

Эффективность раннего назначения антифибротической терапии как отражение правильной организации медицинской помощи пациентам с прогрессирующим легочным фиброзом

Г.Л.Игнатова, В.Н.Антонов , Е.В.Блинова, М.С.Бельснер

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, Челябинск, Воровского, 64

Резюме

Вопросы организации медицинской помощи и раннего назначения антифибротической терапии (АФТ) пациентам с прогрессирующим фибротическим фенотипом (ПФФ) требуют углубленного изучения и внедрения в реальную клиническую практику. **Целью** работы явилось обоснование целесообразности раннего назначения антифибротических препаратов пациентам с различными формами интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ). **Результаты.** Рассмотрены организационные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ПФФ ИЗЛ. Также затронуты актуальные эпидемиологические проблемы, в частности, высокая смертность при данном заболевании и основные факторы риска. Проанализированы диагностические маркеры прогрессирования фиброза. Приводятся данные масштабных исследований о раннем назначении АФТ и ее влиянии на исходы заболевания. **Заключение.** Обоснованы основные факторы раннего начала АФТ при наличии ПФФ: неблагоприятный прогноз, непредсказуемый характер течения, прогрессирующее снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), связь изменения ФЖЕЛ с увеличением смертности. Рассмотрена модель оказания помощи пациентам с ИЗЛ на примере Челябинской области, представлены краткие результаты анализа эффективности АФТ, ее раннего назначения и влияния на смертность пациентов с данной нозологией.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, прогрессирующий фибротический фенотип, антифибротическая терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Игнатова Г.Л. и соавт., 2024

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Блинова Е.В., Бельснер М.С. Эффективность раннего назначения антифибротической терапии как отражение правильной организации медицинской помощи пациентам с прогрессирующим легочным фиброзом. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 115–120. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-115-120

The effectiveness of early administration of antifibrotic therapy as a reflection of properly organized medical care for patients with progressive pulmonary fibrosis

Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov , Elena V. Blinova, Mariya S. Belsner

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

The issues of organization of medical care and early administration of antifibrotic therapy in patients with progressive fibrotic phenotype require in-depth study and implementation in real clinical practice. **The aim** of this paper is to provide a rationale for the early administration of antifibrotic drugs in patients with various forms of interstitial lung disease. **Results.** The article addresses organizational issues in the medical care for interstitial lung disease with a progressive fibrotic phenotype. Topical epidemiological problems are also addressed, in particular the high mortality rate in this disease. The main risk factors of the disease are considered. Diagnostic markers for the fibrosis progression are analyzed. Data from large-scale studies on the early initiation of antifibrotic therapy and its effect on disease outcomes are presented. **Conclusion.** The main reasons for early initiation of therapy in a progressive fibrotic phenotype are presented: an unfavorable prognosis, an unpredictable course, a progressive decrease in forced vital capacity, and the association of changes in FVC with an increase in mortality. Using the Chelyabinsk region as an example, a model of care for patients with interstitial lung diseases is considered, with a brief analysis of the effectiveness of antifibrotic therapy, its early initiation and the impact on mortality in patients with this disease.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, progressive fibrotic phenotype, antifibrotic therapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

© Ignatova G.L. et al., 2024

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N., Blinova E.V., Belsner M.S. The effectiveness of early administration of antifibrotic therapy as a reflection of properly organized medical care for patients with progressive pulmonary fibrosis. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 115–120 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-115-120

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся в основном воспалением и фиброзом паренхимы легких [1]. У пациентов достаточно многочисленной подгруппы с фиброзными ИЗЛ наблюдаются снижение функции легких и качества жизни (КЖ) соответственно, а также прогрессирование симптомов и плохой ответ на лечение. Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является наиболее распространенным, тяжелым и прогрессирующим подтипом идиопатической интерстициальной пневмонии [2], однако при ИЗЛ других подтипов может выявляться также прогрессирующий фиброзирующий фенотип (ПФФ) ИЗЛ, к которому относятся ИЗЛ, ассоциированные с заболеваниями соединительной ткани [3], гиперчувствительный пневмонит, неклассифицируемое ИЗЛ, идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония и редко — саркоидоз, организуемая пневмония и ИЗЛ, связанные с профессиональными воздействиями. В любом случае независимо от первичной нозологии, все перечисленные заболевания характеризуются ухудшением функции легких, прогрессирующей одышкой, снижением физической работоспособности и КЖ, а также плохим ответом на терапию и ранней смертностью [4].

