

Диагностические и организационные аспекты интерстициальных заболеваний легких в специализированном центре

И.В.Лещенко¹⁻³ ✉, Т.В.Глушкова², Н.М.Трифанова³, Н.А.Эсаулова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

² Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 5

³ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

Резюме

Проблема своевременной диагностики интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) сохраняет свою актуальность до настоящего времени. **Целью** работы явилась демонстрация организационных мероприятий и лечебно-диагностических аспектов ИЗЛ в специализированном центре. **Результаты.** В течение 2023 г. консилиумом специалистов на догоспитальном этапе осмотрены 438 (18,4 %) больных ИЗЛ из 2 373 направленных на консультацию в специализированный центр. Пациенты с ИЗЛ ($n = 181$) госпитализированы для проведения инвазивных методов диагностики и решения вопроса о назначении антифибротической терапии (АФТ). Приведены характеристика пациентов с различными клиническими формами ИЗЛ, включенных в регистр ($n = 134$), а также данные о распределении антифибротических препаратов, применяемых для лечения. Проанализированы клинико-функциональные и компьютерно-томографические паттерны у пациентов, получающих АФТ. **Заключение.** Организационный, лечебно-диагностический алгоритм и маршрутизация пациентов с ИЗЛ на базе профильного федерального учреждения позволяют эффективно решать проблемы диагностики ИЗЛ и успешно осуществлять наблюдение и лечение больных, получающих АФТ.

Ключевые слова: специализированный центр, интерстициальные заболевания легких, диагностика, лечение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Благодарности. Авторы выражают благодарность администрации и сотрудникам Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации за содействие, помощь и поддержку в проведении данного научного исследования, а также пациентам, которые пострадали во время пандемии, но были готовы помочь в исследовании.

© Лещенко И.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Лещенко И.В., Глушкова Т.В., Трифанова Н.М., Эсаулова Н.А. Диагностические и организационные аспекты интерстициальных заболеваний легких в специализированном центре. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 920–929. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-920-929

Aspects of diagnosis and providing care for interstitial lung diseases in a specialized center

Igor V. Leshchenko¹⁻³ ✉, Tatiana V. Glushkova², Natalya M. Trifanova³, Natalia A. Esaulova²

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

² Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

³ Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

Abstract

The problem of timely diagnosis of interstitial lung diseases (ILD) remains relevant today. **The aim.** To describe the aspects of diagnosis, treatment, and providing care for ILD in a specialized center. **Results.** During 2023, a panel of specialists examined 438 patients with ILD out of 2 373 (18.4%) at the prehospital stage who were referred for consultation to a specialized center. In the end, 181 patients with ILD were hospitalized for invasive diagnostic procedures and the decision upon prescribing antifibrotic therapy. The characteristics of patients with various clinical forms of ILD included in the register ($n = 134$) and the distribution of antifibrotic drugs are presented. The clinical and functional and computed tomography

(CT) patterns in the patients receiving antifibrotic therapy (AFT) were analyzed. **Conclusion.** The organizational, diagnostic and therapeutic algorithm and routing of patients with ILD on the basis of a specialized federal institution allows solving the problems of ILD diagnosis with high professionalism and successfully monitoring the patients on AFT.

Key words: specialized center, interstitial lung diseases, diagnosis, treatment.

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

Funding. There was no sponsor funding for the study.

Ethical review. The study was approved at the meeting of the local Ethics Committee of the National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases of the Healthcare Ministry of Russia. Each patient gave written informed consent to participate in the study.

Acknowledgments. The authors are grateful to the Administration and the staff of the Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — a Branch of the National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases of the Healthcare Ministry of Russia, for assistance and support in conducting this study. Finally, we are very grateful to patients who suffered from the pandemic and yet were willing to help with our study.

© Leshchenko I.V. et al., 2024

For citation: Leshchenko I.V., Glushkova T.V., Trifanova N.M., Esaulova N.A. Aspects of diagnosis and providing care for interstitial lung diseases in a specialized center. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 920–929 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-920-929

Согласно данным электронного ресурса *PubMed*, первое упоминание термина «хроническая интерстициальная пневмония» представлено в ветеринарном журнале (1938), а с 1945 г. все чаще используются термины «острый интерстициальный пневмонит», «атипичная пневмония» и др. Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) относятся к большой гетерогенной группе паренхиматозных заболеваний легких [1]. Некоторые из них связаны с другими патологиями, такими как заболевания соединительной ткани (ЗСТ), или с воздействием окружающей среды (гиперчувствительный пневмонит и т. п.), причина которых неизвестна или не установлена. Идиопатический фиброз легких (ИЛФ) — наиболее распространенный тип идиопатического ИЗЛ. По определению, наиболее тяжелая из хронических форм ИЗЛ представляет собой прототип прогрессирующего фиброзирующего ИЗЛ, характеризуется снижением функции легких и ранней смертностью [2]. Помимо ИЛФ, при ряде фиброзирующих ИЗЛ может развиваться прогрессирующий фенотип, характеризуемый гистологически процессом, общим для различных состояний и приводящим к ухудшению качества жизни, снижению функции легких и, в конечном итоге, ранней смерти. Эти состояния имеют сходство в отношении патогенеза и клинических проявлений, поэтому их все чаще описывают под общим термином «прогрессирующие фиброзирующие ИЗЛ» (ПФ-ИЗЛ) или «фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом» [3, 4].

