



Оценка вероятности прогрессирования фиброза легких у пациентов с интерстициальными болезнями легких для определения дальнейшей тактики лечения

А.А. ЛУКАШЕВИЧ¹, О.А. ЮДИНА², Л.С. БОГУШ³, Е.И. ДАВИДОВСКАЯ³, М.И. ДЮСЬМИКЕЕВА³, А.Ф. БЕЛЬКО³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

² Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработать способ оценки вероятности прогрессирования фиброза легких у пациентов с интерстициальными болезнями легких для определения дальнейшей тактики лечения.

Материалы и методы. Среди 80 пациентов с ИБЛ провели клиническое обследование: морфологическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов легких. Группу с прогрессирующим фиброзом составили 42 пациента. Построение прогностической модели осуществляли с помощью метода бинарной логистической регрессии.

Результаты. Разработана статистическая модель в виде регрессионного уравнения, включающая 3 показателя: наличие морфологического паттерна интерстициального фиброза; интенсивность экспрессии CTGF; интенсивность экспрессии TGF- β . Данная математическая модель позволяет прогнозировать с чувствительностью 83,3% и специфичностью 84,2% прогрессирование фиброза легких у пациентов с интерстициальными болезнями легких.

Ключевые слова: интерстициальные болезни легких, прогрессирование фиброза легкого, морфологическое исследование, иммуногистохимическое исследование, прогнозирование вероятности.

Для цитирования: Лукашевич А.А., Юдина О.А., Богуш Л.С., Давидовская Е.И., Дюсьмикеева М.И., Белько А.Ф. Оценка вероятности прогрессирования фиброза легких у пациентов с интерстициальными болезнями легких для определения дальнейшей тактики лечения // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 34–40. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-34-40>

Assessment of Probability of Pulmonary Fibrosis Progression in Patients with Interstitial Lung Diseases to Determine Further Treatment Tactics

A.A. LUKASHEVICH¹, O.A. YUDINA², L.S. BOGUSH³, E.I. DAVIDOVSKAYA³, M.I. DYUSMIKEEVA³, A.F. BELKO³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

² Republican Clinical Medical Center of Administration of President of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

³ Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

The objective: to develop a method for assessing the probability of progression of pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases in order to determine further treatment tactics.

Subjects and Methods. 80 patients with interstitial lung diseases underwent lung biopsies with consequent morphological and immunohistochemical tests. The group with progressive fibrosis consisted of 42 patients. The prognostic model was built using the binary logistic regression method.

Results. A statistical model was developed in the form of a regression equation consisting of 3 parameters: the presence of a morphological pattern of interstitial fibrosis; intensity of CTGF expression; and intensity of TGF- β expression. This mathematical model makes it possible to predict the progression of pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases with 83.3% sensitivity and 84.2% specificity.

Key words: interstitial lung diseases, progression of lung fibrosis, morphological tests, immunohistochemical test, probability prediction.

For citation: Lukashovich A.A., Yudina O.A., Bogush L.S., Davidovskaya E.I., Dyusmikeeva M.I., Belko A.F. Assessment of probability of pulmonary fibrosis progression in patients with interstitial lung diseases to determine further treatment tactics. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 3, pp. 34–40. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-34-40>

Для корреспонденции:

Лукашевич Анастасия Александровна
E-mail: lukashevichaa89@mail.ru

Correspondence:

Anastasia A. Lukashevich
Email: lukashevichaa89@mail.ru

Введение

Легочный фиброз – патологический процесс, характеризующийся рубцеванием интерстиция легкого [13]. Интерстициальные болезни легких включают гетерогенные заболевания, ряд которых характеризуется прогрессирующим легочным фиброзом, приводящим к дыхательной недостаточности и смерти [5]. Наиболее распространенным типом легочного фиброза является идиопатический легочный фиброз [3]. Однако существуют другие заболевания, например, неспецифические интерстициальные пневмонии, фиброзирующий гиперчувствительный пневмонит, которые сопровождаются прогрессирующим фиброзом в легочном интерстиции, несмотря на лечение, включающее во многих случаях использование кортикостероидов и/или иммуносупрессантов [9]. Учитывая схожесть клинических, рентгенологических и морфологических проявлений этих заболеваний, они выделены в группу интерстициальные болезни легких (ИБЛ) с фенотипом «прогрессирующего фиброза». В таких случаях, несмотря на проводимую терапию, иногда включающую несколько линий лекарственных препаратов, необходимо рассмотреть возможность альтернативной тактики ведения пациента вплоть до постановки в лист ожидания трансплантации легких [10].

