Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis

Sergey N. Avdeev 1,2

1 – I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;

2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovy bulevard 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Acute exacerbation of pulmonary fibrosis (AE-IPF) is defined as an acute clinically significant respiratory deterioration characterized by evidence of new, widespread alveolar abnormalities, such as diffuse bilateral ground-glass opacification and/or consolidation, and the absence of other obvious clinical causes like fluid overload, left heart failure, or pulmonary embolism, etc. AE-IPF is subcategorized as “triggered” (where specific causes are identified, for example, infections, surgery procedures, drug toxicity, etc.) or “idiopathic” (where no specific causes are identified). In randomized trials, the annual incidence of AE-IPF is about 8%, in retrospective studies it reaches 19%. Severe forms of IPF are an important risk factor for the development of AE-IPF. In-hospital mortality from AE-IPF is more than 50%, and the average survival of patients with AE-IPF is 1–4 months. Currently, there remain no proven, effective therapies for AE-IPF. In real clinical practice patients with AE-IPF still receive high doses of systemic corticosteroids and antibiotics. Antifibrotic therapy can reduce the risk of exacerbations; it has been shown that therapy with nintedanib leads to a reduction in the number of confirmed/suspected AE-IPF by 68%. It is necessary to further study the potential methods of prevention and therapy of AE-IPF in future clinical trials.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, exacerbation, prognosis, antifibrotic therapy.
Определение

В 2007 г. представлены первые согласованные критерии обострения ИЛФ [11], пересмотренные международной рабочей группой (2016) (см. таблицу) [13]. В новом документе обострение ИЛФ определяется как острое, клинически значимое респираторное ухудшение, обычно развивающееся в сроки < 1 мес., характеризующееся новыми признаками при проведении компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), такими как диффузные, двусторонние изменения по типу матового стекла и / или консолидаты, а также отсутствием других явных клинических причин ухудшений, таких как перегрузка объемом, сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) и др. [13].

Это более широкое определение и основано на критериях, которые доступны для реальной клинической практики. В противоположность предыдущему определению, предложено подразделять обострения ИЛФ на «вызванные», т. е. имеющие причины (например, инфекции, хирургические операции или другие процедуры, лекарственная токсичность) [10, 11], и идиопатические обострения, т. е. случаи, когда причину установить не удается [13].

Клиницисты, ведущие пациентов с обострением ИЛФ, должны тщательно изучить возможные экстраренхиматозные (внелегочные) причины ухудшения заболевания (такие как ТЭЛА, пневмоторакс, плевральный выпот) и попытаться выявить рентгенологические (новые билатеральные инфильтраты по типу матового стекла / консолидации) или гистологические (свидетельства острого повреждения легких на фоне картины обычной интерстициальной пневмонии) признаки, при помощи которых диагноз «обострение ИЛФ» подтверждается (рис. 1). Основным методом в диагностической программе обострений ИЛФ является КТВР грудной клетки, которая должна быть проведена у всех пациентов (при условии обеспечения всех требований к безопасности процедуры).

Пересмотренное определение обострения ИЛФ является более практическим и позволяет рассматривать его как более широкую гамму острых проблем при ИЛФ. В том случае, когда речь идет об остром событии с неясной причиной и все перечисленные критерии обострения отсутствуют, используется термин «возможное обострение ИЛФ» [13]. Например, такая ситуация возможна, если изменения по типу матового стекла присутствуют только с одной стороны, либо КТВР вообще отсутствует [11].

Клиническая картина и диагностические исследования

Клинически обострение ИЛФ представляет собой быстрое ухудшение респираторных симптомов, в частности нарастание одышки в сроки < 1 мес. [11, 13]. К дополнительным признакам можно отнести кашель, повышение продукции мокроты, лихорадку и гриппоподобные симптомы [10, 12, 14, 15]. Необходимо требует госпитализацию в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для проведени
ния респираторной поддержки [11], т. к. во многих случаях при поступлении отмечается тяжелая гипоксемия. При обострении ИЛФ характерны показатели соотношения парциального напряжения кислорода в артериальной крови (PaO₂) и фракции кислорода на вдохе (FiO₂) < 225 мм рт. ст. или снижение PaO₂ > 10 мм рт. ст. [11].

Достоверный диагноз обострения ИЛФ по-прежнему является сложной клинической проблемой. Для подтверждения обострения ИЛФ необходимо проведение достаточно большого объема диагностических исследований и исключения многих состояний, таких как инфаркт миокарда, ТЭЛА, перегрузка объемом и т. п. (см. рис. 1). Необходимым исследованием при обострении ИЛФ является КТВР. Наиболее важными находками КТВР являются новые двусторонние альвеолярные изменения по типу матового стекла и, возможно, консолидаты (рис. 2) [16–19]. Данные изменения могут располагаться периферически, мультифокально и диффузно, 2 последних паттерна ассоциированы с гистологическими изменениями в виде диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) [20, 21]. В нескольких исследованиях показано, что степень вовлечения легочной паренхимы по данным КТВР связано с клиническими исходами обострения ИЛФ [17–19]. Распределение свежих паренхиматозных затемнений может иметь прогностическое значение: в исследовании M.Akira et al. летальность больных с диффузными паренхиматозными затемнениями составила 100 %, с мультифокальными затемнениями – 50 %, с периферическими затемнениями – 17 % [16].

Даже если у пациента КТВР до обострения не проводилась, наличие в период ухудшения заболевания новых двусторонних альвеолярных изменений по типу матового стекла и / или консолидат на фоне паттерна обычной интерстициальной пневмонии вполне достаточно для подтверждения обострения ИЛФ [13]. Термин «возможное обострение ИЛФ» должно использоваться при наличии только односторонних изменений по типу матового стекла [11].

При обострении ИЛФ чаще всего гистологически присутствуют изменения в виде ДАП [9, 20–22], в то же время альтернативными находками могут быть организующаяся пневмония, альвеолярные геморрагии и неспецифические воспалительные изменения [11, 23, 24]. На ранних этапах острое повреждение легких характеризуется интерстициальным отеком и формированием гиалиновых мембран [13]. Также в биоптатах легочной ткани при обострении ИЛФ могут быть обнаружены гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа и миофиbroblastические фокусы [10].