Важно отметить, что выделение в отдельную группу ПФ-ИЗЛ создает новую возможность для клинических исследований и лечения больных этой группы. В настоящее время для лечения ИЛФ не одобрено ни одного лекарственного средства, кроме нинтеданиба и пирфенидона [5]. К сожалению, многие пациенты с ПФ-ИЗЛ не получают научно обоснованную антифибротическую терапию (АФТ), им назначают глюкокортикостероиды и / или иммуносупрессанты, или другие медикаментозные препараты. Помимо ИЛФ, прогрессирующим фенотипом характеризуются и другие типы хронических фиброзирующих ИЗЛ, включающие в себя идиопатическую неспецифическую интерстициальную пневмонию, неклассифицируемые ИЗЛ, аутоиммунные ИЗЛ, особенно ИЗЛ, связанные с ревматоидным артритом

(РА), а также хронический гиперчувствительный пневмонит (ХГЧП) фиброзирующий (ХГЧП-ф), генетический фиброз легких [6].

Из-за сходства между ИЛФ и ПФ-ИЗЛ высказано предположение о потенциальной эффективности и переносимости пирфенидона, и нинтеданиба при данных патологиях. В Консенсусном заявлении экспертной группы по прогрессирующему фиброзу подчеркивается необходимость стандартизации определения ПФ-ИЗЛ, при этом точный первоначальный диагноз имеет первостепенное значение для обеспечения надлежащего начального лечения [7]. В равной степени важны индивидуальные решения по мониторингу и ведению, учитывая различные проявления ПР-ИЗЛ и разные темпы прогрессирования. Экспертами подчеркивается ценность диагностических тестов для стратификации риска прогрессирования и, отдельно, важность стратегии мониторинга, адаптированной для управления риском прогрессирования. Термином «прогрессирующий фиброз легких» точно описывается заболевание, с которым часто сталкиваются клиницисты на практике. Важность использования АФТ на ранних стадиях прогрессирующего фиброза легких все чаще подтверждается позитивными клиническо-функциональными данными, рентгенологической картиной и отдаленными результатами.

С учетом необходимости раннего выявления пациентов с ИЗЛ, нуждающихся в АФТ, разработаны организационный алгоритм, объем необходимого обследования, а также процедуры назначения АФТ и маршрутизация больных с ИЗЛ. С 2017 г. в консультативно-диагностическом отделении (КДО) и отделении дифференциальной диагностики туберкулеза (ОДДТ) Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (УНИИ ФП — филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России) функционирует консилиум специалистов по диагностике и лечению пациентов с ИЗЛ. В состав консилиума входят пульмонолог, рентгенолог и, по показаниям, ревматолог и морфо-

лог. Результаты АФТ оцениваются при динамическом наблюдении за пациентами, госпитализированными в стационар Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”» (ООО «МО “Новая больница”»). Организационный алгоритм и маршрутизация пациентов с ИЗЛ представлены на рис. 1.

Традиционно в УНИИФ – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России направляются пациенты с прогрессирующей одышкой и рентген-позитивными изменениями в легочной ткани, при которых требуется дифференциальная диагностика и лечение. В 2023 г. консилиумом специалистов по профилю «пульмонология» проконсультированы 2 373 пациента, из них с ИЗЛ – 438 (18,4 %), в т. ч. по телемедицинской системе – 52 (11,9 %). Распределение боль-

ных с ИЗЛ, направленных в КДО УНИИФ – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, в зависимости от территории, отражено на рис. 2.

В КДО консультации больных, в частности с ИЗЛ, включают в себя клиническую часть и междисциплинарное обсуждение. При клиническом обследовании проводятся сбор жалоб больного и анамнеза, общий осмотр, 6-минутный шаговый тест, анкетирование с использованием необходимых опросников; оценка рентгенологического архива и показателей респираторных функциональных исследований (спирометрия, бодиплетизмография, диффузионная способность легких по монооксиду углерода – DL_{CO}). Междисциплинарное обсуждение проводится совместно с пульмонологом, рентгенологом, заведующим КДО, при необходимости – с ревматологом, торакальным