Заболеваемость и распространенность прогрессирующих фиброзирующих заболеваний из группы ИБЛ не определены отчасти из-за гетерогенного характера данного патологического процесса [6]. По данным государственной децентрализованной отчетности о числе заболеваний за 2019 г., количество пациентов с ИБЛ составило 5,5 на 100 тыс. населения. Прогнозирование скорости нарастания фибротических изменений является сложной задачей [1]. Прогрессирующий фиброз паренхимы легких является самоподдерживающимся процессом и вызывает нарастающее ухудшение функции легких, респираторных симптомов и качества жизни, а также увеличивает риск смерти [6, 4]. При этом некоторые ИБЛ с прогрессирующим фиброзом могут быть клинически стабильными. Пациенты с одним и тем же клиническим диагнозом могут демонстрировать широкий спектр фибротических изменений в легочной ткани с различной комбинацией воспалительного компонента, варьируя от легкого и стабильного до тяжелого и быстро прогрессирующего процесса по морфологическим данным [12].

Консенсусная классификация ATS/ERS 2013 г. рекомендовала учитывать несколько факторов для формулирования прогноза прогрессирования болезни в будущем, включая наблюдаемое развитие болезни в прошлом. Выделены морфологические

критерии, так, наличие паттерна интерстициального фиброза с фибробластическими фокусами и гетерогенной картиной изменений гистологического строения легкого при обычной интерстициальной пневмонии являются предикторами плохого прогноза ИБЛ [11]. Также в последнем десятилетии произошли перемены в понимании патогенеза фибротических изменений в легких при ИБЛ – от хронического воспалительного ответа к повторяющемуся повреждению альвеолярного эпителия, аномальной репарации и эпителиально-мезенхимальной трансформации [9]. Большинство ИБЛ с прогрессирующим фиброзом легких гистологически характеризуются различными комбинациями фибротических и воспалительных изменений легочной ткани [14]. Фактор некроза опухоли α (TNF- α) и фактор роста соединительной ткани (CTGF) являются известными маркерами воспаления и ремоделирования легочного интерстиция соответственно [2, 7]. Также известно, что одним из проявлений биологической активности трансформирующего фактора роста β (TGF- β) является стимуляция роста некоторых мезенхимальных клеток и усиление формирования межклеточного матрикса [8].

Таким образом, оценка морфологических изменений профиля биомаркеров воспаления и ремоделирования легочной ткани в биоптатах пациентов с ИБЛ представляется перспективной для поиска прогностических факторов прогрессирования фиброза легкого и персонализации тактики ведения пациента.

Цель исследования

Разработать способ оценки вероятности прогрессирования фиброза легких у пациентов с интерстициальными болезнями легких для определения дальнейшей тактики лечения.

Материалы и методы

Проанализировано 80 морфологически верифицированных случаев ИБЛ у пациентов, проходивших лечение в клинике Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» (далее РНПЦ ПФ) Республики Беларусь в период с 2013 по 2021 г. Критериями включения в исследование являлись: наличие в гистологическом заключении по биопсии легкого указаний на наличие фибротических изменений в легочном интерстиции; возраст пациентов 18 лет и старше; наличие информированного согласия пациентов для проведения исследования. Критериями невключения в исследование являлись:

неоплазия; инфекционное заболевание с гранулематозным воспалением; неясная этиология заболевания; пневмокозиозы; системные заболевания соединительной ткани; проявления лекарственной токсичности и лучевого фиброза.

Возраст пациентов составил от 29 до 83 лет. Проводилась оценка жалоб (сухой кашель, одышка), переносимости физической нагрузки (тест 6-минутной ходьбы), наличия признаков хронической гипоксии (утолщение ногтевых фаланг пальцев кистей или иногда стоп в виде «барабанных палочек»), наличия характерного акустического признака (крепитация или «треска целлофана»). У пациентов определяли уровень сатурации крови в покое и при активности, выполняли общеклинические анализы крови и анализ кислотно-основного состояния крови, проводили рентгенологическое исследование (компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), в том числе в динамике, спирографию и бодиплетизмографию (форсированная жизненная емкость лёгких (ФЖЕЛ), диффузионная способность лёгких (DLCO)). Для верификации диагноза ИБЛ всем пациентам, включенным в исследование, выполнялась видеоассистированная торакоскопия с биопсией из двух или более долей легкого. Выбор сегмента определялся оптимальным доступом к патологически измененным тканям легкого. Количество биоптатов варьировало от 1 до 4.