Вопросы организации медицинской помощи и раннего назначения антифибротической терапии (АФТ) пациентам с ПФФ требуют углубленного изучения и внедрения в реальную клиническую практику.

Целью работы явилось обоснование целесообразности раннего назначения антифибротических препаратов пациентам с различными формами ИЗЛ.

По оценкам специалистов, примерно 20–30 % пациентов с ИЗЛ страдают ПФФ [5], однако стандартизированного определения ПФФ ИЗЛ, с которым согласились бы все клиницисты и исследователи, не существует. Для определения прогрессирования у пациентов с ИЛФ использовались несколько критериев, большинство из которых основывались на абсолютном или относительном снижении форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) на ≥ 5 –10 или ≥ 10 –15 % соответственно, уменьшение дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста > 50 м или ухудшение показателей одышки и КЖ [6]. У пациентов с ИЗЛ, ассоциированными с системным склерозом, абсолютное снижение ФЖЕЛ в течение 1 года ≥ 10 % или 5–9 % плюс снижение $DL_{CO} \geq 15$ % являются сильными предикторами ранней смерти [7]. При ИЗЛ, ассоциированных с ревматоидным артритом, абсолютное снижение ФЖЕЛ на ≥ 10 % использовалось в качестве доказательства прогрессирования на основании повышенной смертности у пациентов, достигших этого порога [8].

По данным ретроспективных исследований выявлены следующие факторы риска, при которых увеличивается вероятность прогрессирования и смертности при ПФФ ИЗЛ: мужской пол, пожилой возраст, более низкие показатели исходные ФЖЕЛ и DL_{CO} ,

а также определенные морфологические особенности [4]. В частности, отмечено, что радиологическая и / или гистологическая картина обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) была связана с повышенной смертностью с плохим прогнозом, также наблюдаемой у пациентов со специфическими радиологическими особенностями ОИП, такими как сотовые и тракционные бронхоэктазы. Прогностическая значимость паттерна ОИП наблюдается при различных подтипах ИЗЛ и указывает на то, что морфологический паттерн может быть более прогностически важным по сравнению с конкретной этиологией заболевания [9].

Обострение является наиболее тяжелым типом прогрессирования ИЗЛ и характеризуется внезапным и обычно тяжелым ухудшением дыхания, а также новыми двусторонними помутнениями, выявленными по результатам компьютерной томографии высокого разрешения [10]. Факторами риска внезапных обострений у пациентов с ИЛФ являются тяжелая одышка и низкое КЖ, более высокий индекс массы тела, плохая оксигенация и низкие исходные показатели ФЖЕЛ и DL_{CO} . Повышенная вероятность резкого обострения отмечается у лиц, у которых недавно наблюдалось относительное снижение ФЖЕЛ ≥ 10 % или $DL_{CO} \geq 15$ % [11]. В совокупности эти результаты позволяют предположить, что у пациентов с ПФФ ИЗЛ повышен риск резких обострений.

Из идиопатических интерстициальных пневмоний ИЛФ является наиболее распространенным [12]. Прогноз ИЛФ негативный: медиана (*Me*) выживаемости составляет всего 2,5–3,5 года с момента установления диагноза. У большинства пациентов наблюдается медленное, прогрессирующее снижение функции легких, что в конечном итоге приводит к трудноизлечимой дыхательной недостаточности, тогда как у 10–15 % больных наблюдается необычно быстрое снижение функции легких в течение нескольких месяцев. Механизмы и ключевые атрибуты этих двух разных фенотипов в настоящее время изучаются. Определение точной частоты и распространенности ИЛФ затруднено из-за проблем с диагностикой, в т. ч. ошибочной, и отсутствия единообразия диагностического кодирования. По данным эпидемиологических исследований, проведенных среди населения Северной Америки и Европы, заболеваемость ИЛФ составляет 3–9 случаев на 100 тыс. в год, при этом общая заболеваемость со временем увеличивается [12]. По данным недавно проведенного исследования (США) с участием пациентов старше 65 лет показан рост распространенности с 202 до 495 случаев на 100 тыс. с 2001 по 2011 гг. соответственно [13]. Наиболее выраженными немодифицируемыми факторами риска развития ИЛФ являются мужской пол и возраст [14], так, в когорте пациентов из Великобритании на момент установления диагноза ИЛФ 85 % пациентов были старше 70 лет [15]. Показано также снижение общей смертности в 2004–2017 гг. (США), что может быть связано со снижением распространенности табакокурения, сокращением использования иммунодепрессантов и внедрением новых методов лече-

ния. Этот вывод подтверждается данными реестра, свидетельствующими об улучшении выживаемости и функции легких у пациентов, получающих антифибротические препараты [16].