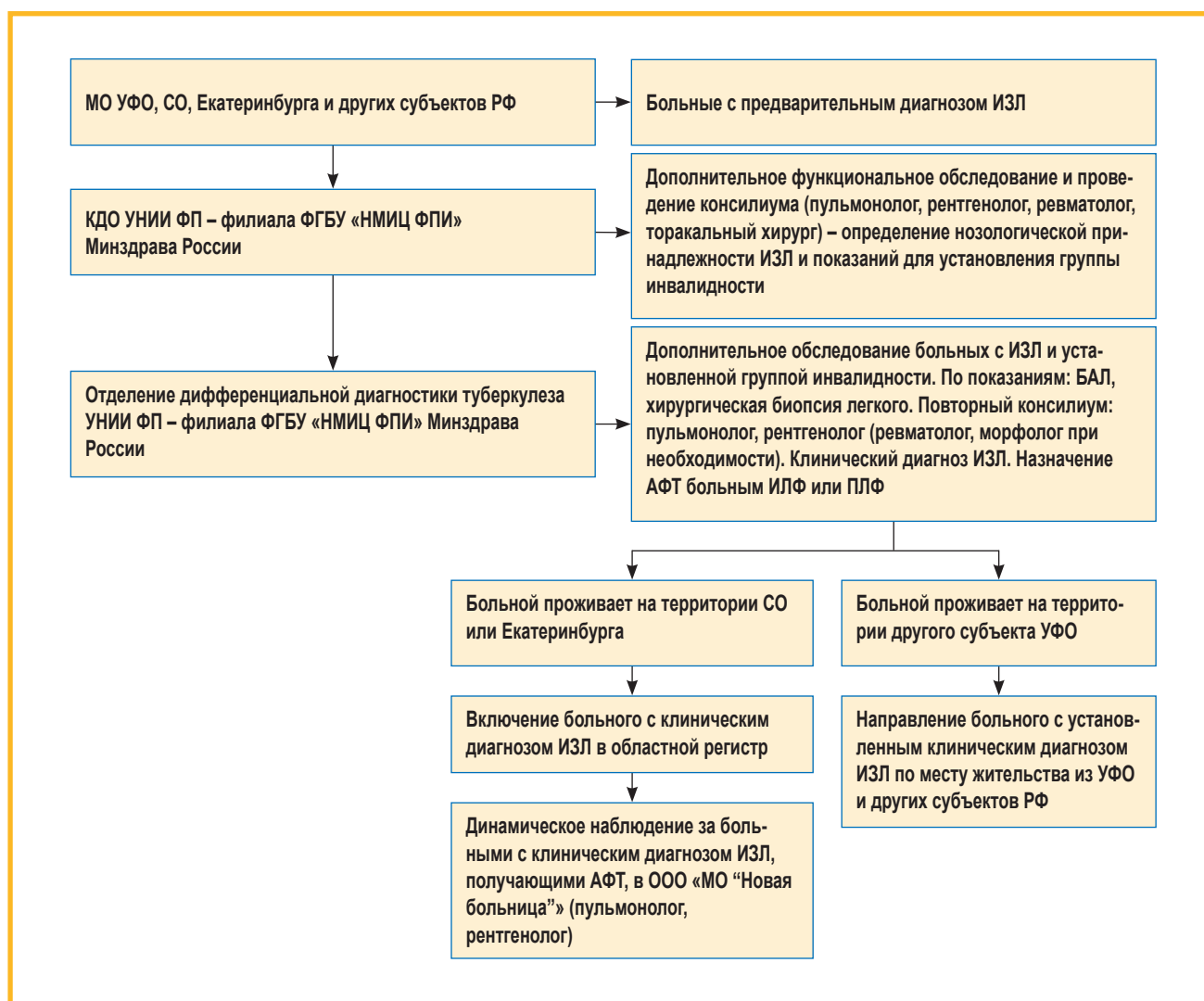


Рис 1. Организационный алгоритм диагностики и маршрутизация пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

Примечание: МО – медицинские организации; УФО – Уральский Федеральный округ, СО – Свердловская область; РФ – Российская Федерация; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; КДО – консультативно-диагностическое отделение; УНИИ ФП – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России – Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; ИЛФ – идиопатический фиброз легких; ПЛФ – прогрессирующий легочный фиброз; ООО «МО “Новая больница”» – Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»; ФГБУ «НМИЦ ФПИ» – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр» фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; АФТ – антифибротическая терапия.

Figure 1. The organizational algorithm for diagnostics and routing of patients with interstitial lung diseases

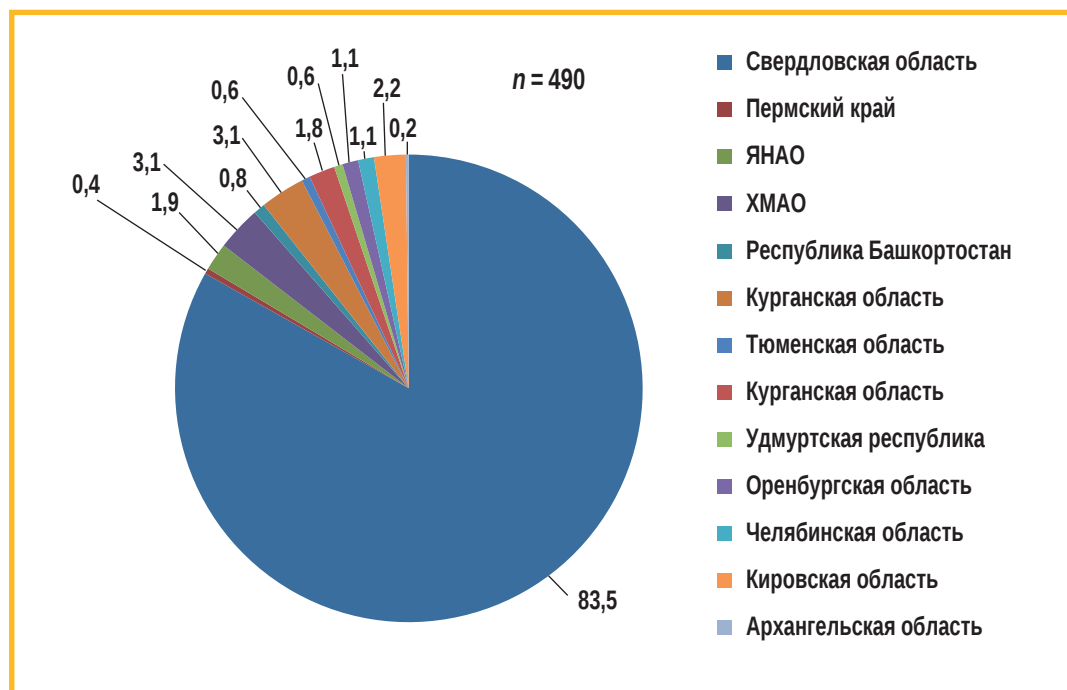


Рис. 2. Территориальное распределение больных с интерстициальными заболеваниями легких, направленных на консультацию (очно и при помощи телемедицинской системы), госпитализированных в Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в зависимости от территории, в 2023 г. ($n = 490$); %

Примечание: ЯНАО – Ямало-Ненецкий автономный округ; ХМАО – Ханты-Мансийский автономный округ

Figure 2. Territorial distribution of the patients with interstitial lung diseases who were referred for consultation (in person and via telemedicine system) and/or hospitalized at the Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – a Branch of the National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, of the Healthcare Ministry of Russia, in 2023 ($n = 490$); %

хирургом и морфологом, после чего оформляется заключение с рекомендациями и дальнейшей тактикой ведения больного (см. рис. 1).

