

2.1. Идиопатический легочный фиброз

С.Н. Авдеев

2.1. Idiopathic pulmonary fibrosis

Sergey N. Avdeev

Последние два десятилетия отмечены значительным прогрессом в понимании причин и механизмов, лежащих в основе идиопатического легочного фиброза (ИЛФ). Этот прогресс отчасти стал результатом междисциплинарных усилий по стандартизации классификации и определению идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП) и других интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) [1, 2]. В этих рамках ИЛФ был определен как специфическая форма ИЗЛ с рентгенологической и/или гистологической картиной обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) при отсутствии влияния факторов окружающей среды, ассоциированных системных заболеваний соединительной ткани и других известных причин ИЗЛ [3, 4]. Это определение позволило подобрать однородные популяции пациентов для клинических испытаний и предоставило важную информацию для понимания течения болезни и эффективности лечебных вмешательств [5–7].

ИЛФ представляет собой прогрессирующее фибротическое заболевание легких, характеризующееся нарастанием респираторных симптомов и функциональных нарушений. Это прогрессирующее фибротическое течение не является уникальным для ИЛФ и может также наблюдаться в большой и гетерогенной группе других ИЗЛ. Недавние исследования продемонстрировали, что механизмы, лежащие в основе ИЛФ, также задействованы и при других типах ИЗЛ [8]. Исследования генетических факторов фибротических ИЗЛ показывают, что гены, связанные с повышенным риском ИЛФ, также связаны с риском других фибротических ИЗЛ [9]. В этом контексте ИЛФ все чаще признают прототипом более широкой группы заболеваний легких, которые имеют прогрессирующее фибротическое течение, несмотря на различную этиологию. Несмотря на это, недавнее внимание к сходству между всеми фибротическими ИЗЛ, дифференциация ИЛФ от других форм прогрессирующего легочного фиброза остается критически важной [10]. Диагноз ИЛФ имеет специфические последствия для лечения и связан с высокой болезненностью, летальностью и заметным увеличением использования медицинских услуг [11]. Цель данной главы — предоставить обновленную информацию о диагностике, эпидемиологии, течении и терапии

ИЛФ в контексте новых знаний и последних рекомендаций по диагностике и лечению ИЛФ [10–12].

Диагностика

Типичный пациент с подозрением на ИЛФ — в возрасте > 60 лет с респираторными симптомами, картиной 2-стороннего легочного фиброза на рентгенограмме или компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, с 2-сторонней инспираторной крепитацией при аускультации. Симптомы обычно развиваются незаметно и включают в себя одышку при физической нагрузке и/или кашель. Пациенты часто имеют в анамнезе стаж курения и могут иметь другие отдаленные воздействия профессиональных или внешнесредовых факторов [14]. Факторы, повышающие вероятность развития ИЛФ, включают пожилой возраст, мужской пол и курение, в то время как воздействие антигенов, вызывающих гиперчувствительный пневмонит, и наличие аутоиммунных признаков снижают вероятность ИЛФ [15].

Алгоритм диагностики ИЛФ был обновлен в последнем руководстве Американского торакального, Европейского респираторного, Японского респираторного обществ и Латиноамериканской торакальной ассоциации (*American Thoracic Society – ATS; European Respiratory Society – ERS; Japanese Respiratory Society – JRS; Latin American Thoracic Association – ALAT*), опубликованном в 2022 г. [10] (рис. 1).

Диагноз ИЛФ требует исключения системных состояний или факторов, которые, как известно, вызывают ИЗЛ: системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), лекарственных препаратов и воздействия окружающей среды на работе и дома [4, 13]. Первоначальная оценка пациентов с подозрением на ИЛФ проводится для выявления этих известных причин ИЗЛ, что может привести к диагностике ИЗЛ, связанных с СЗСТ, гиперчувствительного пневмонита, пневмокозиоза, лекарственно-индуцированной пневмопатии или других ИЗЛ. В международных совместных руководствах ATS, ERS, JRS и ALAT по клинической практике, основанных на фактических данных и опубликованных в 2011 и 2018 г., подчеркивается важность сбора подробного анамнеза, в т. ч. семейного, данных о пред-

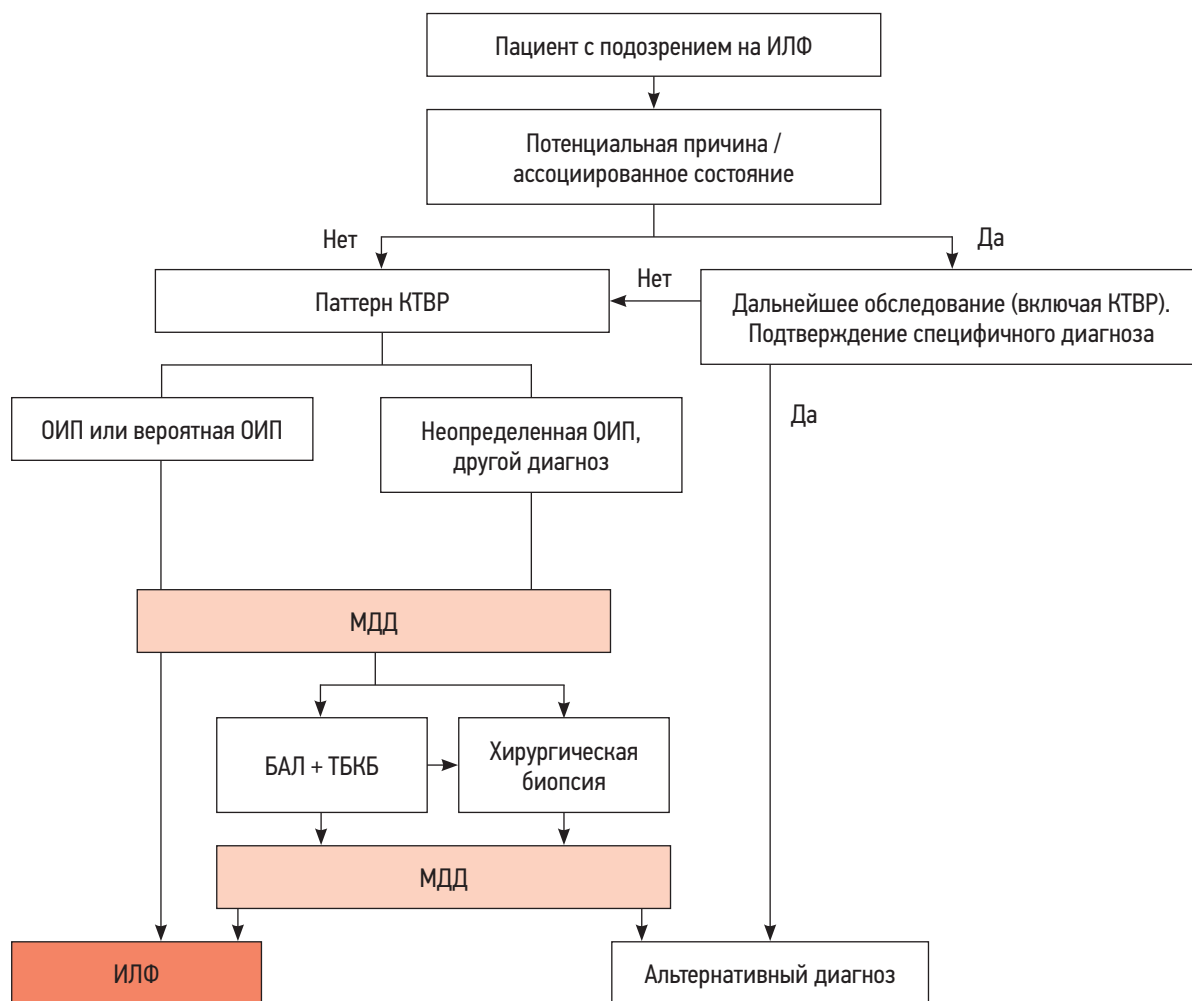


Рис. 1. Алгоритм диагностики идиопатического фиброза легких (по Raghu G. et al., 2022 [10])

Примечание: КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ММД – мультидисциплинарная дискуссия; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; ТБКБ – трансбронхиальная криобиопсия; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз.