Наблюдение за пациентами с ИБЛ и мониторинг их клинического состояния осуществлялся в течение 48 месяцев в полном объеме с оценкой динамики заболевания, результатов лечения, сопоставлением клинических, рентгенологических и морфологических данных. Признаками прогрессирования являлись: снижение ФЖЕЛ на $\geq 10\%$; относительное снижение DLCO на $\geq 15\%$; ухудшение симптомов и/или отрицательная динамика по данным КТ ОГК, сопровождающаяся относительным снижением ФЖЕЛ в интервале $\geq 5\%$, но $< 10\%$.

В зависимости от наличия признаков ухудшения клинических и рентгенологических признаков пациенты были разделены на две группы: с фенотипом прогрессирующего фиброза (исследуемая группа, $n=44$, 58,0%) и без фиброза (группа сравнения, $n=36$, 42,0%). Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Table 1. Characteristics of patients enrolled into the study

Показатель	Группа с прогрессирующим фиброзом ($n=42$)	Группа без фиброза ($n=38$)
Возраст, лет; M±m	48,05±13,2	44,37±14,2
Мужской пол, % (абс)	47,62 (20)	65,79 (25)
Дыхательная недостаточность I ст, % (абс)	42,86 (18)	44,74 (17)
Снижение ФЖЕЛ на $\geq 10\%$ и более % (абс)	61,9 (26)	34,21 (13)
Наличие сопутствующей патологии % (абс)	73,8 (31)	57,89 (22)

Для пересмотра и морфологической идентификации паттернов фиброобразования из архива патоморфологического отделения РНПЦ ПФ были отобраны парафиновые блоки и гистологические препараты операционного материала легких пациентов. Пересмотр отобранных микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином и по Массону, проводили на микроскопе Leica DM 2500 в проходящем свете.

Для иммуногистохимического (ИГХ) исследования использовались кроличьи моноклональные антитела к TNF- α , CTGF, фактору роста фибробластов – FGF2 и TGF- β . Срезы отобранных образцов депарафинизировались в ксилоле, а затем регидратировались в батарее спиртов нисходящей концентрации, после чего промывались в дистиллированной воде. В качестве оптически-плотной метки, маркирующей продукт реакции «антиген-антитело» в ткани, использовался диаминобензидин (DAB). Срезы докрашивали гематоксилином Майера.

Все текущие гистологические препараты были оцифрованы автоматизированной системой для сканирования препаратов MoticEasyScanPro 6 (Китай) с разрешением до 400 крат. Микрофотографии (7-10 репрезентативных полей зрения) гистологических срезов импортировались в среду компьютерной программы AperioImageScore v12.4.3.5008 для количественной оценки результатов ИГХ исследования. Оценен ряд показателей в максимально возможном количестве полей зрения по стандартному алгоритму подсчета позитивных пикселей «PositivePixelCount v9». Рассчитаны средняя интенсивность всех пикселей, позитивность (общее количество позитивных пикселей, поделенное на общее количество пикселей).

Данные обработаны непараметрическими методами вариационной статистики с помощью программ Statistica 10.0 («StatSoft Inc., Талс», Оклахома, США) и MedCalc («MedCalc Software», Остенде, Бельгия). Математическая обработка данных включала проверку нормальности распределения количественных показателей в выборке с использованием критерия Шапиро-Уилка и асимметрии кривых распределения. Количественные значения показателей не подчинялись нормальному закону распределения и представлены медианой с интерквартильными размахами. Для сравнения данных между группами использовали критерий U Манна-Уитни. Оценку интегральной диагностической информативности лабораторных тестов проводили с помощью метода построения характеристических кривых (ROC-анализ). О диагностической ценности анализируемых показателей судили на основании расчета чувствительности, специфичности, а также диагностической эффективности теста. Пороговое значение определяли как величину оптимального сочетания чувствительности и специфичности теста при построении кривых зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов. При этом