По результатам междисциплинарного обсуждения определяется дальнейшая тактика ведения больных с ИЗЛ – направление в ОДДТ пациентов с инвалидностью, либо определение показаний для установления инвалидности по месту жительства. В 2023 г. в ОДДТ были направлены пациенты с установленным клиническим диагнозом ИЗЛ ($n = 181$). Среди всех форм ИЗЛ преобладал саркоидоз (34 %), ИЛФ и ХГЧП (по 17 % соответственно); у большинства больных ХГЧП выявлен ХГЧП-ф.

Распределение больных ИЗЛ, госпитализированных в ОДДТ УНИИФ – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в 2023 г., в зависимости от клинического диагноза показано на рис. 3.

Благодаря современным диагностическим методам обследования больных ИЗЛ существенно снизилась частота проведения хирургической верификации патологических изменений в легких за счет применения с диагностической целью малоинвазивной хирургии. Так, трансбронхиальная биопсия легкого (преимущественно при диагностировании саркоидоза) проведена в 72 % случаев, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) – в 15 % (преимущественно у пациентов с подозрением на гиперчувствительный пневмонит). Больных саркоидозом IV стадии не выявлено.

По результатам клеточного анализа жидкости БАЛ показана высокая (95,2 %) информативность метода, что свидетельствует о перспективном применении данного метода в клинической практике [8]. При планировании процедуры БАЛ участок для взятия материала при фибробронхоскопии выбирается при совместном обсуждении специалистов – пульмонолога, рентгенолога и эндоскописта.

Навигация определяется с учетом данных компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) индивидуально для каждого пациента, что повышает информативность исследования. В исключительных случаях (2,3 %) с диагностической целью проводится открытая биопсия легкого.

С 2015 г. дальнейшее наблюдение больных с установленным клиническим диагнозом, оценка в динамике клинико-функциональных и рентгенологических данных осуществляется специалистами Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”». Характеристика пациентов, включенных в регистр наблюдения по состоянию на апрель 2024 года, отражена в табл. 1.

Большую часть получающих АФТ составили пациенты с ИЛФ и ХГЧП-ф ($n = 42$). Больные, получающие АФТ ($n = 8$), наблюдаются совместно с ревматологом. ПФ-ИЗЛ на фоне системного склероза развивался у 6 из них, у 1 пациента – на фоне РА, у 1 па-



Рис. 3. Распределение пациентов с интерстициальным заболеванием легких ($n = 181$), госпитализированных в отделение дифференциальной диагностики туберкулеза Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2023 г., в зависимости от клинического диагноза
Примечание: ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких.

Figure 3. Distribution of the patients with interstitial lung disease ($n = 181$) hospitalized in the Department of Differential Diagnosis of Tuberculosis of the Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology – a Branch of the National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases of the Healthcare Ministry of Russia in 2023, by the clinical diagnosis

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в регистр ($n = 134$)

Table 1
Characteristics of the patients included in the registry ($n = 134$)

Нозология	Пациенты, получающие АФТ, $n = 50^*$	
	n	%
ИЛФ	22	44,0
ХГЧП-ф	20	40,0
ИЗЛ при СЗСТ	8	16,0
Умершие, $n = 23^{**}$		
ИЛФ	16	69,6
ХГЧП-ф	4	17,4
ИЗЛ при СЗСТ	2	8,7
ИИП неклассифицируемая	1	4,3
Пациенты, не получающие АФТ, $n = 61^*$		
ХГЧП	16	26,2
ИЗЛ при СЗСТ	22	36,1
ИЗЛ при постковидном синдроме	10	16,4
ИИП неклассифицируемая	13	21,3

Примечание: АФТ – антифибротическая терапия; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ХГЧП-ф – хронический гиперчувствительный пневмонит фибротический; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани; ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония; ХГЧП – хронический гиперчувствительный пневмонит; * – пациенты, находящиеся под наблюдением в настоящее время; ** – пациенты, умершие в течение 5-летнего наблюдения.

Note: *, the patients currently under observation; **, the patients who died during the 5-year follow-up.

циентки диагностировано ПФ-ИЗЛ с аутоиммунными проявлениями.

В подгруппу больных ИЗЛ, не получающих АФТ, включены пациенты с КТ-изменениями без признаков легочного фиброза при стабильных удовлетворительных показателях форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $> 70\%$ и / или $DL_{CO} > 60\%$. В отдельную категорию выделены больные ($n = 10$), перенесшие новую коронавирусную инфекцию, с сохраняющимися в постковидном периоде фиброзоподобными интерстициальными изменениями в легких, определяемыми по данным КТВР ОГК в течение > 6 мес., без значимого снижения функциональных показателей и / или прогрессирования рентгенологической картины. Терапию нинтеданибом в течение 3 мес. получали 3 пациента.