шествующем приеме лекарств и воздействии факторов риска дома и на работе [4, 13]. Также следует провести тщательное физикальное обследование пациента с особым вниманием к признакам СЗСТ. Современные руководства рекомендуют серологическое тестирование, позволяющее помочь в исключении СЗСТ. Базовое серологическое обследование может включать в себя общий скрининг маркеров аутоиммунитета и воспаления (антинуклеарные антитела, С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов), аутоантител, связанных с ревматоидным артритом (циклический цитруллиновый пептид и ревматоидный фактор) и мышечных ферментов для скрининга полимиозита (креатинкиназа, альдолаза и миоглобин). Более обширное тестирование должно быть выполнено, если существует определенная вероятность диагноза, отличного от ИЛФ (т. е. более молодой возраст, атипичные факторы риска, особенности обследования и картина КТ легких), и обнаружены аутоантитела, связанные с полимиозитом, склеродермией, синдромом Шегрена или васкулитом [13]. Направление к ревматологу может быть рассмотрено, если клиническая картина и/или

серология вызывают подозрение на аутоиммунное заболевание [13].

Всем пациентам с подозрением на ИЛФ следует провести КТ высокого разрешения (КТВР) грудной клетки с использованием установленных технических параметров для получения и реконструкции изображений [10, 13]. Можно с уверенностью диагностировать ИЛФ, когда КТВР демонстрирует определенный или вероятный паттерн ОИП, и дальнейшее инвазивное тестирование для подтверждения гистологического паттерна ОИП при соответствующей клинической картине не требуется [4, 10, 13]. Определенный паттерн ОИП при КТВР включает субплевральный и базальный преобладающий легочный фиброз с неоднородным распределением (области нормального легкого чередуются с фиброзными изменениями), «сотовые» изменения с тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами или без них (рис. 2, 3); в некоторых случаях могут быть вовлечены верхние доли легких, и краниокаудальное распределение может быть более равномерным [10, 13]. В последних рекомендациях подчеркивается, что «сотовые» изменения и тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы

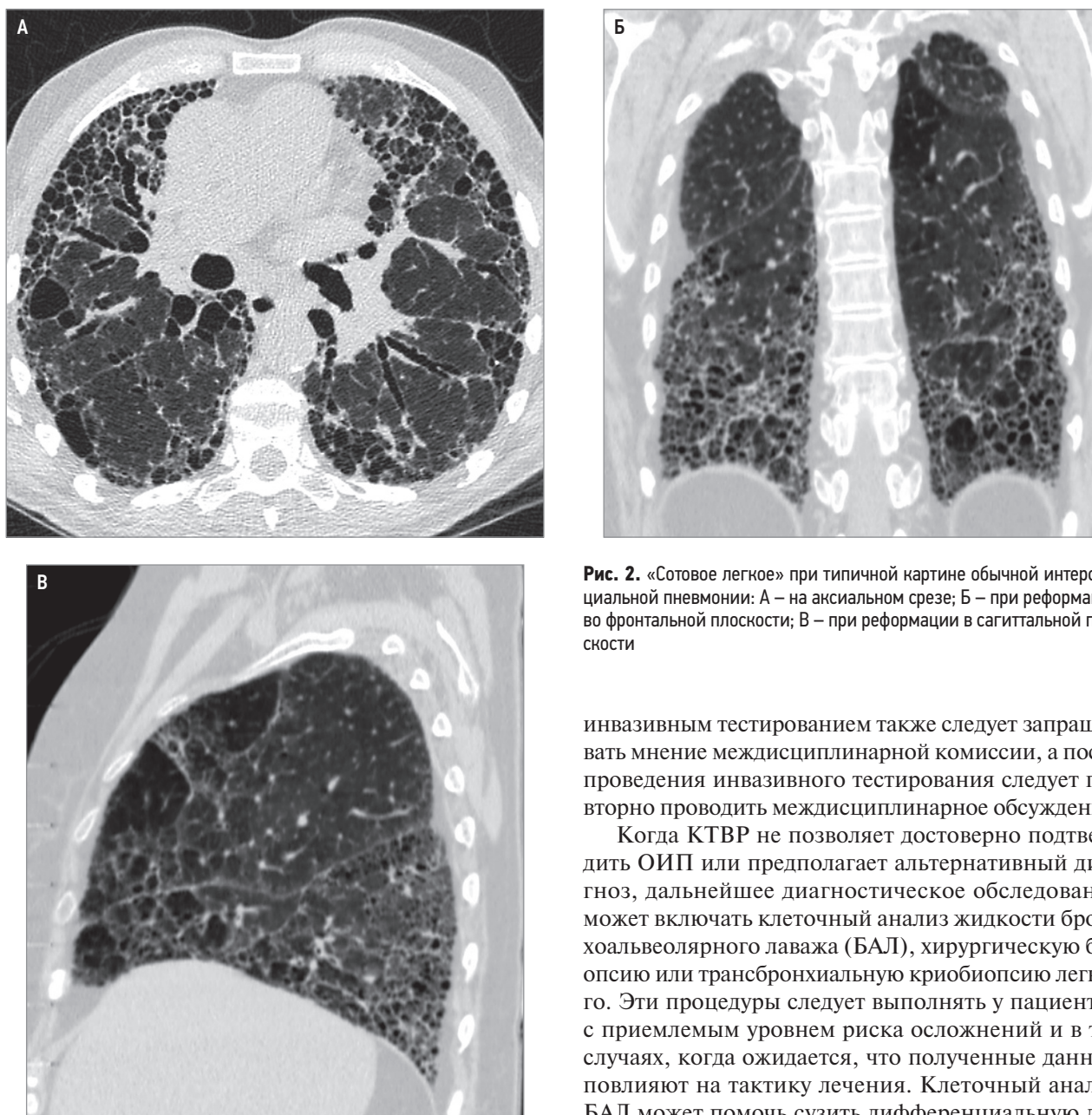


Рис. 2. «Сотовое легкое» при типичной картине обычной интерстициальной пневмонии: А – на аксиальном срезе; Б – при реформации во фронтальной плоскости; В – при реформации в сагиттальной плоскости

являются элементами одного континуума и «сотовые» изменения при КТВР имеют сильную корреляцию с гистологическими признаками бронхоэктазов [10]. И определенный, и вероятный паттерны ОИП, установленные по данным КТВР, связаны с высокой вероятностью морфологической картины ОИП [10]. У пациентов с ИЛФ довольно часто встречается увеличение медиастинальных лимфатических узлов, что может быть сопряжено с худшими исходами заболевания [16].