У пациентов с обострением ИЛФ обычно выявляются увеличение концентрации маркеров системного воспаления, такие как повышение уровня лейкоцитов в периферической крови, С-реактивного белка (СРБ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), скорости оседания эритроцитов [12, 15, 24]. К другим биомаркерам, уровень которых значительно повышается во время обострения ИЛФ, относятся маркеры Krebs von den Lungen-6 (KL-6) и протеин сурфактана D [25]. Высокие концентрации KL-6 в стабильный период ИЛФ могут быть предиктором развития обострений как ИЛФ, так и комбинации легочного фиброза и эмфиземы [26, 27].

Какое значение имеет фибробронхоскопия (ФБС) среди методов диагностики по поводу обострения ИЛФ? В ряде центров во время обострения ИЛФ ФБС выполняется на рутинной основе с целью проведения бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и исключения возможных инфекционных причин обострения. Однако доказательная база данного метода в способности улучшить исходы обострений при крайне тяжелом состоянии пациентов с ИЛФ практически отсутствует. По результатам недавнего исследования, в котором проанализированы 119 процедур ФБС, выполненных у больных ИЛФ с острым дыхательным недугом, причины ухудшения были найдены лишь в 16 (13 %) из 119 случаях [28]. Кроме того, установлена практически одинаковая летальность среди пациентов, у которых проводилась или не проводилась ФБС [28]. Таким образом, в настоящее время нет оснований для обязательного проведения ФБС во время обострения ИЛФ.

Несмотря на то, что БАЛ не является стандартной диагностической процедурой во время обострения ИЛФ, в исследованиях [14, 21] показано, что для данного состояния характерен нейтрофильный профиль БАЛ. Более редкими находками при проведении БАЛ в случае обострения ИЛФ могут быть повышенное число лимфоцитов [24, 29] и реактивная гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа [29]. Таким образом, БАЛ все еще является предметом исследований в плане изучения патогенеза обострений ИЛФ и выявления возможных прогностических факторов.

Рис. 2. Картина обострения идиопатического легочного фиброза во время развития обострения по результатам компьютерной томографии высокого разрешения: A – исходно; B – через 10 мес. Figure 2. High resolution CT scans of a patient with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis; A: at baseline; B: in 10 months.
Эпидемиология

Обострение ИЛФ может возникнуть на любой стадии заболевания и иногда является первым проявлением ИЛФ [11, 14, 21]. Точная частота обострений ИЛФ неизвестна, и, безусловно, зависит от используемых определений обострения и градации тяжести заболевания [13, 30]. Влияние определений на статистику обострений было изучено в пост-hoc-анализе исследования STEP-IPF, где заболеваемость «подтвержденным» обострением ИЛФ составила 40 на 1 000 пациентов в год, а совокупная заболеваемость «подтвержденным» и «возможным» обострением — 200 на 1 000 пациентов в год [31]. В метанализе 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) средняя заболеваемость обострениями ИЛФ составила 41 на 1 000 пациентов в год [32]. В исследованиях INPULSIS I и II годичная заболеваемость обострением ИЛФ в группе плацебо составила 7,6 % [33]. По сравнению с РКИ, в ретроспективных исследованиях заболеваемость обострениями ИЛФ еще выше и достигает 19,1 % у пациентов с долгоживущими стадиями ИЛФ [14, 15, 34, 35]. В ретроспективном анализе исследований из США и Японии заболеваемость обострениями ИЛФ составила 52 на 1 000 пациентов в год [35, 36]. По сравнению с другими интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) у пациентов с ИЛФ отмечается наиболее высокий риск развития обострений [37—40]. Возможно, предрасполагающим фактором к развитию обострений ИЛФ является этническая природа заболевания. МИРФ с высокой вероятностью предсказывают тяжелое течение ИЛФ [44]. К другому потенциальному биомаркеру обострения ИЛФ можно отнести фиброциты пери- и внутриклеточных клоунов [44, 45]. Фиброциты — клетки, позитивные к CD45 и коллагену-1, происходят из мезенхимальных клеток-предшественников, которые могут мигрировать в область повреждения и дифференцироваться в фибробластоподобные клетки, играющие роль в заживлении раневой поверхности, регенерации ткани и развитии легочного фибrozа [49, 50]. У больных ИЛФ с уровнем фиbroцитов > 5 % от общего числа лейкоцитов отмечается существенно худший прогноз по сравнению с таковым при уровне фиbroцитов < 5 % [48].

Другая теория обострения ИЛФ включает вовлечение альтернативной, т. н. M2-активации макрофагов. M2-макрофаги играют важную роль в опухолевой прогрессии и заживлении ран [51], а также в патогенезе различных ИЗЛ [52—54]. Показано, что при обострении ИЛФ в жидкости БАЛ значительно повышена концентрация провоспалительных хемокинов (CCL)2, CCL17, CCL18, CCL22 и интерлейкина-1ra (продуцируемых классическими активированными макрофагами) и противовоспалительных хемокинов (CCL)1, CCL17, CCL18, CCL22 и интерлейкина-1ra (продуцируемых M2-активированными макрофагами) [52]. Высокие концентрации CCL18 в БАЛ при стабильном течении ИЛФ исключительно повышен, что говорит о потенциальной роли данной молекулы как биомаркера обострения ИЛФ [44]. К другому потенциальному биомаркеру обострения ИЛФ можно отнести фиброциты пери- и внутриклеточных клоунов [44, 45]. Фиброциты — клетки, позитивные к CD45 и коллагену-1, происходят из мезенхимальных клеток-предшественников, которые могут мигрировать в область повреждения и дифференцироваться в фибробластоподобные клетки, играющие роль в заживлении раневой поверхности, регенерации ткани и развитии легочного фибrozа [49, 50]. У больных ИЛФ с уровнем фиbroцитов > 5 % от общего числа лейкоцитов отмечается существенно худший прогноз по сравнению с таковым при уровне фиbroцитов < 5 % [48].