под чувствительностью методики понимали долю пациентов, у которых данное исследование правильно прогнозирует прогрессирование фиброза легкого в динамике, под специфичностью – долю пациентов, у которых верно спрогнозировано отсутствие прогрессирования фиброза также в динамике. Для построения прогностической модели использовали метод бинарной логистической регрессии. Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи функции правдоподобия. Общую оценку согласия модели и реальных данных проводили с использованием теста согласия Хосмера-Лемешова. Работоспособность модели проверяли на экзаменационной выборке. При всех видах статистического анализа за критическое значение уровня значимости принимали 5%.

Результаты исследования

В качестве группирующей переменной принят категориальный показатель «прогрессирующий» фиброз, принимающий два возможных значения «да/нет». При проведении регрессионного анализа была применена логит-модель, поскольку зависимая переменная является по своей природе бинарной величиной, то есть может принимать только два возможных значения. Логит-модель позволяла перейти к интервалу [-% - +%], вследствие чего возросла чувствительность к изменению комбинаций, сочетаний прогностических признаков.

В логит-модели это делалось с применением уравнения:

$$Y = \frac{\exp(b_0 + b_1X_1 + \dots + b_nX_n)}{1 + \exp(b_0 + b_1X_1 + \dots + b_nX_n)}$$

Переменная Y в уравнении регрессии – это натуральный логарифм отношения шансов для изучаемого события (прогрессии фиброза), который отражает вероятность принадлежности объекта к одной из двух групп. Для исключения из дальнейшего рассмотрения признаков, которые имеют высокий коэффициент парной корреляции, первым

этапом проведен корреляционный анализ данных. Полученные результаты демонстрируют значительно более частую встречаемость морфологического паттерна интерстициального фиброза (ПИФ), высокие значения интенсивности экспрессии (ИЭ) TGF-β и CTGF. Результаты корреляционного анализа показали, что все эти показатели умеренно коррелировали с прогнозом прогрессирования фиброза: R=0,549 для паттерна интерстициального фиброза, R=0,524 для CTGF, R=0,562 для TGF-β.

Обнаруженная взаимосвязь дала основание включить эти показатели в ROC-анализ. Диагностическая эффективность каждого из показателей в отдельности для прогнозирования фиброза легкого, вычисленная на основе их диагностической чувствительности и специфичности, находилась в пределах от 73,8 до 77,5%. Каждый из этих параметров характеризовался хорошей прогностической способностью, о чем свидетельствует площадь под ROC-кривой, которая находилась в пределах от 0,749 до 0,827 (табл. 2).

Для повышения эффективности прогнозирования три отобранных морфологических и ИГХ показателя анализировали методом бинарной регрессии (табл. 3). Пошаговое их включение в статистическую модель привело к составлению регрессионного уравнения (Y1), позволяющего прогнозировать вероятность прогрессирования у пациентов фиброза легкого с чувствительностью 83,3%, специфично-

Таблица 3. Параметры уравнения логистической регрессии Y1

Table 3. Y1 logistic regression equation parameters

Предиктор фиброза	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	ОШ (95%ДИ)
ПИФ	2,487	1,14	12,021 (1,28-112, 73)
ИЭ TGF-β	0,07	0,024	1,07 (1,023-1,124)
ИЭ CTGF	0,05	0,03	1,05 (0,989-1,115)

Примечание: ИЭ – индекс интенсивности; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Note: IE – intensity index, OR – odds ratio, CI – confidence interval.

Таблица 2. Характеристики ROC-кривых для морфологических и иммуногистохимических предикторов при оценке риска прогрессирования фиброза у пациентов с ИБЛ

Table 2. Parameters of ROC curves for morphological and immunohistochemical predictors when assessing the risk of fibrosis progression in patients with interstitial lung diseases

Показатель	Пороговое значение	ДЧ	ДС	ДЭ	AUC	p (против AUC=0,5)
ПИФ	>0,352	0,5238	0,9737	0,7375	0,749	0,0556
ИЭ TGF-β	>0,635	0,7857	0,7368	0,7625	0,827	0,0473
ИЭ CTGF	>0,428	0,7619	0,7895	0,775	0,826	0,0442

Примечание: ИЭ – индекс интенсивности; ДЧ – диагностическая чувствительность; ДС – диагностическая специфичность; ДЭ – диагностическая эффективность; AUC – площадь под ROC-кривой; p (против AUC=0,5) – уровень значимости, при котором оцениваемая AUC статистически значимо отличается от неинформативного значения 0,5.