В современных рекомендациях подчеркивается важность междисциплинарного обсуждения для постановки диагноза ИЛФ. Было показано, что междисциплинарное обсуждение, объединяющее клинические, рентгенологические и, при наличии, гистопатологические данные, повышает достоверность диагноза ИЛФ и позволяет изменить терапию у значительной доли пациентов [13]. Перед любым

инвазивным тестированием также следует запрашивать мнение междисциплинарной комиссии, а после проведения инвазивного тестирования следует повторно проводить междисциплинарное обсуждение.

Когда КТВР не позволяет достоверно подтвердить ОИП или предполагает альтернативный диагноз, дальнейшее диагностическое обследование может включать клеточный анализ жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), хирургическую биопсию или трансбронхиальную криобиопсию легкого. Эти процедуры следует выполнять у пациентов с приемлемым уровнем риска осложнений и в тех случаях, когда ожидается, что полученные данные повлияют на тактику лечения. Клеточный анализ БАЛ может помочь сузить дифференциальную диагностику фибротического гиперчувствительного пневмонита [13]. Современные руководства предлагают использование трансбронхиальной криобиопсии легкого в качестве приемлемой альтернативы хирургической биопсии легкого для получения морфологического диагноза ОИП, основываясь на растущем количестве доказательств, поддерживающих этот подход в медицинских центрах с опытом выполнения и интерпретации трансбронхиальной криобиопсии легкого [10]. Также растет опыт использования геномного классификатора с поддержкой машинного обучения с целью выявления ОИП в трансбронхиальных биоптатах, что может улучшить диагностическую достоверность и рекомендации по лечению ИЛФ в определенных клинических сценариях [17]. Однако последний метод еще не получил широкого распространения, и недавнее руководство не содержит рекомендаций за или против его использования [10].

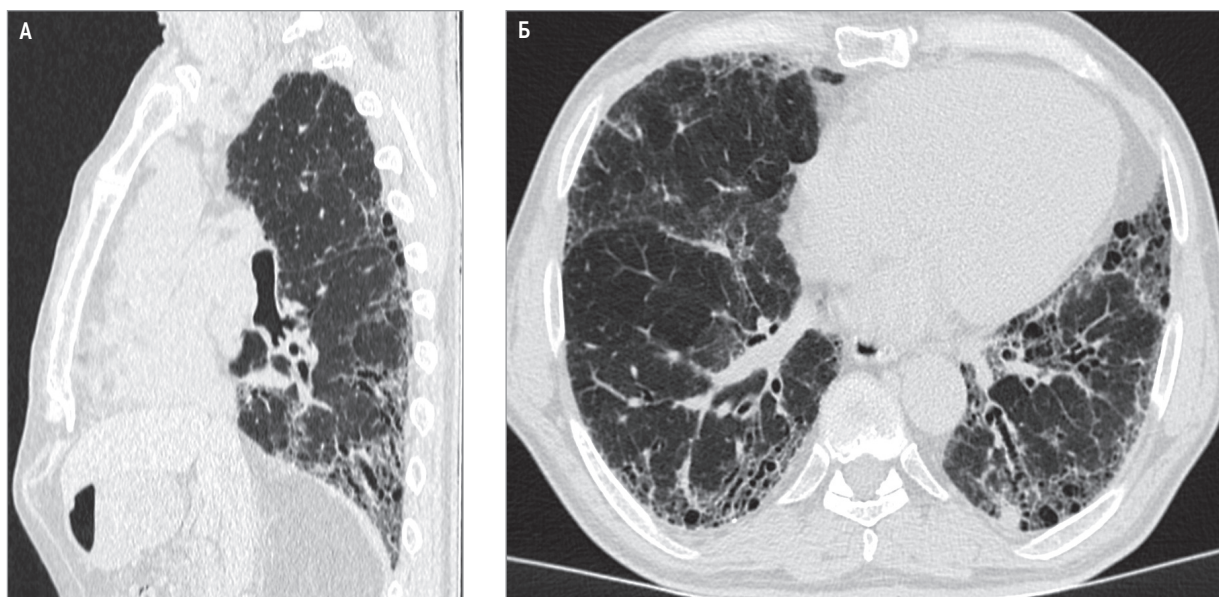


Рис. 3. Тракционные бронхоэктазы в кортикальных отделах легких при типичной картине обычной интерстициальной пневмонии: А – на реформации в косой плоскости; Б – на аксиальном срезе

Эпидемиология

Заболеваемость и распространенность ИЛФ варьируют в зависимости от страны / географического региона и демографических характеристик населения [14, 18–23]. Оба показателя резко увеличиваются с возрастом. По средним оценкам, глобальная заболеваемость ИЛФ колеблется в пределах 1–13 : 100 000 чел. населения, а распространенность — в пределах 3–45 : 100 000 чел., причем самые высокие показатели зарегистрированы в Южной Корее, Канаде и США [19]. Тем не менее существует значительная неоднородность в отчетности, определении случаев и методологиях исследования. Кроме того, значительно ограничены данные по странам Африки и Южной Америки. Во многих исследованиях сообщается о росте заболеваемости и/или распространенности ИЛФ с течением времени, при этом в одном исследовании приведены данные об увеличении распространенности ИЛФ в 2 раза за 2000–2012 гг. [14]. Эти тенденции пока не были полностью объяснены увеличением возраста или другими демографическими факторами и могут отражать изменения в определении ИЛФ, более широкое использование КТ и/или более высокие показатели диагностики [20, 21]. Ожидается, что глобальное бремя ИЛФ продолжит расти по мере того, как увеличиваются возраст населения во всем мире, распространенность некоторых факторов риска (таких как загрязнение воздуха) и повышается осведомленность о клинических проявлениях ИЛФ.

Факторы риска

Несмотря на то, что ИЛФ считается заболеванием неизвестной этиологии, в его патогенез вносят вклад многочисленные генетические факторы и факторы окружающей среды. Семейный анамнез легочного фиброза является сильным фактором риска развития заболевания и неблагоприятных исходов [24]. Члены

семьи в семейных когортах могут иметь разные рентгенологические, клинические и гистопатологические признаки, которые не всегда соответствуют критериям ИЛФ. Термин «семейный легочный фиброз» используется для описания спектра фиброзных заболеваний легких, возникающих в результате наследственных факторов [25].

Как редкие, так и распространенные генетические варианты способствуют предрасположенности к ИЛФ. Редкие варианты были первоначально идентифицированы в когортах семейных заболеваний, но также были вовлечены и в спорадические формы ИЛФ [26]. Считается, что эти варианты обладают высокой пенетрантностью и сильно влияют на индивидуальный риск ИЛФ [27]. На общие варианты приходится большая доля риска ИЛФ в популяции, однако они меньше влияют на индивидуальную восприимчивость [27, 28]. Наиболее полно охарактеризован вариант с усилением функции в промоторной области *MUC5B* (rs35705950), который приводит к большей экспрессии белка муцина 5В и нарушению мукоцилиарного клиренса [29]. Другие распространенные варианты, связанные с предрасположенностью к ИЛФ, включают полиморфизмы рядом с заякоривающим белком 13 А-киназы (AKAP13; rs62025270) и несколько вариантов белка, взаимодействующего с *Toll* (TOLLIP) [30]. Генотип ТТ rs3750920 в *TOLLIP*, обнаруженный у ~ 25% пациентов с ИЛФ, был связан с улучшением эффективности терапии у лиц, получавших N-ацетилцистеин [31].