Этиология и патогенез

Начало и развитие обострений ИЛФ непредсказуемы; до настоящего времени еще не ясно, что является причиной обострений — внутренний фактор, вызывающий прогрессирование фонового заболевания, или внешний (инфекция, аспирация, ТЭЛА, механический стресс), или все вместе [12—15]. Наиболее вероятно, что условия внешней среды и генетические факторы, взаимодействуя между собой, приводят к развитию обострений только у больных ИЛФ определенных групп [11]. Проводили параллели между обострением ИЛФ и острым респираторным дистресс-синдромом, можно сказать, что легкие пациента с ИЛФ являются более уязвимыми при действии внутренних и внешних триггерных факторов [13]. Необходимы дальнейшие исследования по выявлению причин и потенциальных биомаркеров обострений ИЛФ.

Повреждение эпителия. Во время обострения ИЛФ причиной повышенной продукции фиброза и ремоделирования может быть повреждение альвеолярно-го эпителия и потеря целостности эпителиальных клеток [11, 43].
с обострением ИЛФ [56]. К таким выраженным изменениям относятся повышение уровня Campylobacter spp. и Stenotrophomonas spp., а также снижение Veillonella spp. по сравнению со стабильной фазой ИЛФ [56]. Инфекционная гипотеза обострений ИЛФ подтверждается также фактом того, что обострения чаще всего развиваются в зимнее время (между декабрем и мае) [57]; в большинстве исследований показано, что при иммуносупрессивной терапии повышается риск развития обострений ИЛФ [31, 58].

Микроаспирация. Микроаспирация также может рассматриваться как триггер обострений ИЛФ [13]. По результатам post-hoc-анализа 3 плацебо-контролируемых исследований отмечено, ни у одного из пациентов с развитием обострения ИЛФ не проводилась антирефлюксная терапия [59]. Более того, в период обострений ИЛФ уровни пепсина в БАЛ значительно выше по сравнению со стабильной фазой, что может быть свидетельством роли микроаспирации в этиологии обострений ИЛФ [60].

Хирургические вмешательства. Хирургическая биопсия легких и другие вмешательства являются другим важным фактором риска обострений ИЛФ. В среднем частота развития обострений ИЛФ после хирургической биопсии легких составляет около 2,5 % [37–40], в то же время после резекции легких по поводу рака у больных с сопутствующим ИЛФ частота развития обострений ИЛФ значительно выше — от 3 до 32 % [61–63]. Низкие показатели формированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (ДСЛ) являются дополнительными факторами риска обострений у лиц, подвергающимся хирургическим процедурам [40, 64]. Кроме хирургических операций на легких, факторами риска обострений могут быть и большие нелегочные хирургические вмешательства: так, по данным исследований [65, 66], проведенных в Южной Корее, риск развития обострений после нелегочных хирургических операций составил 3,3 %. Развитие обострений ИЛФ также описано и после проведения БАЛ [67, 68]. Кроме того, уже появились единичные сообщения, в которых описано развитие обострений ИЛФ даже после проведения трансбронхиальной криобиопсии легких [69, 70].

Факторы риска

Тяжелые или далекозашедшие формы ИЛФ являются важным фактором риска развития обострений ИЛФ, в связи с чем наиболее стабильным фактором риска обострений ИЛФ являются низкие значения ФЖЕЛ [15, 25, 31, 34]. К другим известным факторам риска относится недавнее снижение ФЖЕЛ [34, 36], низкие значения ДСЛ [31] и 6-минутного шагового теста [31], снижение уровня оксигенации [31, 36], выраженная одышка [3, 34] и наличие в анамнезе обострений ИЛФ [35].

M. Selman et al. (2007) предложено подразделять течение ИЛФ на «быстрое» и «медленное» прогрессирование в зависимости от длительности симптомов до момента постановки клинического диагноза [71]. И хотя данное исследование посвящено не обострениям ИЛФ, можно провести некоторые параллели между быстрым прогрессированием и обострениями — например, при «быстром» прогрессировании скорость миграции фибробластов оказалась существенно выше [71].

Достаточно убедительно показана зависимость между недавним снижением ФЖЕЛ и повышенным риском развития обострений ИЛФ [34, 36], поэтому больший интерес представляет изучение вариабельности ФЖЕЛ. Ежедневная оценка спирометрии в домашних условиях является обещающим методом для мониторинга клинического течения ИЛФ и раннего выявления его обострений [72].

Дополнительными факторами риска обострений ИЛФ являются легочная гипертензия [73], ишемическая болезнь сердца [31], высокий индекс массы тела [34], экспозиция к высоким уровням озона и диоксида азота в атмосфере [35]. В некоторых исследованиях повышенная предрасположенность к обострениям ИЛФ отмечена у бывших курильщиков [74], но эти данные не подтвердились в других исследованиях [15, 75].

В ретроспективном исследовании, посвященном пациентам с ИЛФ и раком легкого, выявлено, что при проведении химиотерапии у 22 % пациентов развиваются обострения ИЛФ [76]. По данным этой работы, наиболее безопасной опцией химиотерапии оказалась схема тегафур-гимерацил-отерацил в комбинации с гемициклом (S-1) и этопозид. Более того, описан клинический случай развития обострения ИЛФ у больного раком легкого и субклиническим течением ИЛФ после гипофракционированной стереотаксической радиотерапии [77].

Прогноз

Обострение ИЛФ является жизнеугрожающим событием, летальность при этом достаточно высока. Пределожается, на обострения приходится 35–46% всех причин смерти от ИЛФ [34, 78, 79]. По данным большинства исследований, внутригоспитальная летальность при обострении ИЛФ составляет > 50 % [14, 15, 17, 18, 78], а средняя выживаемость больных после обострения колеблется от 1 до 4 мес. [15, 57, 75]. Летальность пациентов ИЛФ через 1 мес. после начала обострения составляет 37–53 % [35, 80], а через 3 мес. — 64–74 % [17, 80]. Высока также летальность (34–83 %) при обострении других ИЗЛ [81–83], а при обострении гиперчувствительно-пневмонита она достигает 75–100 % [84, 85].