Назначение антифибротических препаратов распределено следующим образом (см. табл. 2).

Нинтеданиб получали 33 пациента, пирфенидон — 17. Продолжительность лечения нинтеданибом составила $18,1 \pm 11,1$ мес., пирфенидоном — $10,1 \pm 6,6$ мес. Для большинства пациентов с ИЛФ в качестве АФТ рекомендован пирфенидон (без достоверной разницы), для больных ИЗЛ при системном заболевании соединительной ткани (СЗСТ) и ХГЧП-ф достоверным препаратом выбора является нинтеданиб. В связи с развитием нежелательных явлений (НЯ) на фоне лечения нинтеданибом (выраженные непрекращающиеся диспепсические расстройства) у больных ИЗЛ при СЗСТ ($n = 1$) и ХГЧП-ф ($n = 1$) нинтеданиб был отменен и назначен пирфенидон, при этом заслуживает внимания КТ-паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) у данных пациентов.

КТ-паттерн у пациентов, получающих АФТ, а также КТ-диагностические критерии при ХГЧП-ф в соответствии с классификацией *G. Raghu et al.* [9] представлены в табл. 3.

Динамика функциональных показателей у пациентов, получающих АФТ, показана в табл. 4.

Приведенные в табл. 4 результаты АФТ свидетельствуют о наилучших функциональных показателях у больных ИЗЛ при СЗСТ и стабильных показателях у больных ИЛФ и ХГЧП-ф при отсутствии статисти-

Таблица 2
Распределение антифибротических препаратов ($n = 50$)

Table 2
Distribution of antifibrotic drugs ($n = 50$)

Нозология ИЗЛ	Препараты				
	пирфенидон, <i>n</i> = 17		нинтеданиб, <i>n</i> = 33		<i>p</i> *
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
ИЛФ, <i>n</i> = 22	15	68,2	7	31,8	0,103
ИЗЛ при СЗСТ, <i>n</i> = 8	1	12,5	7	87,5	0,027
ХГЧП-ф, <i>n</i> = 20	1	5,0	19	95,0	0,0008

Примечание: ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани; ХГЧП-ф – хронический гиперчувствительный пневмонит фибротический; * – статистические различия.

Note: *, statistical differences.

Таблица 3
Компьютерно-томографические паттерны у пациентов, получающих антифибротическую терапию; n (%)

Table 3
Computed tomography patterns in the patients receiving antifibrotic therapy; n (%)

Нозология	Число пациентов, n (%)
ИЛФ, $n = 22$	
ОИП	14 (63,6)
Вероятная ОИП	4 (18,2)
ОИП + эмфизема	4 (18,2)
ИЗЛ при СЗСТ, $n = 8$	
Вероятная ОИП	5 (62,5)
ОИП	2 (25,0)
НСИП-ф	1 (12,5)
ХГЧП-ф, $n = 20$	
Компьютерно-томографические диагностические категории	
Типичный ГП	13 (65,0)
Возможный ГП	7 (35,0)

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани; НСИП-ф – неспецифическая интерстициальная пневмония, фиброзный вариант; ХГЧП-ф – хронический гиперчувствительный пневмонит фибротический; ГП – гиперчувствительный пневмонит.

Таблица 4
Динамика функциональных показателей у пациентов, получающих антифибротическую терапию ($M \pm SD$)

Table 4
Changes in the functional parameters in the patients receiving antifibrotic therapy ($M \pm SD$)

Нозология	ФЖЕЛ, %		Динамика ФЖЕЛ, %	DL _{CO} , %		Динамика DL _{CO} , %
	начало терапии	через 14 $\pm$ 8,3 мес.*		начало терапии	через 14 $\pm$ 8,3 мес.*	
ИЛФ, $n = 22$	68,2 $\pm$ 13,5	68,6 $\pm$ 19,1	(+) 0,6	34,2 $\pm$ 11,9	35,0 $\pm$ 10,5	(+) 2,3
p	2,88	4,07	0,94	2,54	2,24	0,81
ИЗЛ на фоне СЗСТ, $n = 8$	55,1 $\pm$ 19,4	72,6 $\pm$ 23,2	(+) 31,8	26,0 $\pm$ 17,4	33,3 $\pm$ 10,7	(+) 32
p	6,88	8,22	0,12	6,15	3,78	0,33
ХГЧП-ф, $n = 20$	54,3 $\pm$ 13,5	52,5 $\pm$ 12,7	(-) 3,3	29,8 $\pm$ 10,1	29,0 $\pm$ 9,8	(-) 2,7
p	3,02	2,84	0,50	2,26	2,19	0,80

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани; ХГЧП-ф – хронический гиперчувствительный пневмонит фибротический; * – средние сроки антифиброзной терапии.

Note: *, the average duration of antifibrotic therapy.

чески значимых различий между началом лечения и через $14 \pm 8,3$ мес.

Обсуждение

Все большему числу пациентов с ИЗЛ диагноз устанавливается на ранней стадии, что особенно актуально при прогрессирующем легочном фиброзе, т. к. позволяет замедлить снижение легочной функции при более сохраненных исходных показателях.

У больных с установленным диагнозом и показаниями к АФТ время оформления инвалидности и получения антифибротических препаратов составляет $1-6$ ($4,8 \pm 1,7$) мес.