Заболеваемость и смертность от ИЛФ и других ПФФ ИЗЛ повышается во всем мире, а показатели в разных странах совпадают. Текущие данные свидетельствуют о том, что заболеваемость ИЛФ и другими ИЗЛ сопоставима с таковой при раке желудка, печени, яичек и шейки матки. В настоящее время общепризнано, что единственным инструментом, влияющим на снижение смертности, является назначение АФТ нинтеданибом или пирфенидоном.

По данным метаанализа 26 (8 рандомизированных контролируемых и 18 когортных) исследований ($n = 12\,956$) *T.Petnak et al.* (2021) показано, что АФТ связана со снижением риска смертности от всех причин (совокупное отношение рисков (ОР) – 0,55; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,45–0,66). Этот эффект был постоянным по данным всех дополнительных анализов подгрупп, включая стратификацию по типу исследования, риску систематической ошибки, продолжительности наблюдения и антифибротному подтипу. При назначении АФТ также отмечено снижение риска нежелательных явлений (совокупный ОР – 0,63; 95%-ный ДИ – 0,53–0,76). Влияние на риск нежелательных явлений было одинаковым по данным анализов подгрупп по типу исследования для нинтеданиба. При этом сделан вывод о том, что при назначении АФТ, по-видимому, снижается смертность от всех причин и риск развития нежелательных явлений при ИЛФ. Несмотря на большую гетерогенность объединенного анализа, его эффект был устойчивым при анализе подгрупп по типу исследования, продолжительности наблюдения и антифибротному подтипу [17].

По данным регистра *J.A. de Andrade* (США, 2023) показано, что АФТ получали 352 (70,5 %) из 499 пациентов, данные которых включены в анализ. Расчетная частота случаев смерти в течение 1 года составила 6,6 % (95%-ный ДИ – 6,1–7,1) для пациентов, получавших лечение, и 10,2 % (95%-ный ДИ – 9,5–10,9) – лиц контрольной группы. Установлено численное снижение риска смерти (ОР – 0,53; 95%-ный ДИ – 0,28–1,03; $p = 0,060$), но численное увеличение риска госпитализации по причине респираторных заболеваний (ОР – 1,88; 95%-ный ДИ – 0,90–3,92; $p = 0,091$) и резкое ухудшение течения ИЛФ (ОР – 1,71; 95%-ный ДИ – 0,36–8,09; $p = 0,496$) у пациентов, получавших лечение, по сравнению с контрольной группой. По результатам анализа причинно-следственной связи показано повышение выживаемости у пациентов с ИЛФ, получающих АФТ. В то же время у пациентов с ИЛФ, не получающих АФТ, смертность составила 31 % в течение ≥ 5 лет, а средняя общая выживаемость – 4 года за 10 лет наблюдения [18].

Большой интерес как с научной, так и с практической точки зрения заключается в выявлении выживаемости без трансплантации легких у пациентов с ИЛФ, получающих АФТ, по сравнению с лицами, не получающими таковой.

По результатам одноцентрового обсервационного когортного исследования *M.Platenburg et al.* с участием проспективно включенных пациентов ($n = 457$) с диагнозом ИЛФ (2008–2018) отмечено, что первичными исходами явились разница в выживаемости и кумулятивная смертность за 1, 2 и 3 года. *Me* выживаемости составила 3,4 года у пациентов с ИЛФ на фоне АФТ ($n = 313$) и 2,2 года – при ИЛФ без таковой терапии ($n = 144$; $p = 0,005$). Значительно более низкая кумулятивная смертность от ИЛФ в течение 1, 2 и 3 лет обнаружена при назначении АФТ (1 год – 7,0 % vs 35,6 %; 2 года – 26,6 % vs 55,9 %; 3 года – 46,9 % vs 55,9 %). По результатам этого масштабного исследования, проведенного в условиях реальной практики, показано улучшение выживаемости при назначении АФТ больным ИЛФ по сравнению с таковой у пациентов, не получающих АФТ [19].