Негенетические факторы риска, связанные с ИЛФ, включают пожилой возраст, мужской пол, курение, воздействие окружающей среды и профессиональные факторы [14]. В нескольких исследованиях коморбидные состояния были связаны с риском ИЛФ и/или прогрессирования заболевания, хотя причинная роль этих факторов не установлена

[32]. Укорочение теломер лейкоцитов периферической крови также связано с повышенным риском ИЛФ, более быстрым прогрессированием заболевания и снижением выживаемости даже при отсутствии известных генных мутаций, связанных с теломерами [33]. Короткие теломеры могут отражать генетическую предрасположенность из-за мутации еще не определенных генов или быть маркерами клеточного старения, возникающего в результате общего ускоренного старения и сопутствующего воздействия окружающей среды и повреждений [34].

Раннее выявление и скрининг

Недавние исследования показали, что довольно часто существует длительная бессимптомная фаза, прежде чем у пациентов с ИЛФ разовьются клинические и функциональные нарушения. Гистопатологические изменения могут быть обнаружены у лиц с высоким риском за годы до появления симптомов или рентгенологических изменений, а аномальные КТ-изображения могут присутствовать за несколько лет до диагностики клинически определенной ИЗЛ [28]. Более широкое использование КТ-скрининга для раннего выявления рака легкого и других клинических состояний привело к более частому выявлению интерстициальных аномалий легких (ИАЛ), которые представляют собой случайные находки на КТ, потенциально совместимые с ИЗЛ [35]. ИАЛ обнаруживаются у 2–9% лиц, которым проводится КТ для скрининга рака легких или по другим показаниям [35]. Некоторые ИАЛ, вероятно, представляют раннюю ОИП и/или невыявленные ИЗЛ, но пока неясно, у какого пациента ИАЛ будут прогрессировать до клинически значимых ИЗЛ. Рентгенологическое прогрессирование ИАЛ достаточно распространено, но скорость прогрессирования сильно варьируется — от 20% в течение 2 лет до почти 50% в течение 4–6 лет — и не обязательно приводит к симптоматическому заболеванию и/или функциональным нарушениям [35]. Наличие признаков фиброза на КТ, а также пожилой возраст, курение и некоторые генетические факторы риска, связанные с предрасположенностью к ИЛФ, повышают риск прогрессирования [35]. Лица с ИАЛ и признаками высокого риска должны быть обследованы на наличие клинически значимого ИЗЛ и находиться под тщательным наблюдением на предмет прогрессирования [35]. Необходимы дополнительные исследования и рекомендации для определения оптимального мониторинга пациентов с ИАЛ и тех, кому будет полезно раннее лечение антифибротиками.

Ближайшие родственники пациентов с семейным легочным фиброзом подвержены высокому риску развития ИЛФ и других форм легочного фиброза, и скрининг этой популяции все чаще проводится в клинических условиях [36]. Тестирование функции легких и КТВР должны быть выполнены у лиц с любыми респираторными симптомами или отклонениями от функциональной нормы при медицинском

обследовании и рассмотрены для всех лиц с факторами риска. По крайней мере 1 исследование показало, что члены семей лиц со спорадической формой ИЛФ имеют такой же повышенный риск развития ИЛФ, как и лица с семейным легочным фиброзом [37]. Пока не определены программы скрининга для выявления ИАЛ и раннего легочного фиброза в семейных и несемейных условиях, а также роль генетического скрининга в рутинной клинической практике.

Течение

ИЛФ представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся постепенным снижением функции легких, ухудшением респираторных симптомов и возможной смертью пациента из-за развития дыхательной недостаточности или сопутствующих заболеваний [38]. Несмотря на неизменно прогрессирующее течение заболевания, течение и скорость этого процесса непредсказуемы и неоднородны. Данные плацебо-групп клинических испытаний показывают, что среднегодовое снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) среди пациентов с легким или умеренным нарушением функции легких составляет 150–200 мл в год [39]. Скорость снижения ФЖЕЛ замедляется у пациентов, получающих антифибротические препараты (пирфенидон или нинтеданиб) [6, 7]. Однако быстрое / ускоренное прогрессирование заболевания может происходить, несмотря на антифибротическое лечение, а также у пациентов, которые в течение нескольких лет были стабильны без фармакологической терапии [40].

Хорошо задокументированы значительные задержки во времени между развитием симптомов и диагнозом ИЛФ, со средним сроком в 1–2 года [41]. У значительной части пациентов респираторные симптомы возникают за несколько лет до постановки диагноза [42, 43]. На ранних стадиях заболевания одышка при физической нагрузке или снижение толерантности к ней могут быть единственными симптомами, которые зачастую ошибочно связывают с возрастом [42]. Учитывая, что эти симптомы неспецифичны, у пациентов могут быть неправильно диагностированы другие заболевания сердца и легких, такие как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или хроническая сердечная недостаточность [41, 42]. Исследования показывают, что задержки постановки диагноза могут быть сокращены за счет своевременного направления пациентов на КТ или к узкому специалисту (пульмонологу) [44].

Обострение ИЛФ

Обострение ИЛФ определяется как острое, клинически значимое респираторное ухудшение, характеризующееся признаками новых распространенных альвеолярных изменений [45, 46]. КТВР-признаки, указывающие на обострение, включают новые изменения по типу «матового стекла» и/или уплотнения на фоне определенного или вероятного паттерна

ОИП (рис. 4) [47]. Эти находки коррелируют с гистологической картиной диффузного альвеолярного повреждения или, реже, организующейся пневмонии в зонах относительно сохранной легочной ткани вдали от наиболее фиброзных областей [46].

Исторически сложилось так, что определения отличали острое респираторное ухудшение, вызванное неустановленной причиной (т. е. идиопатические обострения), от событий, вызванных вирусной или бактериальной респираторной инфекцией, аспирацией и другими идентифицируемыми причинами; последние не были включены в предыдущие определения обострений ИЛФ [4, 46]. Тем не менее исходы после диагностированных идиопатических обострений аналогичны таковым после других форм острого респираторного ухудшения, и у некоторых пациентов с обострениями ИЛФ сообщалось о скрытой респираторной инфекции [48]. Пандемия коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) еще больше проявила влияние вирусных триггеров на развитие обострений ИЛФ [49]. Таким образом, дифференциация идиопатических и «причинных» обострений ИЛФ во многих случаях может быть затруднена.

Данные плацебо-групп клинических испытаний свидетельствуют о том, что обострения возникают относительно редко — у 5–10% пациентов в течение 1-го года [45, 46]. Однако в ряде исследований частота обострений ИЛФ достигала 20% в год [50]. Обострения чаще возникают в зимние и весенние месяцы, что может отражать влияние инфекционных триггеров [50]. Другими потенциальными триггерами являются микроаспирация, медикаментозное лечение и торакальная хирургия [51]. БАЛ ранее упоминался как триггер обострений, однако недавний обширный проспективный анализ подтверждает безопасность БАЛ у пациентов с ИЛФ [52]. Факторы пациента, связанные с повышенным риском обострения, включают низкую ФЖЕЛ, низкую диффузионную способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), малое расстояние в 6-минутном шаговом тесте (6-МШТ), легочную гипертензию, гипоксемию, выраженную одышку и недавнее снижение ФЖЕЛ

[45]. Медиана выживаемости после обострения ИЛФ составляет 3–4 мес. [50], госпитальная летальность при обострении ИЛФ — около 50% [43].