Note: IE – intensity index, DC – diagnostic sensitivity, DS – diagnostic specificity, DE – diagnostic efficiency, AUC – area under the ROC curve, p (versus AUC=0.5) – significance level at which the estimated AUC is statistically significantly different from the uninformative value of 0.5.

стью 84,2% и диагностической эффективностью 81,25%. Прогностическая ценность положительного результата для данной модели составила 84,21%, прогностическая ценность отрицательного результата – 78,57%.

$$Y = \frac{\exp(-18,655 + 2,487X_1 + 0,07X_2 + 0,05X_3)}{1 + \exp(-18,655 + 2,487X_1 + 0,07X_2 + 0,05X_3)}$$

где Y – вероятность прогнозирования прогрессирования фиброза легких; \exp – основание натурального логарифма – 2,718; X_1 – оценка наличия в биопсии паттерна интерстициального фиброза; X_2 – оценка интенсивности экспрессии TGF- β , X_3 – оценка интенсивности экспрессии CTGF.

Для проверки согласованности модели с исходными данными применяли критерий согласия Хосмера-Лемешева: классификация – goodness-of-fit test, $\chi^2=10,795$; число степеней свободы 8; $p=0,2136$. Тест показывает уровень значимости, при котором не отвергается гипотеза о допустимо незначительных расхождениях между фактической и модельной классификацией «отсутствие прогрессирования фиброза легких» – «прогрессирование фиброза легких».

Для оценки эффективности созданной модели проведен ROC-анализ (табл. 4) с построением кри-

Таблица 4. Характеристики ROC-кривой для логистической регрессионной модели Y

Table 4. Parameters of the ROC curve for Logistic Regression Model Y

Характеристика	Значение
Площадь под ROC-кривой	0,895
Стандартная ошибка	0,037
95% ДИ	от 0,807 до 0,953
p (против AUC=0,5)*	<0,0001

Примечание: p (против AUC=0,5) – уровень значимости, при котором оцениваемая AUC статистически значимо отличается от неинформативного значения 0,5.

Note: p (versus AUC=0.5) is the significance level at which the estimated AUC is statistically significantly different from the uninformative value of 0.5.

вой (рис. 1). Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,895, что соответствует «очень хорошему» качеству созданной модели согласно экспертной шкале AUC; оптимальное пороговое значение вероятности для чувствительности и специфичности данной модели 0,4295.

Таким образом, последовательный анализ результатов проведенного клинико-морфологического

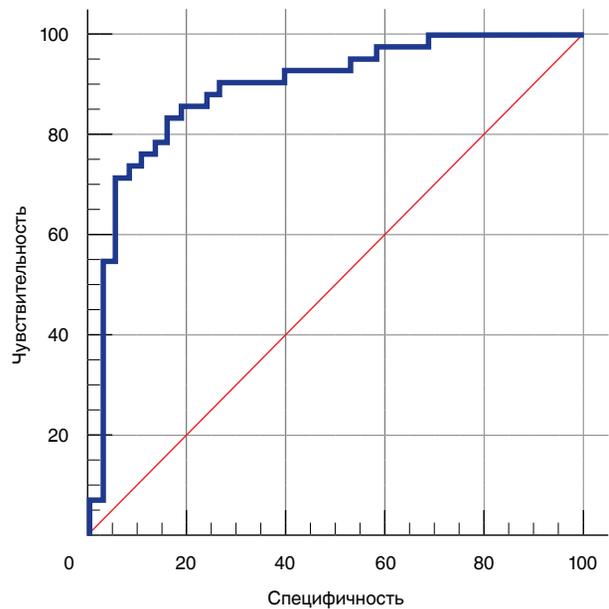


Рис. 1. График ROC-кривой для оценки эффективности модели логистической регрессии Y
Fig. 1. ROC curve aimed to evaluate the effectiveness of Logistic Regression Model Y

исследования привел к созданию регрессионного уравнения, позволяющего с вероятностью 89,5% прогнозировать прогрессирование фиброза легких у пациентов с ИБЛ. В него вошли один морфологический и два ИГХ показателя.