Причины для раннего назначения антифибротической терапии

Вопрос в сроках назначения АФТ остается дискуссионным. Наиболее логичный ответ заключается в том, что лечение специфическими препаратами следует начинать сразу после установления диагноза ИЛФ. Это применимо к любому заболеванию, в частности, такому, как ИЛФ, для которого *Me* 5-летней выживаемости сопоставима или даже ниже, чем при многих видах рака [20]. Ни у кого не возникнет сомнений в том, стоит ли лечить рак, даже в случаях, когда диагноз установлен очень рано. Однако в случае с ИЛФ наблюдательная тактика не редкость и является вопросом, который до сих пор обсуждается. Сегодня все большему числу пациентов диагноз также устанавливается на ранней стадии заболевания, когда функция легких в покое у них сохранена и симптомы проявляются только при физической нагрузке. В этих случаях из-за потенциальных побочных эффектов, которые могут быть вызваны антифибротными препаратами, некоторые пульмонологи предпочитают именно наблюдательную тактику, откладывая лечение до ухудшения заболевания. Такую тактику часто поддерживают и пациенты, которых больше беспокоят возможные побочные эффекты, вызванные приемом лекарств, чем заболевание, которое до сих пор характеризуется очень легкими симптомами. Подобное поведение пациентов, которые очень часто не до конца осознают неустанный эволюционный ИЛФ, можно понять, однако решение пульмонолога «подождать» менее допустимо. Фактически будущий «клинический сценарий», который будет отличать пациента с ИЛФ, ясен уже на момент установления диагноза. Исходя из здравого смысла, перечисленных далее как минимум 4 эпидемиологических и клинических факторов, характеризующих этот «сценарий», должно быть достаточно, чтобы побудить как пульмонологов, так и пациентов как можно скорее начать лечение:

- **неблагоприятный прогноз:** ИЛФ характеризуется очень плохим прогнозом, что отличает это заболевание от других ИЗЛ. *Me* выживаемости на момент

установления диагноза составляет 3–5 лет, а 5-летняя выживаемость хуже, чем при многих видах рака, за исключением рака поджелудочной железы и легких, выживаемость при которых, по данным Национального института рака США, лишь немного ниже, чем при ИЛФ [21];

- **течение ИЛФ непредсказуемо:** при ИЛФ наблюдается гетерогенное клиническое течение, характеризующееся разными фенотипами. У большого числа пациентов наблюдается относительно медленное течение с прогрессирующим уменьшением объема легких, DL_{CO} и толерантности к физической нагрузке. Такое медленное течение вместе с поздним появлением симптомов часто способствуют недооценке заболевания, что приводит к задержке диагностики и неизбежному позднему началу АФТ. У других больных может наблюдаться более быстрое прогрессирование заболевания, а у некоторых клиническое течение, независимо от его скорости, может быть прервано в любой момент непредсказуемыми событиями (обострениями) [21];
- **ФЖЕЛ имеет тенденцию к снижению:** одним из определений, характеризующих термин ПФФ, является «прогрессивный». Лучший, наиболее простой и воспроизводимый способ измерения этого прогрессирования – оценить функцию легких посредством оценки ФЖЕЛ. Эта оценка широко признана как наиболее надежный показатель прогрессирования заболевания, демонстрирующий меньшую внутри- и межсубъектную вариабельность. По этой причине ФЖЕЛ обычно используется в качестве первичной конечной точки в клинических исследованиях. По данным наиболее важных недавних клинических исследований показано, что среднегодовая скорость снижения ФЖЕЛ в группах плацебо составляет приблизительно 200 мл по сравнению с 20–30 мл у здорового человека [21];
- **изменение ФЖЕЛ связано с увеличением смертности:** продольные изменения ФЖЕЛ широко изучались как надежный показатель прогрессирования заболевания. По данным ретроспективных и проспективных исследований отмечено, что снижение ФЖЕЛ на 10 % в течение 6 или 12 мес. связано со значительным увеличением смертности. Снижение прогнозируемой ФЖЕЛ на 5–10 % связано с 2-кратным увеличением риска смерти через 24 нед., тогда как снижение ≥ 10 % связано с почти 5-кратным увеличением риска смерти в течение последующего года. Также показано, что меньшее снижение ФЖЕЛ является предиктором худшего прогноза. Так, продемонстрировано, что небольшие изменения (2–6 %) ФЖЕЛ являются предикторами клинически значимых изменений в статусе заболевания [21].

