, Wang T, et al. LPA1 Antagonist BMS-986278 for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Preclinical Pharmacological in Vitro and in Vivo Evaluation. *Eur. Respir. J.* 2019;54:PA5383.
28. Palmer SM, Snyder L, Todd JL, et al. Phase 2 Trial of BMS-986020, a Lysophosphatidic Acid Receptor Antagonist for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2018;154:1061–1069.
29. Van Den Brule S, Wallemme L, Uwambayinema F et al. The D Prostanoid Receptor Agonist BW245C [(4S)-3-[(3R,S)-3-Cyclohexyl-3-Hydroxypropyl]-2,5-Dioxo]-4-Imidazolidineheptanoic Acid] Inhibits Fibroblast Proliferation and Bleomycin-Induced Lung Fibrosis in Mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010;335:472–479.
30. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:325–334.
31. 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:e001310.
32. Ganslandt C, Maher TM, Molyneaux PL, et al. Buloxibutid, A Novel Angiotensin II Type 2 Receptor Agonist, Stabilized and Improved Lung Function in Individuals With Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the 36-week Phase 2 AIR Trial [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209:A1055.
33. Sheppard D. The Role of Integrins in Pulmonary Fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2008;17:157–162.
34. Lancaster L, Cottin V, Ramaswamy M, et al. PLN-74809-IPF-202 Trial Investigators. Bexotegrist in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The INTEGRIS-IPF Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;210(4):424–434.
35. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44–e68.
36. Mei Q, Liu Z, Zuo H, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: an update on pathogenesis. *Front Pharmacol.* 2022;12:797292.
37. Effendi WI, Nagano T. Connective Tissue Growth Factor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Breaking the Bridge. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:6064.
38. Bickelhaupt S, Erbel C, Timke C, et al. Effects of CTGF Blockade on Attenuation and Reversal of Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2017;109:djw339.
39. Lipson KE, Wong C, Teng Y, et al. CTGF is a central mediator of tissue remodeling and fibrosis and its inhibition can reverse the process of fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012;5(Suppl 1):S24.
40. Yombo DJK, Odayar V, Gupta N, et al. The Protective Effects of IL-31RA Deficiency During Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *Front. Immunol.* 2021;12:645717.
41. Libra A, Sciacca E, Muscato G, et al. Highlights on Future Treatments of IPF: Clues and Pitfalls. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25:8392.
42. Тарасенко ТМ, et al. *Inhibitory janus-kinaz u revmatohiyyi* (Janus kinase inhibitors in rheumatology). *Ukr. revmatol. zhurn.* 2024;№95(1):4–11.
43. Liu Z, et al. Epithelial stem cells from human small bronchi offer a potential for therapy of idiopathic pulmonary fibrosis. *eBioMedicine.* 2025;Vol.112:105538.
44. Ntoliou P, Manoloudi E, Tzouveleki A, et al. Longitudinal Outcomes of Patients Enrolled in a Phase Ib Clinical Trial of the Adipose-Derived Stromal Cells-Stromal Vascular Fraction in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clin. Respir. J.* 2018;12:2084–2089.

-
45. Fishman JE, Kim GHJ, Kyeong NY, et al. Intravenous Stem Cell Dose and Changes in Quantitative Lung Fibrosis and DLCO in the AETHER Trial: A Pilot Study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019;23:7568–7572.
 46. 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(9):e18–e47.
 47. Libra A, Sciacca E, Muscato G, et al. Highlights on Future Treatments of IPF: Clues and Pitfalls. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25:8392.
 48. Papatriantafyllou M. Nerandomilast slows progression of pulmonary fibrosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2025. doi: 10.1038/s41584-025-01285-y. Epub ahead of print. PMID: 40628960.
-
45. Fishman JE, Kim GHJ, Kyeong NY, et al. Intravenous Stem Cell Dose and Changes in Quantitative Lung Fibrosis and DLCO in the AETHER Trial: A Pilot Study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019;23:7568–7572.
 46. 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(9):e18–e47.
 47. Libra A, Sciacca E, Muscato G, et al. Highlights on Future Treatments of IPF: Clues and Pitfalls. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25:8392.
 48. Papatriantafyllou M. Nerandomilast slows progression of pulmonary fibrosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2025. doi: 10.1038/s41584-025-01285-y. Epub ahead of print. PMID: 40628960.
-