Неблагоприятными прогностическими факторами при обострении ИЛФ являются исходно низкие функциональные показатели (ФЖЕЛ и ДСЛ), а также показатели газообмена [15, 34, 57]. Более высокий индекс фиброза по данным КТВР также является фактором негативного прогноза при обострении ИЛФ [17–19]. С другой стороны, доля лимфоцитов в жидкости БАЛ > 15 % предполагает более

http://journal.pulmonology.ru/pulm
Лечение

В настоящее время приходится констатировать, что методы терапии обострений ИЛФ, эффективность которых была бы доказана в РКИ, отсутствуют. В реальной клинической практике пациентам с обострением ИЛФ чаще всего назначаются высокие дозы глукокортикостероидов (ГКС) и антибактериальные препараты (АБП) [11, 13, 15, 83]. В международных руководствах, посвященных ИЛФ, даются т. н. «слабые» рекомендации по использованию ГКС во время обострений ИЛФ, т. к. вся доказательная база основана лишь на отдельных клинических случаях, а длительность при использовании такой терапии очень высока [1, 12].

В реальной клинической практике пациентам с обострением ИЛФ чаще всего назначаются высокие дозы глукокортикостероидов (ГКС) и антибактериальные препараты (АБП) [11, 13, 15, 83]. В международных руководствах, посвященных ИЛФ, даются т. н. «слабые» рекомендации по использованию ГКС во время обострений ИЛФ, т. к. вся доказательная база основана лишь на отдельных клинических случаях, а длительность при использовании такой терапии очень высока [1, 12]. В тех же руководствах говорится о том, что при обострении ИЛФ наибольшее значение имеют проведение поддерживающей терапии, включающей обеспечение кислородотерапии при развитии гипоксемии, а также паллиативная помощь [1, 12]. В отношении механической вентиляции легких при обострении ИЛФ существуют различные точки зрения [1, 12, 13]. С учетом того, что длительность среди больных ИЛФ, получающих механическую вентиляцию, превышает 90 %, в международных руководствах даются «слабые» рекомендации против использования механической вентиляции во время обострений ИЛФ [1]. Подчеркивается, что данное решение должно приниматься на персональной основе с участием врача, самого пациента и его семьи при индивидуальной поддерживающей терапии [1]. В ряде случаев механическая вентиляция легких или даже экстракорпоральная мембранная оксигенация могут быть использованы как «мостики» к трансплантации [1, 88]. В недавно опубликованном ретросpective когортном исследовании показано, что длительность среди больных ИЛФ, получающих респираторную поддержку, постепенно снижается, и на сегодняшний день составляет в среднем около 50 % [89].

К настоящему времени опубликовано несколько небольших исследований, посвященных медикаментозной терапии обострений ИЛФ. Так, в нерандомизированных исследованиях показано, что при обострении ИЛФ наиболее эффективно применение комбинации ГКС с такролимусом [75] или циклоспорином [90–92] по сравнению с монотерапией ГКС. К другим вмешательствам, продемонстрировавшим положительный эффект при обострении ИЛФ, можно отнести терапию rituximabом, внутривенным иммуноглобулином и плазмаферезом [93], гемоперфузию через колонку с полизимином В [94–96] и терапию внутривенным тромбомодулином [97–100]. Однако все перечисленные исследования являлись открытыми наблюдательными, при их проведении использовались либо исторический контроль, либо контроль в виде отсутствия какой-либо терапии; кроме того, из данных исследований исключались наиболее тяжелые пациенты [13]. В РКИ [101] изучалась схема назначения АБП при обострении ИЛФ в соответствии с концентрацией прокальцитонина крови, однако различий между группами сравнения (контроль прокальцитонина или эмпирическая терапия) по таким исходам, как потребность в механической вентиляции или смертность, не получено.

В нескольких открытых исследованиях также изучались эффекты комбинированной терапии ГКС и иммуносупрессорами, например, таких как циклоспорин, однако эффективность такой терапии также невысока [19, 102].

Среди работ, посвященных терапевтическим подходам при обострении ИЛФ, необходимо упомянуть исследование, посвященное подходу к лечению обострений ИЛФ без ГКС: при развитии обострения ИЛФ предшествующая иммуносупрессивная терапия немедленно прекращалась, и все пациенты получали только АБП широкого спектра и поддерживающую терапию [103]. Средняя выживаемость пациентов с обострением ИЛФ в данном исследовании составила 1,73 мес., или около 50 %. Интересно, что достоверно лучшая выживаемость после развития обострения ИЛФ была отмечена у тех больных, которые до развития эпизода обострения совсем не получали иммуносупрессивной терапии. Однодневная выживаемость среди больных, никогда не получавших иммуносупрессоры, составила 65 %, а среди ранее получавших такую терапию — 17 %. К сожалению, в данном исследовании не изучалась эффективность высоких доз ГКС в период обострения. Тем не менее в данной работе подчеркиваются отсутствие доказательной базы терапии обострений ИЛФ и необходимость дальнейших исследований в этой области.

Профилактика

По результатам анализа 3 крупных РКИ продемонстрирован протективный эффект антитрифлуксной
терапии (в основном ингибиторы протонной помпы) и уменьшение числа обострений ИЛФ [59]. Определенным протективным эффектом обла- дают и антифибротические препараты, хотя до- прежнему точные данные о том, следует ли прекра- щать или продолжать терапию нитенданбом или пирфенидоном во время обострения ИЛФ, отсут- ствуют. В исследовании II фазы отмечено значитель- но меньше обострений у пациентов с ИЛФ, прини- мающих пирфенидон, по сравнению с плацебо [104]. В крупных РКИ III фазы ASCEND и CAPACITY, посвященных изучению эффективности пирфенидо- на при ИЛФ, обострения не являлись конечной точ- кой исследований [105, 106], однако по результатам проведенного позже объединенного анализа этих исследований показано, что на фоне терапии пирфе- нидоном у больных ИЛФ отмечен достоверно мень- ший риск госпитализаций, связанных с респиратор- ными событиями [107]. Также необходимо добавить, что использование пирфенидона до хирургических операций позволяет снизить число постоперацион- ных обострений ИЛФ [108].

В отличие от работ, в которых изучалось воз- действие пирфенидона, в исследованиях, посвященных эффективности нитенданбом при ИЛФ, обострения ИЛФ анализировались как ключевая конечная точка. В исследовании TOMORROW в группе нитенданба отмечено увеличение времени до 1-го обострения [109]; в одном из репликативных исследований INPULSIS терапия нитенданбом также привела к значительному снижению числа обострений ИЛФ по сравнению с терапией плацебо (отношение рисков (ОР) — 0,38; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,19–0,77; p = 0,005 [33]). По результатам объединенного анализа исследований INPULSIS продемонстрировано, что при терапии нитенданбом риск подтвержденных / подозреваемых обострений ИЛФ, установленных в результате централизованной экспертной оценки данных наблюдения, снизился на 68 %, т. е. подтверж- жден протективный эффект антифибротической терапии [42].