M. Wijsenbeek et al. проведен онлайн-опрос 243 пульмонологов, 203 ревматологов и 40 терапевтов, которые лечили больных ИЗЛ, не связанными с ИЛФ [10]. Подсчитано, что у 18–32 % пациентов с ИЗЛ, не связанными с ИЛФ, развивается прогрессирующий фиброз, а время от появления симптомов до летального исхода у этих пациентов составляет 61–80 мес. [10–12]. Медикаментозное лечение получали 50–75 % пациентов с ПФ-ИЗЛ. От 25 до 50 % пациентов с ПФ-ИЗЛ не получали АФТ [10]. По данным специализированного центра показано, что у 72 % лиц, включенных в регистр и получающих препараты, срок установления диагноза не превышал 3 мес. [13].

Кроме сроков установления диагноза, важна клиническая эффективность и безопасность терапии у пациентов данной категории. Так, клиническая эффективность пирфенидона при ИЛФ изучалась

в рамках многочисленных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований III фазы – 2 международных исследования (с участием центров из Европы, Австралии и Северной Америки) CAPACITY-1/PIPF-004 и CAPACITY-2/PIPF-006, ASCEND (США) и 2 многоцентровых исследования, проведенных в Японии [14–16]. Согласно полученным данным, при длительной (до 72 нед.) терапии пирфенидоном у больных ИЛФ продемонстрирована значительная клиническая и функциональная эффективность – замедление скорости снижения ФЖЕЛ, отсутствие сокращения пройденной дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста в динамике, а также увеличение сроков до появления признаков прогрессирования легочного фиброза в сравнении с плацебо.

Функциональные показатели респираторной системы, представленные в табл. 4, у пациентов, включенных в регистр и получающих антифибротические препараты, подтверждают данную тенденцию, что еще раз демонстрирует возможность АФТ существенно замедлять прогрессирование легочного фиброза.

Эффективность пирфенидона в отечественных и зарубежных исследованиях доказана не только у пациентов с ИЛФ [14–19]. Так, по результатам субгруппового анализа установлена эффективность пирфенидона у больных ИЗЛ, связанными с РА (РА-ИЗЛ), рентгенологически характеризуемыми паттерном ОИП (рис. 4) [20]. В исследование включены больные РА-ИЗЛ ($n = 123$) в возрасте 18–85 лет, рандомизированные в группу пирфенидона (63 (51%)) и плацебо (60 (49 %)). Показано, что при назначении пирфенидона статистически значимо замедлилась скорость

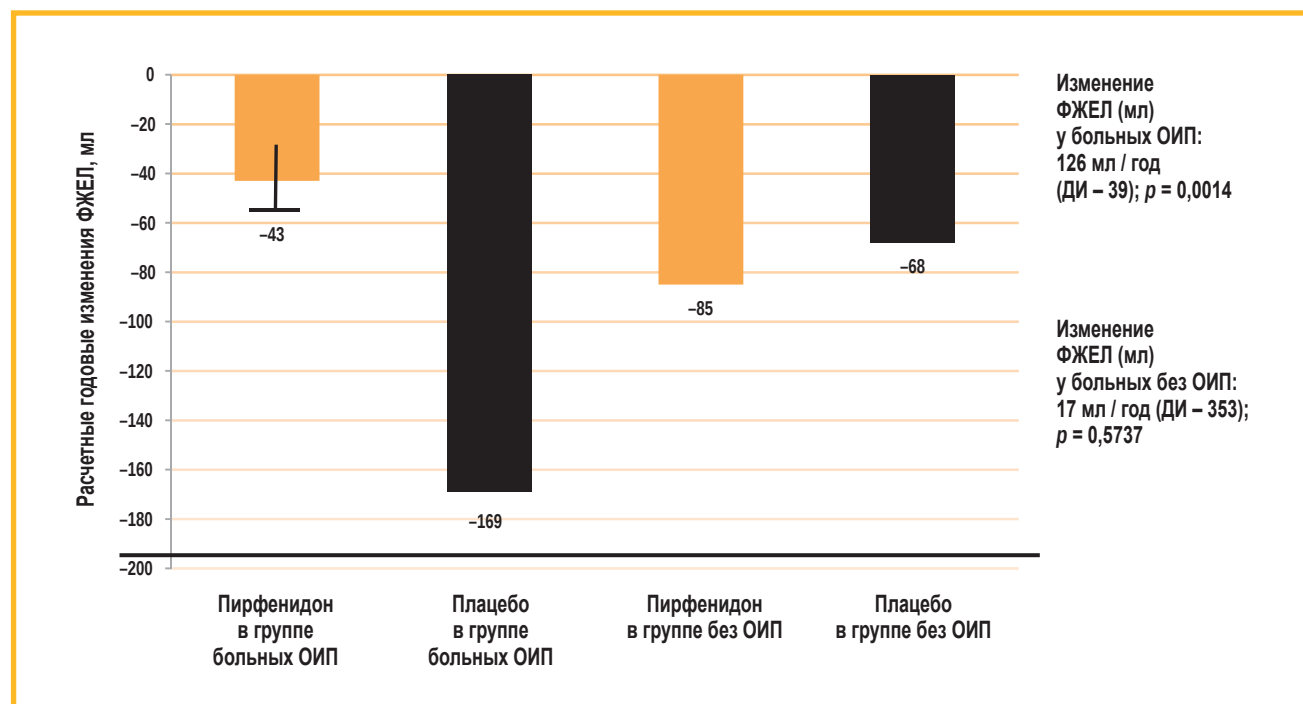


Рис. 4. Субгрупповой анализ в зависимости от паттерна обычной интерстициальной пневмонии у больных ревматоидным артритом / интерстициальными заболеваниями легких ($n = 123$)

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ДИ – доверительный интервал.