Организация медицинской помощи пациентам с прогрессирующим легочным фиброзом является актуальной с нескольких позиций:

- во-первых, для получения пациентом качественной специализированной помощи необходимы четко прописанные организационные модели;

- во-вторых, врач первичного звена или специалист должен ясно представлять схемы маршрутизации пациентов;
- в-третьих, должна быть обеспечена достаточная доступность получения антифибротических препаратов, обладающих доказанным эффектом при ПФФ ИЗЛ.

При соблюдении всех указанных составляющих можно ожидать снижения смертности и улучшения КЖ у большинства пациентов [22].

Актуальность озвученных положений продемонстрирована на примере организации помощи пациентам с ИЗЛ в Челябинской области.

В декабре 2021 г. приказом министра здравоохранения Челябинской области организован экспертный совет специалистов по диагностике и лечению пациентов с ИЗЛ. Разработана модель оказания медицинской помощи пациентам с ИЗЛ, определены маршрутизация и алгоритм оказания помощи, согласованы процедуры назначения, выписки и получения препаратов для АФТ. В состав междисциплинарного экспертного совета вошли пульмонологи, ревматологи, рентгенологи и патоморфологи. Для обеспечения преемственности и выполнения решений Совета обязательным условием явилось вхождение в состав рабочей группы Совета главных специалистов Уральского федерального округа и Министерства здравоохранения Челябинской области. Данный состав обеспечил междисциплинарную дискуссию и обоснованность принимаемых решений. Схема маршрутизации пациента представлена на рисунке.

С целью бесперебойного лекарственного обеспечения пациентов антифибротическими препаратами проект создания экспертного совета согласован с территориальным фондом обязательного медицинского страхования и Министерством финансов Челябинской области.

Параллельно сформирован регистр пациентов с ИЗЛ, на основании которого Фармацевтический комитет Министерства здравоохранения Челябинской области принимает решение о закупках препаратов и отпуске их пациентам. В настоящее время в основном назначается препарат нинтедаиб 150 мг, также по показаниям используется пирфенидон. При условии наличия у пациента инвалидности сроки получения препарата не превышают 2 нед.

С учетом появления актуальной информации о пациентах, нуждающихся в АФТ, заседания экспертного совета проходят на регулярной основе не реже 1 раза в 3 мес.

На январь 2024 г. в регистр пациентов с ИЗЛ включены 75 человек, 55 из них получают АФТ на регулярной основе. Диагноз ИЛФ установлен у 16 пациентов, гиперчувствительный пневмонит – у 30, системные заболевания соединительной ткани – у 9.

По результатам анализа данных регистра пациентов с 2021 г. зарегистрированы 4 (7 %) летальных исхода (средний возраст умерших – 71,5 года), при этом срок установления диагноза и назначения АФТ во всех 4 случаях составил > 1 года. У 72 % лиц, включенных