Сопутствующие заболевания

У пациентов с ИЛФ распространены респираторные и нереспираторные сопутствующие заболевания, которые могут увеличить тяжесть симптомов и повлиять на выживаемость [54]. В одном исследовании большее количество сопутствующих заболеваний снижало медиану выживаемости среди пациентов с ИЛФ с 66 мес. для пациентов без сопутствующих заболеваний до 35 мес. для пациентов с 4–7 сопутствующими заболеваниями [55]. Высокая распространенность некоторых сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, ХОБЛ и рак легких, частично объясняется общими факторами риска (курение, пожилой возраст и генетика). Эмфизема и/или ХОБЛ были зарегистрированы у 6–67% пациентов с ИЛФ в зависимости от исходных характеристик исследуемой популяции, у ~ 30% больных были выявлены эмфизематозные изменения легких при КТВР [56]. Комбинированный легочный фиброз и эмфизема (КЛФЭ) был определен как отдельный синдром, который охватывает различные типы легочного фиброза, включая ИЛФ, сосуществующие с эмфиземой [57]. Неясно, проявляется ли у пациентов с ранее существовавшей эмфиземой, связанной с курением, паттерн ОИП так же, как у пациентов с ИЛФ без эмфиземы. При исследовании функции легких пациенты с КЛФЭ имеют парадоксально сохраненные легочные объемы и/или комбинированные обструктивные / рестриктивные вентиляционные дефекты с выраженным нарушением DL_{CO} . Это состояние часто связано с легочной гипертензией [57]. Наличие эмфиземы оказывает негативное влияние на исходы у пациентов с КЛФЭ: при данной степени фиброза смертность более высокая [58]. Таким образом, общую степень изменений на КТ (как фиброз, так и эмфизему) и DL_{CO} следует рассматривать как маркеры тяжести заболевания.

Легочная гипертензия была зарегистрирована у 14% пациентов ИЛФ с легкими и умеренными

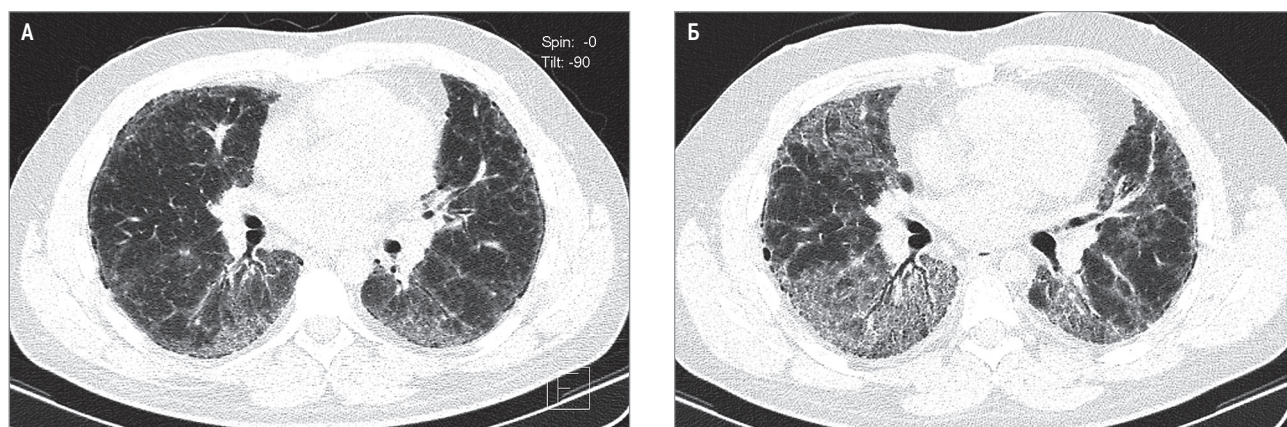


Рис. 4. Картина обострения идиопатического легочного фиброза при компьютерной томографии высокого разрешения: А — исходно; Б — через 10 мес. во время развития обострения

рестриктивными нарушениями функции легких и у 30–50% пациентов с более выраженными нарушениями легочной функции [59, 60]. Наличие легочной гипертензии связано с плохой выживаемостью пациентов с ИЛФ [61]. В 1 исследовании медиана выживаемости пациентов с ИЛФ и систолическим давлением в легочной артерии > 50 мм рт. ст. (по данным трансторакальной эхокардиографии) составила всего 0,7 года [61]. Несколько клинических исследований не показали положительного эффекта лечения антагонистами эндотелиновых рецепторов (амбризентаном, бозентаном и мацитентаном) и рибоцигуатом у этой популяции пациентов [59]. Фактически терапия амбризентаном ассоциировалась с ускорением снижения функции легких у больных ИЛФ с легочной гипертензией или без нее [59]. Потенциальные терапевтические эффекты силденафила были продемонстрированы по вторичным конечным точкам клинических испытаний, но его эффективность не была показана по первичным конечным точкам [62]. Продemonстрировано, что лечение ингаляционным трепростинилом улучшает переносимость физических нагрузок у пациентов с легочной гипертензией вследствие ИЗЛ, в т. ч. ИЛФ [63].

В нескольких исследованиях сообщается о повышенной заболеваемости раком легких среди пациентов с ИЛФ, что может быть связано с общими факторами риска и/или активацией биологических путей, способствующих развитию рака легких [56]. Лечение рака легкого в этой популяции является сложной задачей. Хирургическая резекция и лучевая терапия могут оказаться невозможными при наличии обширного фиброза [64]. Хирургическое и медикаментозное лечение также может спровоцировать обострение ИЛФ [65]. Противоопухолевые препараты и новые биологические методы лечения, которые произвели революцию в лечении рака легкого, также были связаны с повышенным риском лекарственно-индуцированной ИЗЛ и прогрессированием легочного фиброза [66]. Диагноз рака легкого у пациентов с ИЛФ оказывает существенное негативное влияние на выживаемость: смертность увеличивается до 5 раз [67].

Другие сопутствующие заболевания включают обструктивное апноэ во сне, сердечно-сосудистые заболевания, легочные эмболии и гастроэзофагеальный рефлюкс [56]. Лечение этих сопутствующих заболеваний может положительно повлиять на качество жизни и выживаемость пациентов, но необходимы новые исследования. Также пациенты ИЛФ часто сообщают о депрессии и тревоге, которые могут значительно влиять на качество жизни [68]. Внимание к этим и другим сопутствующим заболеваниям должно быть частью комплексной оценки и лечения пациентов с ИЛФ.

Терапия

Стандарты лечения ИЛФ значительно изменились за последнее десятилетие. Для удовлетворения потребностей пациентов с ИЛФ необходимы мультимодальные подходы к лечению. Имеются веские доказательства против использования глюкокортикоидов (ГКС) и других иммуносупрессивных препаратов, учитывая данные исследования PANTHER, в котором худшие результаты получены у пациентов, получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию, по сравнению с плацебо [5]. В настоящее время для лечения ИЛФ одобрены 2 антифибротических препарата: пирфенидон и нинтеданиб [6, 7]. Проведенные исследования убедительно доказали, что оба препарата замедляют падение функции легких у пациентов с ИЛФ [6, 7]. Во вторичном и объединенном анализе было показано, что оба препарата улучшают клинические исходы, включая частоту госпитализаций и летальность [69, 70]. Однако не было показано, что данные препараты влияют на симптомы пациентов, и 20–30% больных в клинических испытаниях и реальных регистрах не способны переносить эти лекарственные средства в течение длительного времени из-за побочных эффектов, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта. Это подчеркивает необходимость поиска более эффективных препаратов с лучшей переносимостью, а также новых исследований терапевтических агентов, в которых ответ на лечение оценивается с использованием клинически значимых исходов, отличных от изменений ФЖЕЛ, — например, комбинированных конечных точек госпитализации и смерти [71].