По результатам другого анализа исследований INPULSIS, частота обострений ИЛФ, диагностиро- ванных исследователями, составила 5,3 и 8,2 случая на 100 пациенто-лет в группах нитенданба и пла- цебо соответственно (ОР — 0,65; 95%-ный ДИ — 0,40–1,04; p = 0,07) [110]. Частота подтвержденных / подозреваемых обострений ИЛФ, установленных экспертами, составила 2,2 и 5,8 случа на 100 паци- енто-лет в группах нитенданба и плацебо соответ- ственно (ОР — 0,37; 95%-ный ДИ — 0,19–0,72; p = 0,003). В этом же анализе продемонстрировано снижение смертности среди лиц, принимавших нитенданб после перенесенного или предполагаемого обострения по сравнению с плацебо [110]. Кроме того, по данным объединенного анализа исследований TOMORROW и INPULSIS продемонстриро- вано снижение обострений ИЛФ на фоне терапии нитенданбом на 47 % (95%-ный ДИ — 0,34–0,83; p = 0,0047) [33, 109].

Кроме потенциально эффективной терапии, из- вестны также терапевтические подходы, которые не обладают никаким протективным эффектом при ИЛФ; к таковым относятся монотерапия N-аци- тилцистеином [111], применение силденафила [112], бозентана [113], интерферона-γ-1b [114], варфари- на [115], амброзената [116], иматиниба [117]; при комбинированной «тройной» терапии (преднизолон, азатиоприн и N-ацитилцистеин) риск развития обострений ИЛФ может даже возрастать [118]. Заключение Обострение ИЛФ является серьезным событием с очень высоким риском летального исхода. Важной задачей является ранняя диагностика обострений и выявление больных ИЛФ с высоким риском раз- вития обострений. Необходимо проведение РКИ по изучению потенциальных методов терапии обостре- ний ИЛФ. Современное пересмотренное определе- ние обострения ИЛФ, вероятно, позволит упростить подходы к диагностике данного события и прово- дить хорошо спланированные клинические исследо- вания в области ИЛФ [13]. Следует также отметить, что в будущем потребуется поиск наиболее совер- шенного определения обострения ИЛФ. Возможно, легко получаемые biomаркеры (например, из пери- ферической крови) являются тем потенциальным инструментом, который в будущем поможет диагно- стировать развитие обострение ИЛФ до того, как появятся клинические признаки и изменения на КТВР. Проведение ежедневной домашней спиро- метрии, возможно, является тем потенциальным методом, который поможет изучить клиническое течение ИЛФ и выявлять развитие обострений на более ранних этапах [72]. Таким образом, в реальной практике необходимо планирование будущих исследований по изучению возможностей ежедневной домашней спирометрии у больных ИЛФ.

Благодарности Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Берингер Ингельхайм. ООО Берингер Ингельхайм не несет ответственно- сти за содержание статьи. Мнение ООО Берингер Ингельхайм может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgements This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC company.

Литература 1. 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/rcm.2009-0400GL.
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации. Пульмонология. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/ 0869-0189-2016-26-4-399-419.
3. Авдеев С.Н. Идопатический легочный фиброз: новая парадигма. Терапевтический архив. 2017; 89 (1): 112–122. DOI: 10.17116/terarkh20179112-122.

4. Bjoraker J.A., Ryu J.H., Edwin M.K. et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157 (1): 199–203. DOI: 10.1164/ajrccm.157.1.9704130.

5. Ley B., Ryerson C.J., Vittinghoff E. et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. Ann. Intern. Med. 2012; 156 (10): 684–691. DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004.

6. Martinez F.J., Safrin S., Weycker D. et al. The clinical course and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Ann. Intern. Med. 2005; 142 (12, Pt 1): 963–967.

7. King T.E. Jr, Albera C., Bradford W.Z. et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014; 189 (7): 825–831. DOI: 10.1164/rccm.201311-1951OC.

8. Kondoh Y., Taniguchi H., Kawabata Y. et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of clinical and pathological findings in three cases. Chest. 1993; 103 (6): 1808–1812. DOI: 10.1378/chest.103.6.1808.

9. Авдеев С.Н., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Мережова З.М. Обострение идиопатического легочного фиброза. Пульмонология. 2006; (4): 123–127.

10. Ambrosini V., Cancellieri A., Chilosi M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. Eur. Respir. J. 2003; 22 (5): 821–826. DOI: 10.1183/09031936.03.0002703.

11. Collard H.R., Moore B.B., Flaherty K.R. et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 176 (7): 636–643. DOI: 10.1164/rccm.200703-463PP.

12. Leuschner G., Behr J. Acute exacerbation in interstitial lung disease. Front. Med. 2017; 4: DOI: 10.3339/fmed.2017.00176.

13. 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.201604-0801CT.

14. Kim D.S., Park J.H., Park B.K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. Eur. Respir. J. 2006; 27 (1): 143–150. DOI: 10.1183/09031936.06.0014406.

15. Song J.W., Hong S.B., Lim C.M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. Eur. Respir. J. 2011; 37 (2): 356–363. DOI: 10.1183/09031936.00159709.

16. Akira M., Kozuka T., Yamamoto Y. et al. Thoracoscopic lung biopsy in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis under-going surgical lung biopsy. Chest. 2005; 128: 3310–3315. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002971.

17. Черниев А.Л., Самсонова М.В. Диффузное альвеолярное повреждение: этиология, патогенез и патологическая анатомия. Пульмонология. 2005; (4): 65–69.

18. Чунг A., Миллер N.L., Силва C.I., Уит Дж. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. Am. J. Surg. Pathol. 2007; 31 (2): 277–284. DOI: 10.1097/01.pas.0000213341.70852.9d.

19. Dallari R., Foglia M., Paci M., Cavazza A. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur. Respir. J. 2004; 23 (5): 792. DOI: 10.1183/09031936.04.0004404.

