

Ю. І. Фещенко, В. К. Гаврисюк, Н. Г. Горovenko, Я. О. Дзюблик, І. В. Ліскіна ЕВОЛЮЦІЯ ПРИНЦИПІВ ДІАГНОСТИКИ І ТЕРАПІЇ ІДІОПАТИЧНОГО ЛЕГЕНЕВОГО ФІБРОЗУ У ПОЛОЖЕННЯХ МІЖНАРОДНИХ КЛІНІЧНИХ НАСТАНОВ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

ЭВОЛЮЦИЯ ПРИНЦИПОВ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА В ПОЛОЖЕНИЯХ МЕЖДУНАРОДНЫХ РУКОВОДСТВ

Ю. І. Фещенко, В. К. Гаврисюк, Н. Г. Горovenko,
Я. А. Дзюблик, І. В. Ліскіна

Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — это специфическая форма хронической прогрессирующей интерстициальной фиброзирующей пневмонии неизвестной природы, наблюдаемая в основном у лиц старше 50 лет, ограниченная поражением легких и ассоциированная с гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии.

Распространенность ИЛФ, по данным эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, колеблется от 1,25 до 63 случаев на 100 000 населения. При этом ИЛФ характеризуется чрезвычайно неблагоприятным прогнозом — средняя продолжительность жизни больных от момента установления диагноза составляет от 2,5 до 3,5 лет.

В 2000 году Американское торакальное общество (ATS) и Европейское респираторное общество (ERS) опубликовали первое международное положение по диагностике и лечению ИЛФ — American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement.

Опыт научных исследований, накопленный в последующие 10 лет, обусловил необходимость уточнения критериев диагностики заболевания и пересмотра некоторых принципов лечения больных. В связи с этим в 2011 году было опубликовано новое руководство по диагностике и ведению ИЛФ, принятое Американским торакальным обществом, Европейским респираторным обществом, Японским респираторным обществом (JRS) и Латиноамериканской торакальной ассоциацией (ALAT) — An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. В 2015 году опубликованы раздел «Лечение», а в 2018 году — раздел «Диагностика» в новой редакции.

В представленном нами обзоре рассмотрены принципы и алгоритмы диагностики и терапии ИЛФ, их изменения за период времени с момента опубликования первого Положения.

Суммируя результаты обзора, можно заключить, что эволюция принципов диагностики, в результате которой были существенно сужены показания к хирургической биопсии легкого для верификации диагноза, была обусловлена бурным развитием технологий в области компьютерной томографии легких. Возможности КТ в настоящее время возросли настолько, что по результату морфологической диагностики этот метод стал успешно конкурировать с методом гистопатологического исследования.

Изменения принципов терапии были вызваны пересмотром механизмов патогенеза ИЛФ. За период с 2000 года большинство специалистов пришло к выводу, что основным звеном патогенеза является все же не воспаление, а процесс фиброобразования, который вначале выполняет защитную функцию, а затем по каким-то, пока не установленным, причинам приобретает неконтролируемый прогрессирующий характер. В связи с этим на смену глюкокортикостероидам, обладающим мощными противовоспалительными свойствами, пришли антифибротические препараты.

В публикации представлен также обзор результатов основных рандомизированных клинических исследований безопасности и

EVOLUTION OF PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS IN THE INTERNATIONAL GUIDELINE STATEMENTS

Y. I. Feshchenko, V. K. Gavrysiuk, N. G. Gorovenko,
Y. A. Dziublyk, I. V. Liskina

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is specific form of chronic progressive interstitial fibrosing pneumonia of unknown nature, mainly occurring in patients > 50 years of age, limited to the lungs and associated with histological and/or radiological pattern of usual interstitial pneumonia.

Epidemiological studies estimate that prevalence of ILF in different countries varies between 1,25 and 63 cases per 100 000 persons. Along with that, ILF is characterized by unfavorable prognosis — median survival time ranges within 2,5–3,5 years from the time of diagnosis.

In 2000 American thoracic society (ATS) and European respiratory society (ERS) published first international statement on diagnosis and treatment of ILF — American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement.

Data from studies, accumulated during next 10 years of research, determined the necessity of update of certain diagnostic criteria and principles of therapy. In this regard, a new guideline for diagnosis and treatment of IPF was published in 2011 and approved by ATS, ERS, Japanese Respiratory Society (JRS) and Latin American Thoracic Association (ALAT) — An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. A new update on "Treatment of IPF" was published in 2015, and chapter "Diagnosis" was updated later in 2018.

Current literature review focuses on the principles and algorithms of IPF treatment and the changes in guidelines, occurred from the time of first Statement published.

Summarizing review results, we can conclude, that evolution of diagnostics principles, which limited the indications for surgical lung biopsy for the purpose of diagnosis verification, is caused by explosive technological advances in the field of chest computed tomography. The capability of computed tomography has grown to such an extent, that in terms of morphological diagnosing this method can compete with histological examination.