Признавая уровень доказательств очень низкого качества, в последнем руководстве предлагается не лечить пациентов с ИЛФ антацидными препаратами и не направлять таких больных на антирефлюксную операцию с целью улучшения респираторных исходов [10]. Антацидные препараты могут использоваться для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и связанных с ней симптомов, однако систематический обзор и метаанализ показали, что такие лекарственные средства не оказывают существенного влияния на прогрессирование ИЛФ [72]. На сегодняшний день было проведено лишь одно рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) лапароскопической антирефлюксной хирургии у пациентов с ИЛФ и задокументированным аномальным кислотным желудочно-пищеводным рефлюксом [73]. В этой небольшой работе показано, что операция безопасна для данной популяции пациентов, но не продемонстрировано статистически значимое преимущество в отношении прогрессирования заболевания, госпитализаций по поводу респираторных заболеваний и смертей. Необходимы дополнительные данные о роли антирефлюксной хирургии и других антирефлюксных методов лечения при ИЛФ.

Другие вмешательства, которые следует рассматривать для всех пациентов с прогрессирующим заболеванием, включают использование кислородотерапии, легочную реабилитацию, контроль массы тела и питания, а также оценку возможности проведения трансплантации легких [74]. Было показано, что ле-

тимодалые подходы к лечению. Имеются веские доказательства против использования глюкокортикоидов (ГКС) и других иммуносупрессивных препаратов, учитывая данные исследования PANTHER, в котором худшие результаты получены у пациентов, получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию, по сравнению с плацебо [5]. В настоящее время для лечения ИЛФ одобрены 2 антифибротических препарата: пирфенидон и нинтеданиб [6, 7]. Проведенные исследования убедительно доказали, что оба препарата замедляют падение функции легких у пациентов с ИЛФ [6, 7]. Во вторичном и объединенном анализе было показано, что оба препарата улучшают клинические исходы, включая частоту госпитализаций и летальность [69, 70]. Однако не было показано, что данные препараты влияют на симптомы пациентов, и 20–30% больных в клинических испытаниях и реальных регистрах не способны переносить эти лекарственные средства в течение длительного времени из-за побочных эффектов, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта. Это подчеркивает необходимость поиска более эффективных препаратов с лучшей переносимостью, а также новых исследований терапевтических агентов, в которых ответ на лечение оценивается с использованием клинически значимых исходов, отличных от изменений ФЖЕЛ, — например, комбинированных конечных точек госпитализации и смерти [71].

гочная реабилитация улучшает клинические исходы у пациентов с ИЛФ, включая снижение одышки и повышение качества жизни [75]. Критерии для трансплантации легких различаются в зависимости от центра, однако во многих центрах нет абсолютного возрастного порога, и трансплантация легких все чаще выполняется пациентам в возрасте > 60 лет [76]. Было показано, что привлечение паллиативной помощи также полезно для облегчения бремени симптомов у пациентов ИЛФ [77]. Практически всем пациентам ИЛФ показана вакцинация против пневмококковой инфекции и гриппа.

Подходы к лечению обострений все еще остаются неопределенными, поскольку отсутствуют исследования, демонстрирующие улучшение результатов при каком-либо методе терапии. При лечении обострений обычно применяют ГКС, хотя рекомендации, приведенные в руководстве 2011 г., имели слабый уровень доказательности, а дозировка, введение и продолжительность таких препаратов не были установлены [4]. В ретроспективных исследованиях лечение ГКС ассоциировалось со снижением выживаемости среди пациентов с ИЛФ, но потенциальные систематические ошибки ограничивают любые выводы [78]. Необходимы РКИ по применению ГКС и/или другим терапевтическим вмешательствам при обострении ИЛФ. Недавнее клиническое исследование 3-й фазы продемонстрировало повышенную 3-месячную смертность у пациентов с обострением ИЛФ, получавших внутривенный циклофосфамид в дополнение к ГКС; это свидетельствует, что подобного лечения следует избегать [79]. Другое клиническое исследование 3-й фазы показало более низкую выживаемость среди пациентов с обострением ИЛФ, получавших тромбомодулин альфа, по сравнению с плацебо [80]. Следует проводить тщательный поиск триггеров острого обострения (т. е. инфекции, аспирации и др.) и лечить любые сопутствующие заболевания. Учитывая высокую заболеваемость и смертность, связанных с обострением ИЛФ, большое значение имеют раннее начало паллиативной помощи и предварительное планирование лечения.

Мониторинг прогрессирования заболевания

Мониторинг прогрессирования ИЛФ очень важен, независимо от проводимого лечения, однако подходящий интервал для последующего наблюдения и клинического обследования варьируется в зависимости от условий практики, доступных местных ресурсов, а также предпочтений пациента. Прогрессирование можно оценивать различными способами, что потенциально повышает вероятность выявления небольшого, но клинически значимого ухудшения. Мониторинг через регулярные промежутки времени для оценки ухудшения симптомов, функциональных параметров (т. е. снижения ФЖЕЛ и/или DL_{CO}) и/или рентгенологических признаков может помочь в лечении, включая быстрое выявление осложнений и сопутствующих заболеваний, которые требуют до-

полнительных методов и своевременного направления пациента на клинические обследования и трансплантацию легких.

Оценка с интервалом в 3–4 мес. с помощью спирометрии и DL_{CO} использовалась в недавно проведенных клинических исследованиях для выявления прогрессирования заболевания и широко практикуется в экспертных центрах [6, 7]. Частота мониторинга с помощью КТВР должна подбираться индивидуально на основании клинических и функциональных данных. При значительном улучшении или ухудшении функции легких следует рассмотреть вопрос о переоценке диагноза или мониторинге осложнений (например, лекарственной токсичности и обострений) соответственно. Некоторым пациентам может потребоваться проведение КТВР без контраста с интервалом в 12 мес., особенно при наличии дополнительных факторов риска рака легкого.