20. Collard H.R., Calfee C.S., Wolters P.J. et al. Plasma biomarker profiles in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2010; 299 (1): L3–7. DOI: 10.1152/ajplung.90637.2008.

21. Ohshimo S., Ishikawa N., Horimazu Y. et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Respir. Med. 2014; 108 (7): 1031–1039. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.04.009.

22. Kishaba T., Shimaoka Y., Fukuyama H. et al. A cohort study of mortality predictors and characteristics of patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. Br. Med. J. Open. 2012; 2 (3): e000988. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-000988.

23. Arcadu A., Mouna T. Bronchoscopy assessment of acute respiratory failure in interstitial lung disease. Respiriology. 2017; 22 (2): 352–359. DOI: 10.1111/resp.12909.

24. Takei R., Arita M., Kumagai S. et al. Impact of lymphocyte differential count > 15 % in BALF on the mortality of patients with acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia. BMC. Pulm. Med. 2017; 17 (1): 67. DOI: 10.1186/s12890-017-0412-8.

25. Ryerson C.J., Cottin V., Brown K.K., Collard H.R. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. Eur. Respir. J. 2015; 46 (2): 512–520. DOI: 10.1183/13993003.00419-2015.

26. Collard H.R., 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. DOI: 10.1186/1465-9921-14-73.

27. Atkins C.P., Loke Y.K., Wilson A.M. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis from placebo controlled trials. Respir. Med. 2014; 108 (2): 376–387. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.11.007.

28. Richeldi L., du Bois R.M., Raghuram G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N. Engl. J. Med. 2014; 370 (22): 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.

29. Kondoh Y., Taniguchi H., Katsuta T. et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Surv. Cardiol. Vasc. Diffuse Lung Dis. 2010; 27 (2): 103–110.

30. Johansson K.A., Vittinghoff E., Lee K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. Eur. Respir. J. 2014; 43 (4): 1124–1131. DOI: 10.1183/09031936.00122213.

31. Kondoh Y., Taniguchi H., Ebina M. et al. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis – extended analysis of pirfenidone trial in Japan. Respir. Investig. 2015; 53 (6): 271–278. DOI: 10.1016/j.resinv.2015.04.005.

32. Sakamoto S., Homma S., Mun M. et al. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia following lung surgery in 3 of 68 consecutive patients: a retrospective study. Intern. Med. 2011; 50 (2): 77–85. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.3390.

33. Samejima J., Tajiri M., Ogura T. et al. Thoracoscopic lung biopsy in 285 patients with diffuse pulmonary disease. Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. 2015; 23 (2): 191–197. DOI: 10.1177/0218492314550724.
Wootton S.C., Kim D.S., Kondoh Y. et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2012; 83 (1): 28–35. DOI: 10.1186/0030-1250644.

Petrosyan F., Culver D.A., Reddy A.J. Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study. *BMC. Pulm. Med.* 2015; (15): 70. DOI: 10.1186/s12890-015-0066-3.

Lee J.S., Collard H.R., Anstrom K.J. 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 (5): 369–376. DOI: 10.1016/ S2213-2600(13)70105-X.

Lee J.S., Song J.W., Wolters P.J. et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (2): 352–358. DOI: 10.1183/09031936.0005911.

Mizuno Y., Iwata H., Shirahashi K. et al. The importance of intraoperative fluid balance for the prevention of postoperative acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis after pulmonary resection for primary lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 41 (6): e161–165. DOI: 10.1093/ejcts/ezs147.

Suzuki H., Sekine Y., Yoshida S. et al. Risk of acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection for lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis based on preoperative high-resolution computed tomography. *Respirology.* 2011; 16 (7): 914–921. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01774.x.

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 (5): 1357–1363. e2.

Park J.S., Kim H.K., Kim K. et al. Prediction of acute pulmonary complications after resection of lung cancer in patients with preexisting interstitial lung disease. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 59 (3): 148–152. DOI: 10.1055/s-0030-1250644.

Ghatol A., Ruhi A.P., Danoff S.K. Exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis triggered by pulmonary and nonpulmonary surgery: a case series and comprehensive review of the literature. *Lung.* 2012; 190 (4): 373–380. DOI: 10.1007/s00408-012-9389-5.

Choi S.M., Lee J., Park Y.S. et al. Postoperative pulmonary complications after surgery in patients with interstitial lung disease. *Respiration.* 2014; 87 (4): 287–293. DOI: 10.1159/000357046.

Hiwatari N., Shimura S., Takishima T., Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J. Exp. Med.* 1994; 174 (4): 379–386. DOI: 10.1620/tjem.174.379.

Sakamoto K., Taniguchi H., Kondoh Y. et al. Acute exacerbation of IPF following diagnostic bronchoalveolar lavage procedures. *Respir. Med.* 2012; 106 (3): 436–442. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.11.006.

Tomic R., Cortes-Puentes G.A., Murugan P. et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease after cryobiopsy. *J. Bronchology Inter. Pulmonol.* 2017; 24 (4): 319–322. DOI: 10.1097/JBR.0000000000000369.

Casoni G.L., Tomassetti S., Cavazza A. et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e86716. DOI: 10.1371/journ-al.pone.0086716.

Selman M., Carrillo G., Estrada A. et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS One.* 2007; 2 (5): e482. DOI: 10.1371/journal.pone.0000482.

Russell A.M., Adhami M., Molyneaux P.L. et al. Daily home spirometry: an effective tool for detecting progression in idio-
86. Morell F., Esser D., Lim J. et al. Treatment patterns, resource use and costs of idiopathic pulmonary fibrosis in Spain– a nationwide retrospective cohort analysis. *Respir. Med*. 2016; (111): 72–76. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.12.005.

87. Yu Y.F., Wu N., Chuang C.C. et al. Patterns and economic impact of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med*. 2016; (111): 1144–1150. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.04.1144.

88. Bozso S., Sidhu S., Garg M. et al. Canada’s longest experience with extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: a case report. *Transplant. Proc.* 2015; 47 (1): 186–189. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.10.039.

89. Rush B., Wiskar K., Berger L., Griesdale D. The use of mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States: a nationwide retrospective analysis. *Respir. Med*. 2016; (111): 72–76. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.12.005.