The changes in management principles were evoked by the revision of IPF pathogenesis mechanisms. Since 2000, most of the experts concluded, that fibrosis, rather than inflammation, was the leading link of pathogenesis. A fibrosing process, initially playing a reparative role, further due to unknown reasons, gains an uncontrolled progressive character. Accordingly, antifibrotic compounds, such as pirfenidone and nintedanib, came to substitute glucocorticosteroids, known for their powerful anti-inflammatory potential.

The publication also presents the review of most relevant randomized clinical trials on safety and efficacy of antifibrotic drugs — pirfenidone and nintedanib.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, diagnostics, treatment, algorithms, pirfenidone, nintedanib.

Ukr. Pulmonol. J. 2021;29(3):5–23.

ефективності антифібротических препаратів — пирфенидона и нинтеданиба.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, диагностика, лечение, алгоритмы, пирфенидон, нинтеданиб.

Укр. пульмонол. журнал. 2021;29(3):5–23.

Фещенко Юрій Іванович
Директор ДУ "Національний інститут
фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського Національної академії
медичних наук України"
Академік НАМН України, професор
10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,
Тел.: 380 44 275-04-02, факс: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

Yurii I. Feshchenko
Director of National Institute of phthisiology
and pulmonology named after F. G. Yanovskii
National Academy of medical sciences of Ukraine
Academician of NAMS of Ukraine, professor
03038, Kyiv, 10, M. Amosova str.
Tel.: 380 44 275 0402, fax: 380 44 275 2118
admin@ifp.kiev.ua

Ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ) — це специфічна форма хронічної прогресуючої інтерстиціальної фіброзуючої пневмонії невідомої природи, яка спостерігається головним чином у осіб старше 50 років, обмежена ураженням легень та асоційована із патогістологічним і/або радіологічним патерном звичайної інтерстиціальної пневмонії.

Епідеміологія

Показники захворюваності та розповсюдженості ІЛФ в значній мірі залежать від віку. Так, захворюваність ІЛФ серед осіб старше 70 років в 10 разів перевищує аналогічний показник в загальній популяції [1].

Найбільш точні дані про захворюваність та поширеність ІЛФ отримані в дослідженні, проведеному в США E. R. Fernandez-Perez і співавт. [2], оскільки автори застосовували жорсткі критерії верифікації діагнозу — вік > 50 років, наявність патерну звичайної інтерстиціальної пневмонії (ЗІП) при патогістологічному вивченні біоптатів легень або достовірних ознак ЗІП-патерну при комп'ютерній томографії (КТ). В результаті встановлено, що захворюваність ІЛФ склала 8,8 випадків на 100 000 населення в рік, поширеність — 27,9 випадків на 100 000.

За останні роки кількість хворих ІЛФ збільшується.

Потенційні фактори ризику

Хоча ІЛФ за визначенням — захворювання невідомої етіології, описані потенціальні фактори ризику.

Паління цигарок. Паління асоціюється з розвитком ІЛФ, особливо у осіб зі стажем паління понад 20 пачок-років [3, 4].

Вплив факторів оточуючого середовища. Значно підвищений ризик пов'язаний з експозицією пилу металів (латунь, свинець, сталь) та пилу деревини (сосна). Вплив факторів оточуючого середовища підтверджує

наявність в лімфатичних вузлах хворих ІЛФ підвищеної кількості неорганічних частинок на автопсії [5, 6].

Мікробні агенти. У кількох дослідженнях вивчалася можлива роль хронічної вірусної інфекції в етіології ІЛФ [7–13]. Більшість досліджень було зосереджено на вірус Епштейна-Барра (EBV) і гепатиту С. І білок, і ДНК EBV були виявлені в легеневої тканини пацієнтів з ІЛФ, зазвичай в альвеолярних епітеліальних клітинах [7, 9].

Однак попередня імуносупресивна терапія у багатьох пацієнтів, що робить інфекцію потенційним ускладненням, а також висока поширеність EBV в загальній популяції поки не дозволяють зробити остаточних висновків про роль інфекції в ІЛФ [8, 10, 13].

Гастроєзофагальний рефлюкс. Результати декількох досліджень показали, що гастроєзофагальний рефлюкс, у зв'язку із мікроаспірацією, є фактором ризику ІЛФ [14–16].

Генетичні фактори. Є повідомлення щодо сімейної форми ІЛФ (наявність захворювання у 2 і більше біологічних членів сім'ї), хоча кількість таких випадків становить менше 5 % [17–21]. Значна географічна концентрація випадків сімейного легеневого фіброзу серед жителів Фінляндії підтверджує значимість генетичних факторів у розвитку ІЛФ [19].

Ключові ланки патогенезу ІЛФ [22]

Внаслідок впливу якого-небудь невстановленого фактору пошкоджується нормальний структурний прошапок, який розділяє порожнину альвеоли від просвіту капіляру. Він складається із епітеліальних клітин, базальної мембрани і ендотеліальних клітин капіляру (рис. 1–2).