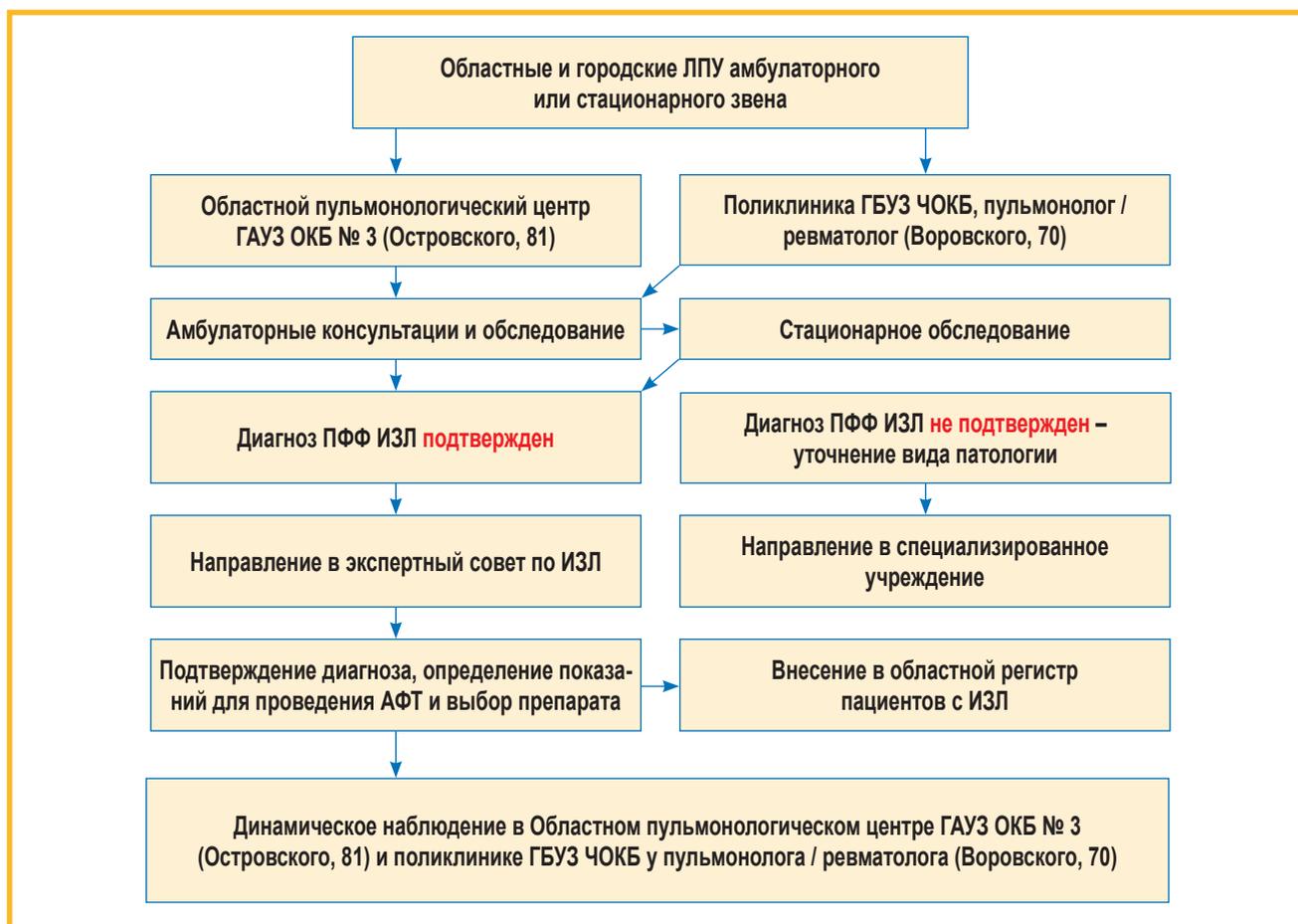


Рисунок. Схема маршрутизации пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

Примечание: ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение; ГБУЗ ОКБ № 3 – Государственное автономное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница № 3» Министерства здравоохранения Челябинской области; ГБУЗ ЧОКБ – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Челябинской области; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ПФФ – прогрессирующий фиброзный фенотип; АФТ – антифибротическая терапия.

Figure. The routing scheme for patients with interstitial lung diseases

в регистр и получающих препараты, срок установления диагноза не превышал 3 мес.

Заключение

Таким образом, при раннем выявлении и направлении пациента с ПФФ ИЗЛ в специализированный центр, где ему назначается АФТ, отмечено снижение смертности. АФТ должна быть назначена как можно раньше, а при использовании организационного и административных ресурсов эти сроки значительно сокращаются.

Литература / References

- Wong A.W., Ryerson C.J., Guler S.A. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 32. DOI: 10.1186/s12931-020-1296-3.
- Kataoka K., Oda K., Takizawa H. et al. Cohort study to evaluate prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis patients introduced to oxygen therapy. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 13664. DOI: 10.1038/s41598-023-40508-8.
- Zamora-Legoff J.A., Krause M.L., Crowson C.S. et al. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (3): 542–549. DOI: 10.1002/art.39971.
- Guler S.A., Winstone T.A., Murphy D. et al. Does systemic sclerosis-associated interstitial lung disease burn out? Specific phenotypes of disease progression. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (12): 1427–1433. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201806-362OC.
- Reiseter S., Gunnarsson R., Mogens Aaløkken T. et al. Progression and mortality of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a long-term observational nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57 (2): 255–262. DOI: 10.1093/rheumatology/kex077.
- Cottin V., Wollin L., Fischer A. et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (151): 180100. DOI: 10.1183/16000617.0100-2018.
- Goh N.S., Hoyles R.K., Denton C.P. et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (8): 1670–1678. DOI: 10.1002/art.40130.
- Solomon J.J., Chung J.H., Cosgrove G.P. et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 588–596. DOI: 10.1183/13993003.00357-2015.
- Maher T.M., Corte T.J., Fischer A. et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (2): 147–157. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8.
- Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (3): 265–275. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI.
- Karayama M., Aoshima Y., Suzuki T. et al. A predictive model for acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias. *Eur. Respir. J.* 2023; 61 (5): 2201634. DOI: 10.1183/13993003.01634-2022.