Figure 4. Subgroup analysis according to the pattern of conventional interstitial pneumonia in the patients with rheumatoid arthritis/interstitial lung diseases ($n = 123$)

падения ФЖЕЛ у пациентов с РА-ИЗЛ и паттерном ОИП по сравнению с плацебо.

По данным литературы и обобщенного анализа НЯ международных рандомизированных контролируемых исследований CAPACITY, ASCEND и RECAP установлено, что длительное лечение пирфенидоном (9,9 года) сопровождалось незначительными реакциями, которые исчезали при уменьшении суточной дозы препарата, не имели неблагоприятных отдаленных последствий и не сопровождалась снижением ФЖЕЛ [21].

Полученные данные свидетельствуют о том, что среди пациентов, получающих пирфенидон, НЯ не зарегистрировано, в то время как у 45,5 % пациентов, получавших нинтеданиб, отмечены диспепсические расстройства в первые 3 мес. лечения. НЯ носили временный характер и не наблюдались при уменьшении дозы препарата. У 2 пациентов с установленными диагнозами ИЛФ и ХГЧП-ф в связи с длительно сохраняющимися НЯ, несмотря на снижение дозы нинтеданиба, произведена замена на пирфенидон (пирфаспек).

Таким образом, высокая эффективность и безопасность пирфенидона по влиянию на течение легочного фиброза подтверждена не только по результатам многочисленных международных исследований, описанных в литературе, но и полученными в настоящей работе данными.

Заключение

В течение последнего десятилетия значительно изменились представления о классификации, патогенезе и лечении ИЗЛ. Вопросы организации медицинской помощи, формирования преемственности в ведении пациентов с различными формами ИЗЛ, сокращения времени от установления диагноза до назначения АФТ требуют дальнейшего совершенствования и внедрения в реальную клиническую практику. Представленные в статье собственные данные, организационный алгоритм диагностики, лечения и диспансерного наблюдения за пациентами с ИЗЛ позволяют обеспечить раннюю диагностику, преемственность в маршрутизации пациентов и лекарственном обеспечении в сложных случаях. Характерной чертой ПФ-ИЗЛ является снижение легочной функции и ранняя летальность. Именно поэтому актуальным является своевременное направление пациентов в специализированный центр для диагностики ПФ-ИЗЛ и определения показаний к АФТ.

Литература

- Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. 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 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
- Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. 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 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- Flaherty K.R., Brown K.K., Wells A.U. et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir. Res.* 2017; 4 (1): e000212. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000212.
- Wells A.U., Brown K.K., Flaherty K.R. et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (5): 1800692. DOI: 10.1183/13993003.00692-2018.
- 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): e18–47. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
- Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L. et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (150): 180076. DOI: 10.1183/16000617.0076-2018.
- Rajan S.K., Cottin V., Dhar R. et al. Progressive pulmonary fibrosis: an Expert Group Consensus Statement. *Eur. Respir. J.* 2023; 30 (3): 2103187. DOI: 10.1183/13993003.03187-2021.
- Meyer K.C., Raghu G., Baughman R.P. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (9): 1004–1014. DOI: 10.1164/rccm.201202-0320st.
- Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson Ch. J. et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (3): e36–69. DOI: 10.1164/rccm.202005-2032st.
- Wijsenbeek M., Kreuter M., Olson A. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019; 35 (11): 2015–2024. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040.
- Faverio P., Piluso M., De Giacomi F. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and characterization in two Italian Referral Centers. *Respiration.* 2020; 99 (10): 838–845. DOI: 10.1159/000509556.
- Nasser M., Larrieu S., Si-Mohamed S. et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). *Eur. Respir. J.* 2021; 11; 57 (2): 2002718. DOI: 10.1183/13993003.02718-2020.
- 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.
- Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet Respir. Med.* 2011; 377 (9779): 1760–1769. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
- Taniguchi H., Ebina M., Kondoh Y. et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (4): 821–829. DOI: 10.1183/09031936.00005209.
- King T.E. Jr., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2083–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.
- Степанян И.Э., Зайцева А.С., Шергина Е.А. и др. Опыт длительного применения пирфенидона у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом. *Клиническая фармакология и терапия.* 2018; 27 (4): 77–80. Доступно на: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-4/opyt-dlitelnogo-primeneniya-pirfenidona-u-patsientov-s-idiopatcheskim-legochnym-fibrozm/>
- Glassberg M.K., Wijsenbeek M.S., Gilberg F. et al. Effect of pirfenidone on breathlessness in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (3): 1900399. DOI: 10.1183/13993003.00399-2019.
- Marcos Ribes B., Sancho-Chust J.N., Talens A. et al. Effectiveness and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2020; 27 (6): 350–354. DOI: 10.1136/ejpharm-2018-001806.
- Solomon J.J., Danoff S.K., Woodhead F.A. et al. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis.

tis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Respir. Med.* 2023; 11 (1): 87–96. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00260-0.

21. Lancaster L.H., de Andrade J.A., Zibrak J.D. et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (146): 170057. DOI: 10.1183/16000617.0057-2017.