Биомаркеры

Изучалась роль различных биомаркеров крови при ИЛФ, способных помочь в оценке диагноза, прогноза и ответа на лечение, однако в настоящее время ни один из них не интегрирован в процесс принятия клинических решений. У пациентов с ИЛФ повышены циркулирующие уровни маркеров повреждения альвеолярного эпителия (белков сурфактанта SP-A, SP-D и антигена Кребса фон ден Лунгена 6 [KL-6]), а также ремоделирования внеклеточного матрикса (матриксной металлопротеиназы-7 (MMP-7), периостина и остеопонтина) [81, 82]. У больных прогрессирующим ИЛФ повышено содержание SP-D, MMP-7, опухолевых антигенов CA19-9 и CA-125, молекул межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1), периостина и фрагмента цитокератина-19 (CYFRA 21-1) [83, 85]. Несколько исследований продемонстрировали, что некоторые из этих биомаркеров, по отдельности или в виде комбинированного показателя, могут иметь значение в прогнозировании краткосрочного и общего риска прогрессирования заболевания и смертности [81, 85]. Однако не установлено дополнительное значение биомаркеров по отношению к другим клиническим параметрам (возрасту, полу, изменениям физиологическим и при имидж-диагностике). Количество моноцитов периферической крови недавно стало многообещающим и легко поддающимся измерению прогностическим биомаркером у пациентов с ИЛФ, при этом несколько исследований показали, что число моноцитов $> 0,6 \times 10^9/\text{л}$ тесно связано с прогрессированием заболевания и смертностью от всех причин, а $> 0,95 \times 10^9/\text{л}$ указывает на очень высокий риск неблагоприятных исходов [86]. Ни один из изученных биомаркеров не продемонстрировал полезности для оценки ответа на антифибротическую терапию [87]. Однако в ретроспективном анализе исследования PANTHER было установлено, что скорректированная по возрасту длина теломер лейкоцитов крови ниже 10-го перцентиля от нормы

была связана с неблагоприятными исходами среди пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию [88]. Эти результаты были повторены в других когортах пациентов и добавлены к совокупности данных о длине теломер в качестве прогностического биомаркера с потенциальной полезностью для оценки ответа на лечение при фибротических ИЗЛ [33].

Заболеваемость и смертность

Медиана выживаемости пациентов с диагнозом ИЛФ исторически составляла 3–5 лет после постановки диагноза [89]. Среди американских пациентов с ИЛФ старше 65 лет в период 2001–2011 гг. медиана продолжительности жизни составила 3,8 года [22]. В исследовании, проведенном в Канаде с 2007 по 2011 г., 4-летний риск смерти составил 41% [21]. Время выживания при ИЛФ сокращается с увеличением возраста и у лиц мужского пола [22]. В многочисленных исследованиях сообщается об улучшении выживаемости за последние 20 лет, что можно объяснить более ранней, чем прежде, диагностикой, сокращением использования иммунодепрессантов и улучшением схем лечения [22, 23]. В 1 исследовании сообщалось о снижении стандартизированных по возрасту показателей смертности от ИЗЛ во многих странах Европы; можно предположить, что этому способствуют улучшения в диагностике и лечении ИЗЛ [23]. Несколько РКИ, а также объединенные данные РКИ продемонстрировали улучшение выживаемости при использовании антифибротической терапии [90]. Однако сохраняются значительные различия в результатах лечения пациентов из-за расы / этнической принадлежности и социально-экономического статуса [91].

Число смертей от ИЛФ во всем мире растет, несмотря на данные, свидетельствующие об повышении выживаемости среди таких пациентов [92]. Согласно базе данных смертности Всемирной организации здравоохранения, средняя смертность от ИЛФ в Европе составила 3,75 : 100 000 населения для мужчин и 1,50 : 100 000 населения для женщин в 2011–2013 гг. [92]. В США уровень смертности, скорректированный по возрасту, при более широком определении легочного фиброза составил в 2017 г. 26,7 : 100 000 населения для мужчин и 16,3 : 100 000 населения для женщин со значительной вариабельностью в зависимости от расы / этнической принадлежности [93]. Коэффициенты смертности с поправкой на возраст, по данным свидетельств о смерти, в 2010 г. варьировали от 4,6 : 100 000 в Швеции до 9,9 : 100 000 в Японии; высокие показатели также зарегистрированы в Великобритании (8,5 : 100 000 населения в Англии и Уэльсе и 9,7 : 100 000 населения в Шотландии), а более низкие — в Испании и Новой Зеландии (5,3 и 5,6 : 100 000 населения соответственно) [94]. В период 2000–2012 гг. во всех странах, по которым были доступны данные, наблюдалось ежегодное увеличение смертности на 2–3% [94]. В США с 1999 по 2017 г. смертность

с поправкой на возраст выросла в среднем на 0,7% в год [95]. Недавние исследования показывают, что ~ 5 500 чел. в Великобритании и до 17 000 чел. в США ежегодно умирают от ИЛФ [94]. Наиболее частыми причинами смерти пациентов с ИЛФ являются прогрессирование заболевания легких, часто приводящее к обострению, и острая дыхательная недостаточность (у 60–70% больных) [96]. Другие причины включают ишемическую болезнь сердца, рак легких, пневмонию, легочную эмболию и ХОБЛ [95, 96].

Заключение

Несмотря на значительный прогресс в понимании и лечении ИЛФ, достигнутый за последнее время, у подавляющего большинства пациентов это заболевание остается хроническим, прогрессирующим и фатальным. Недавние исследования и клинические испытания выявили сходство между ИЛФ и другими формами прогрессирующих легочных фиброзов. Становится все более очевидным, что ИЛФ отличается от других типов ИЗЛ не наличием фиброза или его «идиопатической» природой, а скорее тем фактом, что он неизбежно прогрессирует, а также имеет определенные прогностические и терапевтические последствия. Есть надежда, что текущие и будущие исследования с применением молекулярного зондирования и искусственного интеллекта позволят более точно диагностировать ИЛФ и другие фибротические заболевания легких с меньшим количеством инвазивных процедур и вмешательств. Доступные в настоящее время антифибротические препараты (пирфенидон и нинтеданиб) замедляют прогрессирование заболевания у большинства пациентов ИЛФ, способных переносить эти лекарственные средства. Задача заключается в создании новых методов лечения, которые могут еще больше изменить течение ИЛФ, либо стабилизируя фиброзный процесс, либо обращая его вспять. Крайне необходимы стратегии лечения, которые улучшают исходы, о которых сообщают пациенты и которые являются значимыми для больных.

Литература

1. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология 2022; 32(3): 473–495.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–748.
3. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. Пульмонология 2015; 25(№5): 600–612.
4. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
5. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcys-

teine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968–1977.

6. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–2082.

7. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–2092.

8. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med* 2020; 383: 958–968.

9. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *Lancet* 2022; 400: 769–786.

10. 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–e47.

11. Интерстициальные и орфанные заболевания легких. Библиотека врача-специалиста / под ред. М.М. Ильковича. М.: Гэотар-Медиа, 2016.

12. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y et al. An official 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; 192: e3–e19.

13. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e44–e68.

14. Kaul B, Lee JS, Zhang N et al. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis among U.S. veterans, 2010–2019. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19: 196–203.

15. Cottin V, Tomassetti S, Valenzuela C et al. Integrating clinical probability into the diagnostic approach to idiopathic pulmonary fibrosis: an international working group perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206: 247–259.

16. Adegunsoye A, Oldham JM, Bonham C et al. Prognosticating outcomes in interstitial lung disease by mediastinal lymph node assessment. An observational cohort study with independent validation. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 747–759.

17. Raghu G, Flaherty KR, Lederer DJ et al. Use of a molecular classifier to identify usual interstitial pneumonia in conventional transbronchial lung biopsy samples: a prospective validation study. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 487–496.

18. Richeldi L, Rubin A, Avdeev S, Udwardia ZF, Xu ZJ. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Medicine* 2015; 13: 237.

19. Maher TM, Bendstrup E, Dron L et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2021; 22: 197.

20. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006; 61: 980–985.

21. Hopkins RB, Burke N, Fell C et al. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur Respir J* 2016; 48: 187–195.

22. Raghu G, Chen SY, Yeh WS et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 566–572.

23. Salciccioli JD, Marshall DC, Goodall R et al. Interstitial lung disease incidence and mortality in the UK and the European Union: an observational study, 2001–2017. *ERJ Open Res* 2022; 8: 00058–2022.