12. Khor Y.H., Ng Y., Barnes H. et al. Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis without anti-fibrotic therapy: a systematic review. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29 (157): 190158. DOI: 10.1183/16000617.0158-2019.
13. Mooney J., Reddy S.R., Chang E. et al. Antifibrotic therapies reduce mortality and hospitalization among medicare beneficiaries with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2021; 27 (12): 1724–1733. DOI: 10.18553/jmcp.2021.27.12.1724.
14. Zinellu A., Fois A.G., Pirina P. et al. A systematic review and meta-analysis of clinical, respiratory, and biochemical risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch. Med. Res.* 2023; 54 (4): 319–331. DOI: 10.1016/j.arcmed.2023.04.002.
15. Macnee W., Walden I.M. Lung research funding in the UK: the British Lung Foundation perspective. *Thorax.* 1998; 53 (4): 239–240. DOI: 10.1136/thx.53.4.239
16. Jeganathan N., Smith R.A., Sathananthan M. Mortality trends of idiopathic pulmonary fibrosis in the United States from 2004 through 2017. *Chest.* 2021; 159 (1): 228–238. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.016.
17. Petnak T., Lertjitbanjong P., Thongprayoon C., Moua T. Impact of antifibrotic therapy on mortality and acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2021; 160 (5): 1751–1763. DOI: 10.1016/j.chest.2021.06.049.
18. de Andrade J.A., Neely M.L., Hellkamp A.S. et al. Effect of anti-fibrotic therapy on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin. Ther.* 2023; 45 (4): 306–315. DOI: 10.1016/j.clinthera.2023.03.003.
19. Platenburg M.G.J.P., van Moorsel C.H.M., Wiertz I.A. et al. Improved survival of IPF patients treated with antifibrotic drugs compared with untreated patients. *Lung.* 2023; 201 (4): 335–343. DOI: 10.1007/s00408-023-00628-4.
20. Vancheri C. Common pathways in idiopathic pulmonary fibrosis and cancer. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (129): 265–272. DOI: 10.1183/09059180.00003613.
21. Torrisi S.E., Pavone M., Vancheri A., Vancheri C. When to start and when to stop antifibrotic therapies. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): 170053. DOI: 10.1183/16000617.0053-2017.
22. 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. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495. / Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (3): 473–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495 (in Russian).

Поступила: 09.01.24

Принята к печати: 26.01.24

Received: January 09, 2024

Accepted for publication: January 26, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования, директор Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (SPIN: 3582-5784; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Director of the Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (SPIN: 3582-5784; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Антонов Владимир Николаевич — д. м. н., профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, главный научный сотрудник Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru (SPIN: 5660-2160; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>)

Vladimir N. Antonov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Chief Researcher, Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru (SPIN: 5660-2160; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>)

Блинова Елена Владимировна — к. м. н., доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, ведущий научный сотрудник Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: blinel@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2507-5941>)

Elena V. Blinova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education; Leading Researcher, Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: blinel@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2507-5941>)

Бельснер Мария Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, научный сотрудник Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: mariika_04@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2295-6099>)

Mariya S. Belsner, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Researcher, Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: mariika_04@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2295-6099>)

Участие авторов

Игнатова Г.Л. — разработка дизайна, подготовка и редактирование статьи
Антонов В.Н. — разработка дизайна, подбор и анализ литературы, написание статьи

Блинова Е.В. — анализ литературы

Бельснер М.С. — анализ литературы

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов (*The International Committee of Medical Journal Editors*), внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors Contribution

Ignatova G.L. — design development, article preparation

Antonov V.N. — design development, literature analysis, article writing

Blinova E.V. — literature analysis

Belsner M.S. — literature analysis

All authors confirm that their authorship complies with The International Committee of Medical Journal Editors criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).