Поступила: 15.05.23
Принята к печати: 29.05.24

References

1. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. 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 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
2. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. 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 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
3. Flaherty K.R., Brown K.K., Wells A.U. et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir. Res.* 2017; 4 (1): e000212. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000212.
4. Wells A.U., Brown K.K., Flaherty K.R. et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (5): 1800692. DOI: 10.1183/13993003.00692-2018.
5. 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): e18–47. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
6. Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L. et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (150): 180076. DOI: 10.1183/16000617.0076-2018.
7. Rajan S.K., Cottin V., Dhar R. et al. Progressive pulmonary fibrosis: an Expert Group Consensus Statement. *Eur. Respir. J.* 2023; 30 (3): 2103187. DOI: 10.1183/13993003.03187-2021.
8. Meyer K.C., Raghu G., Baughman R.P. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (9): 1004–1014. DOI: 10.1164/rccm.201202-0320st.
9. Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson Ch. J. et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (3): e36–69. DOI: 10.1164/rccm.202005-2032st.
10. Wijsenbeek M., Kreuter M., Olson A. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019; 35 (11): 2015–2024. DOI: 10.1080/03007795.2019.1647040.
11. Faverio P., Piluso M., De Giacomi F. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and characterization in two Italian Referral Centers. *Respiration.* 2020; 99 (10): 838–845. DOI: 10.1159/000509556.
12. Nasser M., Larrieu S., Si-Mohamed S. et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). *Eur. Respir. J.* 2021; 11; 57 (2): 2002718. DOI: 10.1183/13993003.02718-2020.
13. 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. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-115-120 (in Russian).
14. Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet Respir. Med.* 2011; 377 (9779): 1760–1769. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
15. Taniguchi H., Ebina M., Kondoh Y. et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (4): 821–829. DOI: 10.1183/09031936.00005209.
16. King T.E. Jr., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2083–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.
17. Stepanyan I.E., Zaytseva A.S., Shergina E.A. [Long-term pirfenidone treatment in the Russian patients with idiopathic pulmonary fibrosis]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2018, 27 (4): 77–80. Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-4/opyt-dlitelnogo-primeneniya-pirfenidona-u-patsientov-s-idiopatcheskim-legochnym-fibro-zom/> (in Russian).
18. Glassberg M.K., Wijsenbeek M.S., Gilberg F. et al. Effect of pirfenidone on breathlessness in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (3): 1900399. DOI: 10.1183/13993003.00399-2019.
19. Marcos Ribes B., Sancho-Chust J.N., Talens A. et al. Effectiveness and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2020; 27 (6): 350–354. DOI: 10.1136/ejhp-pharm-2018-001806.
20. Solomon J.J., Danoff S.K., Woodhead F.A. et al. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Respir. Med.* 2023; 11 (1): 87–96. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00260-0.
21. Lancaster L.H., de Andrade J.A., Zibrak J.D. et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (146): 170057. DOI: 10.1183/16000617.0057-2017.

Received: May 15, 2023

Accepted for publication: May 29, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Лещенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор; профессор кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»; заслуженный врач Российской Федерации; тел.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (SPIN-code: 1851-8986; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director, Limited

Liability Company "Novaya bol'nitsa" Clinical Association, Honored Doctor of the Russian Federation; tel.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (SPIN-code: 1851-8986; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Глушкова Татьяна Валерьевна — к. м. н., врач-пульмонолог консультативно-диагностического отделения Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 333-44-33; e-mail: pulmonology@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5693-5097>; SPIN: 8788-2782)

Tatiana V. Glushkova, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 333-44-33; e-mail: pulmonology@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5693-5097>; SPIN: 8788-2782)

Трифанова Наталья Михайловна — к. м. н., врач-пульмонолог Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая

больница»); тел.: (908) 900-55-92; e-mail: natashat77@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5940-3532>; SPIN: 2268-0452)
Natalya M. Trifanova, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Limited Liability Company "Novaya bol'nitsa" Clinical Association; tel.: (908) 900-55-92; e-mail: natashat77@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5940-3532>; SPIN: 2268-0452)

Эсаулова Наталья Александровна — к. м. н., заведующая отделением дифференциальной диагностики туберкулеза Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицин-

ский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (922) 204-04-97; e-mail: esanat1@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>)

Natalia A. Esaulova, Candidate of Medicine, Head of the Department of Differential Diagnosis of Tuberculosis, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (922) 204-04-97; e-mail: esanat1@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>)

Участие авторов

Лешенко И.В. — научное руководство, написание, обсуждение и редактирование текста рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации (40 %)

Глушкова Т.В. — обзор материала по теме статьи, набор материала, подготовка базы данных, статистическая обработка базы данных, написание текста рукописи (20 %)

Трифанова Н.М. — обзор материала по теме статьи, набор материала, подготовка базы данных, статистическая обработка базы данных, написание текста рукописи. (20 %)

Эсаулова Н.А. — обзор материала по теме статьи, набор материала, подготовка базы данных, статистическая обработка базы данных, написание текста рукописи (20 %)

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Leshchenko I.V. — scientific guidance, writing, discussion and editing of the text of the manuscript, final approval for publication of the manuscript (40%)

Glushkova T.V. — review of material on the topic of the article, collection of the material, preparation of the database, statistical processing of the database, writing the text of the manuscript (20%)

Trifanova N.M. — review of material on the topic of the article, collection of the material, preparation of the database, statistical processing of the database, writing the text of the manuscript (20%)

Esaulova N.A. — review of material on the topic of the article, collection of the material, preparation of the database, statistical processing of the database, writing the text of the manuscript (20%)

All the authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.