24. García-Sancho C, Buendía-Roldán I, Fernández-Plata MR et al. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2011; 105: 1902–1907.

25. Zhang D, Newton CA. Familial pulmonary fibrosis: genetic features and clinical implications. *Chest* 2021; 160: 1764–1773.

26. Petrovski S, Todd JL, Durham MT et al. An exome sequencing study to assess the role of rare genetic variation in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 82–93.

27. Kropski JA, Pritchett JM, Zoz DF et al. Extensive phenotyping of individuals at risk for familial interstitial pneumonia reveals clues to the pathogenesis of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 417–426.

28. Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45: 1717–1727.

29. Hancock LA, Hennessy CE, Solomon GM et al. Muc5b overexpression causes mucociliary dysfunction and enhances lung fibrosis in mice. *Nat Commun* 2018; 9: 5363.

30. Allen RJ, Porte J, Braybrooke R et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 869–880.

31. Oldham JM, Ma S-F, Martinez FJ et al. *TOLLIP*, *MUC5B*, and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1475–1482.

32. Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1804–1808.

33. Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 557–565.

34. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science* 2015; 350: 1193–1198.

35. Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a position paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 726–737.

36. Spagnolo P, Ryerson CJ, Putman R et al. Early diagnosis of fibrotic interstitial lung disease: challenges and opportunities. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1065–1076.

37. Hunninghake GM, Quesada-Arias LD, Carmichael NE et al. Interstitial lung disease in relatives of pa-

- tients with pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1240–1248.
38. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 1811–1823.
39. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701209.
40. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431–440.
41. Cosgrove GP, Bianchi P, Danese S et al. Barriers to timely diagnosis of interstitial lung disease in the real world: the INTENSITY survey. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 9.
42. Hewson T, McKeever TM, Gibson JE et al. Timing of onset of symptoms in people with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2018; 73: 683–685.
43. Hoyer N, Prior TS, Bendstrup E et al. Risk factors for diagnostic delay in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2019; 20: 103.
44. Pritchard D, Adegunsoye A, Lafond E et al. Diagnostic test interpretation and referral delay in patients with interstitial lung disease. *Respir Res* 2019; 20: 253.
45. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265–275.
46. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636–643.
47. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S et al. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 372–378.
48. Collard HR, Richeldi L, Kim DS et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601339.
49. Esposito AJ, Menon AA, Ghosh AJ et al. Increased odds of death for patients with interstitial lung disease and COVID-19: a case–control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 1710–1713.
50. Collard HR, Yow E, Richeldi L et al. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials. *Respir Res* 2013; 14: 73.
51. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 369–376.
52. Molyneaux PL, Smith JJ, Saunders P et al. BAL is safe and well tolerated in individuals with idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the PROFILE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 136–139.
53. Song JW, Hong SB, Lim CM et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37: 356–363.
54. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746–752.
55. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2016; 11: e0151425.
56. Raghu G, Amatto VC, Behr J et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015; 46: 1113–1130.
57. Cottin V, Nunes H, Brillet PY et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct under-recognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586–593.
58. Cottin V, Selman M, Inoue Y et al. Syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema: an official ATS/ERS/JRS/ALAT research statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206: e7–e41.
59. Raghu G, Behr J, Brown KK et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158: 641–649.
60. Raghu G, Nathan SD, Behr J et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J* 2015; 46: 1370–1377.
61. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393–2399.
62. Kolb M, Raghu G, Wells AU et al. Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 1722–1731.
63. 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.
64. Watanabe A, Higami T, Ohori S et al. Is lung cancer resection indicated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 1357–1363.
65. Watanabe A, Kawaharada N, Higami T. Postoperative acute exacerbation of IPF after lung resection for primary lung cancer. *Pulm Med* 2011; 2011: 960316.
66. Kenmotsu H, Naito T, Kimura M et al. The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1242–1246.
67. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015; 147: 157–164.
68. Nolan CM, Patel S, Barker RE et al. Anxiety and depression in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): prevalence and clinical correlates. *Eur Respir J* 2017; 50: Suppl. 61, PA848.
69. Petnak T, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C et al. Impact of antifibrotic therapy on mortality and acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2021; 160: 1751–1763.
70. Ley B, Swigris J, Day BM et al. Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 756–761.
71. Podolanczuk AJ, Noth I, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: prime time for a precision-based approach to treatment with *N*-acetylcysteine. *Eur Respir J* 2021; 57: 2003551.

72. Khor YH, Bissell B, Ghazipura M et al. Antacid medication and antireflux surgery in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19: 833–844.
73. Raghu G, Pellegrini CA, Yow E et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 707–714.
74. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: e121–e141.
75. Florian J, Watte G, Teixeira PJZ et al. Pulmonary rehabilitation improves survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing lung transplantation. *Sci Rep* 2019; 9: 9347.
76. Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 210017.
77. Lindell KO, Klein SJ, Veatch MS et al. Nurse-led palliative care improves knowledge and preparedness in caregivers of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 1811–1821.
78. Farrand E, Vittinghoff E, Ley B et al. Corticosteroid use is not associated with improved outcomes in acute exacerbation of IPF. *Respirology* 2020; 25: 629–635.
79. Naccache JM, Jouneau S, Didier M et al. Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 26–34.
80. Kondoh Y, Azuma A, Inoue Y et al. Thrombomodulin alfa for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1110–1119.
81. White ES, Xia M, Murray S et al. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1242–1251.
82. Zheng P, Liu X, Huang H et al. Diagnostic value of KL-6 in idiopathic interstitial pneumonia. *J Thorac Dis* 2018; 10: 4724–4732.
83. Maher TM, Oballa E, Simpson JK et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 946–955.
84. 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* 2021; 59: 2101612.
85. Clynick B, Corte TJ, Jo HE et al. Biomarker signatures for progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2021; 59: 2101181.
86. Karampitsakos T, Torrisi S, Antoniou K et al. Increased monocyte count and red cell distribution width as prognostic biomarkers in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2021; 22: 140.
87. Maher TM, Stowasser S, Nishioka Y et al. Biomarkers of extracellular matrix turnover in patients with idiopathic pulmonary fibrosis given nintedanib (INMARK study): a randomised, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 771–779.
88. Newton CA, Zhang D, Oldham JM et al. Telomere length and use of immunosuppressive medications in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 336–347.
89. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest* 2011; 140: 221–229.
90. Lancaster L, Crestani B, Hernandez P et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir Res* 2019; 6: e000397.
91. Gaffney AW, Woolhandler S, Himmelstein D et al. Disparities in pulmonary fibrosis care in the United States: an analysis from the Nationwide Inpatient Sample. *BMC Health Serv Res* 2018; 18: 618.
92. Marshall DC, Saliccioli JD, Shea BS et al. Trends in mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the European Union: an observational study of the WHO mortality database from 2001–2013. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701603.
93. Dove EP, Olson AL, Glassberg MK. Trends in idiopathic pulmonary fibrosis-related mortality in the United States: 2000–2017. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 929–931.
94. Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW et al. Increasing global mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the twenty-first century. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1176–1185.
95. Fernández Pérez ER. Changing trends in age-adjusted pulmonary fibrosis mortality in the USA: a joint-point regression analysis. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900364.
96. Kärkkäinen M, Nurmi H, Kettunen HP et al. Underlying and immediate causes of death in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 69.

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)