Выводы

1. В результате проведенного регрессионного анализа данных выделены следующие предикторы прогрессирования фиброза легкого у пациентов с ИБЛ: морфологический паттерн интерстициального фиброза, интенсивность экспрессии CTGF, интенсивность экспрессии TGF- β .

2. Разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать прогрессирование фиброза легкого у пациентов с ИЛБ. Результаты проведенного ROC-анализа свидетельствуют о высокой информативности полученной модели.

3. Выделена следующая градация вероятности прогрессирования фиброза легкого у пациентов с ИБЛ: до 0,4295 – низкая, более 0,4295 – высокая. Пациентам с высокой вероятностью прогрессирования фиброза легких показана антифибротическая терапия на ранних стадиях ИБЛ. Также при наличии вероятности высокой скорости развития фибротических изменений необходимо рассмотреть вопрос постановки пациента в лист ожидания трансплантации легких.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Глинская Т.Н. Заболеваемость болезнями органов дыхания населения Республики Беларусь в возрасте старше трудоспособного // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2022. – № 3. – С. 18-31.
2. Arnott J.A., Lambi A.G., Mundy C., et al. The role of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in skeletogenesis // *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*. – 2011. – Vol. 21, № 1. – P. 43-69.
3. Behr J., Günther A., Bonella F. German guideline for idiopathic pulmonary fibrosis // *Pneumologie*. – 2020. – Vol.74. – P. 263–293.
4. Bradley B., Branley H.M., Egan J.J., et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63, Suppl. 5. – P. 1-58.
5. Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases // *Eur. Respir. Rev.* – 2018. – Vol. 27, № 150. – P. 180076. – <https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>
6. 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. – Vol. 4, № 1. – P. e000212. – <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000212>.
7. Fujita M., Shannon J.M., Morikawa O., Gaudie J., Hara N., Mason R.J. Overexpression of tumor necrosis factor- α diminishes pulmonary fibrosis induced by bleomycin or transforming growth factor- β // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2003. – Vol. 29. – P. 669–676.
8. Hinck A.P., Mueller T.D., Springer T.A. Structural Biology and Evolution of the TGF- β Family // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2016. – Vol. 8, № 12. – P. a022103. – <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022103>
9. Kreuter M., Muller-Ladner U., Costabel U. The Diagnosis and Treatment of Pulmonary Fibrosis // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2021. – Vol. 118, № 9. – P. 152-162.
10. Kreuter M., Walscher J., Behr J. Antifibrotic drugs as treatment of nonidiopathic pulmonary fibrosis interstitial pneumonias: the time is now // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2017. – Vol. 23, № 5. – P. 418–425.
11. 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. – Vol. 188, № 6. – P. 733–748.
12. 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. – Vol. 51, № 5. – P. 1800692. – <https://doi.org/10.1183/13993003.00692-2018>
13. White E., Thomas M., Stowasser S. Challenges for Clinical Drug Development in Pulmonary Fibrosis // *Front. Pharmacol.* – 2022. – № 13. – P. 823085 <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.823085>
14. Wollin L., Distler J., Redente E. Potential of Nintedanib in Treatment of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54, № 3. – P. 1900161. – <https://doi.org/10.1183/13993003.00161-2019>