90. Inase N., Sawada M., Ohtani Y. et al. Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. *Intern. Med.* 2003; 42 (7): 565–570. DOI: 10.2169/internalmedicine.42.565.

91. Homma S., Sakamoto S., Kawabata M. et al. Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. *Intern. Med*. 2005; (44): 1144–1150. DOI: 10.2169/internalmedicine.44.1144.

92. Sakamoto S., Homma S., Miyamoto A. et al. Cyclosporin A in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med*. 2010; (49): (2): 109–115. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.2359.

93. Donahoe M., Valentine V.G., Chen N. et al. Autoantibody-targeted treatments for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0127771. DOI: 10.1371/journal.pone.0127771.

94. Abe S., Azuma A., Mukae H. et al. Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. *Intern. Med*. 2012; 51 (12): 1487–1491. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.6965.

95. Oishi K., Aoe K., Mimura Y. et al. Survival from an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with or without direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column: a retrospective analysis. *Intern. Med*. 2015; 55 (24): 3551–3559. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6056.

96. Oishi K., Mimura-Kimura Y., Miyasho Y. et al. Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusion and improved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cytokine*. 2013; 61 (1): 84–89. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.08.032.

97. Ishihhi T., Sakamoto S., Kinoshita A. et al. Recombinant human soluble thrombomodulin treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study. *Respiration*. 2015; 89 (3): 201–207. DOI: 10.1159/000369828.

98. Tsushima K., Yamaguchi K., Kono Y. et al. Thrombomodulin treatment for idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations: the non-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med*. 2010; 49 (15): 1509–1514. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.1509.

99. Kataoka K., Taniguchi H., Kondoh Y. et al. Recombinant human thrombomodulin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Intern. Med*. 2015; 10 (6): e0127771. DOI: 10.1371/journal.pone.0127771.

100. Hayakawa S., Matsuzawa Y., Irie T. et al. Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a single arm, non-randomized prospective clinical trial. *Multidiscip. Respir. Med*. 2016; 11: 38. DOI: 10.1186/s40428-016-0074-z.

101. Ding J., Chen Z., Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int. J. Med. Sci*. 2013; 10 (7): 903–907. DOI: 10.7150/ijms.4972.

102. Yokoyama T., Kondoh Y., Taniguchi H. et al. Recombinant human thrombomodulin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Intern. Med*. 2010; 49 (15): 1509–1514. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3222.

103. Pappiris S.A., Kagouridis K., Kolilekas L. et al. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations: the non-stereoid approach. *BMJ. Pulm. Med*. 2015; (15): 162. DOI: 10.1186/s12890-015-0146-4.

104. Azuma A., Nukiwa T., Tsuobi E. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 171 (9): 1040–1047. DOI: 10.1164/rccm.2004-04-571OC.
References

1. 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.200906-0694OC.

2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisainov Z.R. et al. Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal guidelines. Pulmonologiya. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).

3. Avdeev S.N. Idiopathic pulmonary fibrosis: A new paradigm. Terapevticheskij arkhiv. 2017; 89 (1): 112–122. DOI: 10.17116/terarkh201789112-122 (in Russian).

4. Bjoraker J.A., Ryu J.H., Edwin M.K. et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157 (1): 199–203. DOI: 10.1164/ajrccm.157.1.9704130.

5. Ley B., Rysen C.J., Vittinghoff E. et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. Ann. Intern. Med. 2012; 156 (10): 684–691. DOI: 10.7326/0003-4819-156-10.20120510-00004.

6. Martinez F.J., Safrin S., Weycker D. et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Ann. Intern. Med. 2005; 142 (12, Pt 1): 963–967.

7. King T.E. Jr, Albera C., Bradford W.Z. et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014; 189 (7): 825–831. DOI: 10.1164/rccm.201311-1951OC.

8. Kondoh Y., Taniguchi H., Kawabata Y. et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of clinical and pathological findings in three cases. Chest. 1993; 103 (6): 1808–1812. DOI: 10.1378/chest.103.6.1808.

9. Avdeev S.N., Chernyavae A.L., Samsonova M.V., Merzheva Z.M. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Pulmonologiya. 2006; (4): 123–127 (in Russian).

10. Ambrosini V., Cancellieri A., Chilosi M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. Eur. Respir. J. 2003; 22 (5): 821–826. DOI: 10.1183/09031936.030022703.

11. Collard H.R., Moore B.B., Flaherty K.R. et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 176 (7): 636–643. DOI: 10.1164/rccm.200703-463PP.

12. Leuschner G., Behr J. Acute exacerbation in interstitial lung disease. Front. Med. 2017; 4. DOI: 10.3389/fmed.2017.00176.

13. 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.

14. Kim D.S., Park J.H., Park B.K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. Eur. Respir. J. 2006; 27 (1): 143–150. DOI: 10.1183/09031936.06.0014004.

15. Song J.W., Hong S.B., Lim C.M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. Eur. Respir. J. 2011; 37 (2): 356–363. DOI: 10.1183/09031936.00159709.

16. Akira M., Hamada H., Sakatani M. et al. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am. J. Roentgenol. 1997; 168 (1): 79–83. DOI: 10.2214/ajr.168.1.8976924.

17. Kishaba T., Tamaki H., Shimaoka Y. et al. Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Lung. 2014; 192 (1): 141–149. DOI: 10.1007/s00408-013-9530-0.

18. Akira M., Kozuka T., Yamamoto S., Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 178 (4): 372–378. DOI: 10.1164/rccm.200709-1365OC.

19. Fujimoto K., Taniguchi H., Johkoh T. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality. Eur. Radiol. 2012; 22 (1): 83–92. DOI: 10.1007/s00330-011-2211-6.

20. Usui Y., Kaga A., Sakai F. et al. A cohort study of mortality predictors in patients with acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia. Br. Med. J. Open. 2013; 3 (7): pii: e002971. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002971.
34. Kondoh Y., Taniguchi H., Katsuta T. et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur. Respir. J. 2004; 23 (5): 792. DOI: 10.1183/09031936.04.0004404.

35. Collard H.R., Calfee C.S., Wolters P.J. et al. Plasma biomarker profiles of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2010; 299 (1): L3–7. DOI: 10.1152/japplung.90637.2008.

36. Ohshima S., Ishikawa N., Horimasa Y. et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Respir. Med. 2014; 108 (7): 1031–1039. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.04.009.

37. Sakamoto S., Homma S., Mun M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation of chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonia. Respir. Med. 2014; 108 (7): 1031–1039. DOI: 10.1183/13993003.04.00004404.

38. Arcadu A., Moua T. Bronchoscopy assessment of acute respiratory failure in interstitial lung disease. Respology. 2017; 22 (2): 352–359. DOI: 10.1111/resp.12909.

39. Takei R., Arita M., Kamagai H. et al. Impact of lymphocyte differential count > 15 % in BALF on the mortality of patients with acute exacerbation of chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonia. BMC. Pulm. Med. 2017; 17 (1): 67. DOI: 10.1186/s12890-017-0412-8.

40. Ryerson C.J., Cottin V., Brown K.K., Collard H.R. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. Eur. Respir. J. 2015; 46 (2): 512–520. DOI: 10.1183/13993003.00419-2015.

41. Collard H.R., 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. DOI: 10.1186/1465-9921-14-73.

42. Atkins C.P., Loke Y.K., Wilson A.M. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis from placebo controlled trials. Respir. Med. 2014; 108 (2): 376–387. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.11.007.

43. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N. Engl. J. Med. 2014; 370 (22): 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.

44. Kondoh Y., Taniguchi H., Katsuta T. et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Sarcoïdosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2010; 27 (2): 103–110.

45. Johansson K.A., Vittinghoff E., Lee K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. Eur. Respir. J. 2014; 43 (4): 1124–1131. DOI: 10.1183/09031936.0022213.

46. Kondoh Y., Taniguchi H., Ebina M. et al. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis – extended analysis of pirfenidone trial in Japan. Respir. Investig. 2015; 53 (6): 271–278. DOI: 10.1016/j.resinv.2015.04.005.

47. Sakamoto S., Homma S., Mun M. et al. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia following lung surgery in 3 of 68 consecutive patients: a retrospective study. Intern. Med. 2011; 50 (2): 77–85. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.3390.

48. Samejima J., Tajiri M., Ogura T. et al. Thoracoscopic lung biopsy in 285 patients with diffuse pulmonary disease. Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. 2015; 23 (2): 191–197. DOI: 10.1177/0281492314550724.
pathic pulmonary fibrosis. *Respir. Rev.* 2017; 18 (1): 29. DOI: 10.1186/s12931-017-0511-3.

57. Simon-Blancal V., Freynet O., Nunes H. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: outcome and prognostic factors. *Respiration.* 2012; 83 (1): 28–35. DOI: 10.1159/000329891.

58. Petrosyan F., Culver D.A., Reddy A.J. Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study. *BMC. Pulm. Med.* 2015; (15): 70. DOI: 10.1186/s12890-015-0066-3.

59. Lee J.S., Collard H.R., Anstrom K.J. 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 (5): 369–376. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70105-X.

60. Lee J.S., Song J.W., Wolters P.J. et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (2): 352–358. DOI: 10.1183/09031936.00050911.

61. Mizuno Y., Iwata H., Shirahashi K. et al. The importance of intraoperative fluid balance for the prevention of postoperative acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis after pulmonary resection for primary lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 41 (6): e161–165. DOI: 10.1093/ejcts/ecz147.

62. Suzuki H., Sekine Y., Yoshida S. et al. Risk of acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection for lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis based on preoperative high-resolution computed tomography. *Surg. Toda.* 2011; (47): 914–921. DOI: 10.1007/s00595-010-4384-z.

63. 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 (5): 1357–1363.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.07.016.

64. Park J.S., Kim H.K., Kim K. et al. Prediction of acute pulmonary complications after resection of lung cancer in patients with preexisting interstitial lung disease. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 59 (3): 148–152. DOI: 10.1055/s-0030-1250644.

65. Ghatol A., Ruhl A.P., Danoff S.K. Exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis triggered by pulmonary and nonpulmonary surgery: a case series and comprehensive review of the literature. *Lung.* 2012; 190 (4): 373–380. DOI: 10.1007/s00120-012-9389-5.

66. Choi J.M., Cho A.U., Choi H. et al. Postoperative pulmonary complications after surgery in patients with interstitial lung disease. *Respiration.* 2014; 87 (4): 287–293. DOI: 10.1159/000357046.

67. Hiwatari N., Shimura S., Takishima T., Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J. Exp. Med.* 1994; 174 (4): 379–386. DOI: 10.1620/tjem.174.379.

68. Sakamoto K., Taniguchi H., Kondoh Y. et al. Acute exacerbation of IPF following diagnostic bronchoalveolar lavage procedures. *Respir. Med.* 2012; 106 (3): 436–442. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.11.006.

69. Tomic R., Cortes-Puentes G.A., Murugan P. et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease after chemotherapy. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2017; 24 (4): 319–322. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000369.

70. Casoni G.L., Tomassetti S., Cavazza A. et al. Transbronchial lung biopsies in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e86716. DOI: 10.1371/journal.pone.0086716.

71. Selman M., Carrillo G., Estrada A. et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS One.* 2007; 2 (5): e482. DOI: 10.1371/journal.pone.0004822.
103. Papiris S.A., Kagouridis K., Kolilekas L. et al. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study. *Respiration.* 2015; 184 (1): 92–99. DOI: 10.1164/rccm.201011-1874OC.

104. Richeldi L., Szurszewski J.H., Levelt C.J.C. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroids. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (22): 2083–2092. DOI: 10.1056/NEJMoA1502582.

105. Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2015; 4 (10): 1023–1029. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00405-4.

106. Richeldi L., Schwarz M., Anstrom K.J. et al. A controlled trial of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (12): 1079–1087. DOI: 10.1056/NEJMoA1401739.

107. Ley B., Swigris J., Day B.M. et al. Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 92–99. DOI: 10.1164/rccm.201011-1874OC.

108. Iwata T., Yoshida S., Nagato K. et al. Experience with peripartum prophylaxis. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156 (10): 675–684. DOI: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003.

109. Tsushima K., Yamaguchi K., Kono Y. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroids. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (22): 2083–2092. DOI: 10.1056/NEJMoA1502582.

110. Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2015; 4 (10): 1023–1029. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00405-4.