REFERENCES

1. Glinkskaya T.N. Incidence of respiratory diseases in the population above the working age in the Republic of Belarus. *Voprosy Organizatsii I Informatizatsii Zdravookhraneniya*, 2022, no. 3, pp. 18-31. (In Russ.)
2. Arnott J.A., Lambi A.G., Mundy C. et al. The role of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in skeletogenesis. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 2011, vol. 21, no. 1, pp. 43-69.
3. Behr J., Günther A., Bonella F. German guideline for idiopathic pulmonary fibrosis. *Pneumologie*, 2020, vol. 74, pp. 263-293.
4. Bradley B., Branley H.M., Egan J.J. et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*, 2008, vol. 63, suppl. 5, pp. 1-58.
5. Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.*, 2018, vol. 27, no. 150, pp. 180076. <https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>
6. 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, vol. 4, no. 1, pp. e000212. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000212>.
7. Fujita M., Shannon J.M., Morikawa O., Gaudie J., Hara N., Mason R.J. Overexpression of tumor necrosis factor- α diminishes pulmonary fibrosis induced by bleomycin or transforming growth factor- β . *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2003, vol. 29, pp. 669-676.
8. Hinck A.P., Mueller T.D., Springer T.A. Structural biology and evolution of the TGF- β family. *Cold Spring Harbor Perspectives In Biology*, 2016, vol. 8, no. 12, pp. a022103. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022103>
9. Kreuter M., Muller-Ladner U., Costabel U. The diagnosis and treatment of pulmonary fibrosis. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2021, vol. 118, no. 9, pp. 152-162.
10. Kreuter M., Walscher J., Behr J. Antifibrotic drugs as treatment of nonidiopathic pulmonary fibrosis interstitial pneumonias: the time is now. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2017, vol. 23, no. 5, pp. 418-425.
11. 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, vol. 188, no. 6, pp. 733-748.
12. 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, vol. 51, no. 5, pp. 1800692. <https://doi.org/10.1183/13993003.00692-2018>
13. White E., Thomas M., Stowasser S. Challenges for Clinical Drug Development in Pulmonary Fibrosis. *Front. Pharmacol.*, 2022, no. 13, pp. 823085. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.823085>
14. Wollin L., Distler J., Redente E. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54, no. 3, pp. 1900161. <https://doi.org/10.1183/13993003.00161-2019>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белорусский государственный медицинский университет
220083, Республика Беларусь,
г. Минск, пр. Дзержинского, 83
Тел.: + 375 (17) 252-12-01

Лукашевич Анастасия Александровна
Ассистент кафедры патологической анатомии
E-mail: lukashevichaa89@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Belarusian State Medical University
83 Dzerzhinskogo Ave., Minsk,
Republic of Belarus 220083
Phone: + 375 (17) 252-12-01

Anastasia A. Lukashevich
Assistant of Pathological Anatomy Department
Email: lukashevichaa89@mail.ru

ГУ «Республиканский клинический медицинский центр»
Управления делами Президента Республики Беларусь
223052, Республика Беларусь, Минская обл, Минский р-н,
аг. Ждановичи, 81/5
Тел.: + 375 (17) 543-44-44

Юдина Ольга Анатольевна

Кандидат медицинских наук, доцент,
врач-патологоанатом
E-mail: o.yudina@inbox.ru

ГУ «Республиканский научно-практический центр
пульмонологии и фтизиатрии»
220053, Республика Беларусь, г. Минск,
Долгиновский тракт, 157
Тел.: + 375 (17) 373-87-95

Богущ Людмила Степановна

Кандидат медицинских наук, доцент,
ведущий научный сотрудник
E-mail: ludabogush@mail.ru

Давидовская Елена Игнатьевна

Кандидат медицинских наук, доцент, заведующая отделом
пульмонологии и хирургических методов лечения болезней
органов дыхания
E-mail: elena-davidovskaya@yandex.by

Дюсмикеева Марина Игоревна

Кандидат медицинских наук, доцент,
заведующая патологоанатомическим отделением
E-mail: trimige@inbox.ru

Белько Анна Федоровна

Научный сотрудник
E-mail: niipulm@tut.by

Republican Clinical Medical Center
Administration of President of Belarus
81/5 ag. Zhdanovich, Minsk District, Minsk Region,
Republic of Belarus 223052
Phone: + 375 (17) 543-44-44

Olga A. Yudina

Candidate of Medical Sciences,
Morbid Anatomist
Email: o.yudina@inbox.ru

Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology
and Phthisiology
157 Dolginovskiy Road, Minsk,
Republic of Belarus 220053
Phone: + 375 (17) 373-87-95

Ljudmila S. Bogush

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Leading Researcher
Email: ludabogush@mail.ru

Elena I. Davidovskaya

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Department of Pulmonology and Surgical Treatment
of Respiratory Diseases
Email: elena-davidovskaya@yandex.by

Marina I. Dyusmikeeva

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of
Autopsy Department
Email: trimige@inbox.ru

Anna F. Belko

Researcher
Email: niipulm@tut.by

Поступила 15.06.2023

Submitted as of 15.06.2023