Далі включаються репаративні процеси із вивільненням епітеліально-клітинних медіаторів і проникненням факторів крові, включаючи фактори коагуляції, в просвіт альвеол (рис. 3). Процес набуває організуючого характеру, ініціюється рубцювання (рис. 4), та на яко-

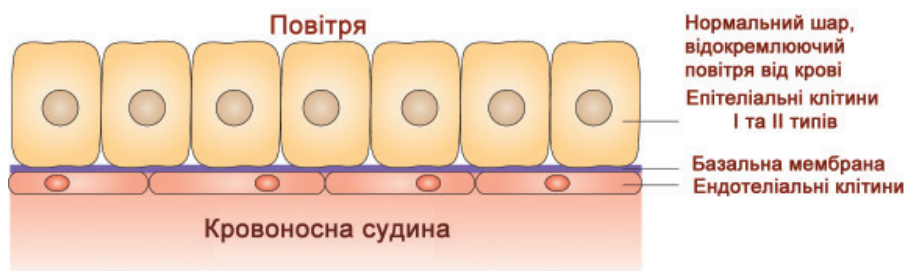


Рис. 1. Нормальні альвеоло-капілярні структури

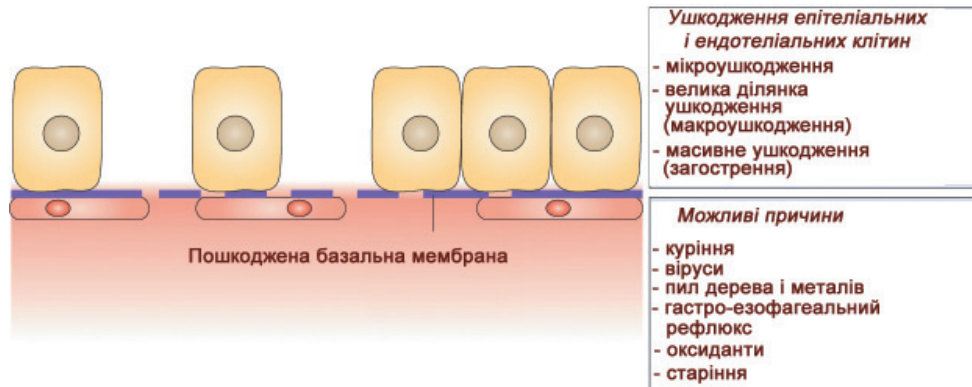


Рис. 2. Пошкодження легень, ініціація репаративних процесів

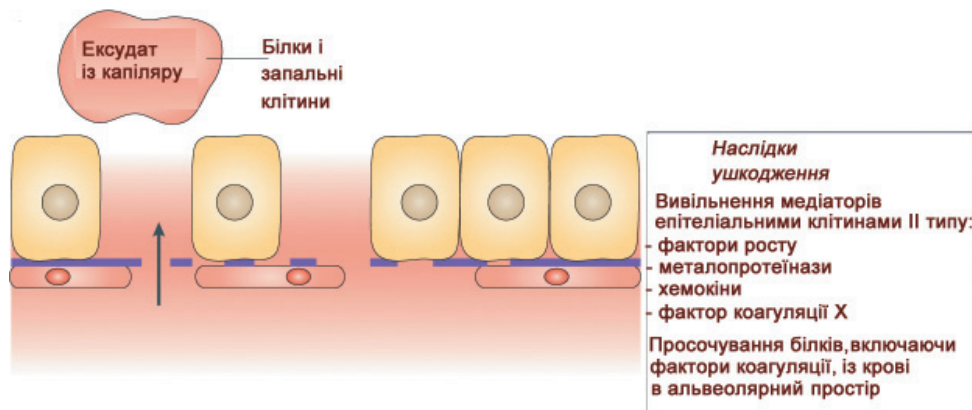


Рис. 3. Наслідки пошкодження, включаючи звільнення епітеліально-клітинних медіаторів, і проникнення факторів крові в альвеолярний простір

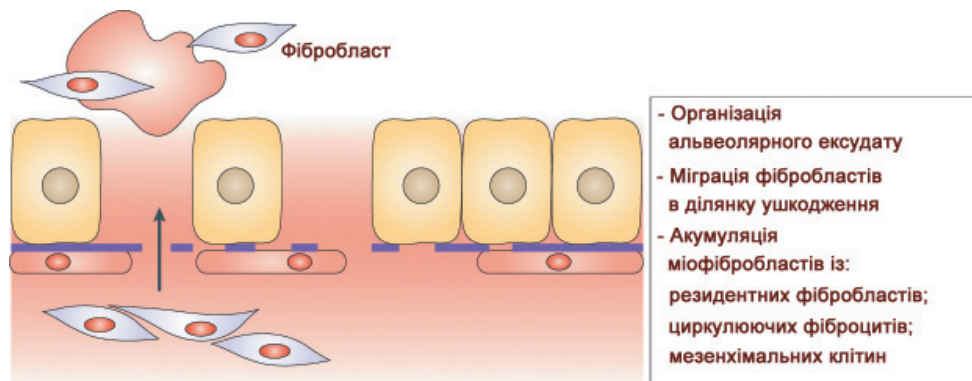


Рис. 4. Процес пошкодження стає організуючим, ініціюється рубцювання

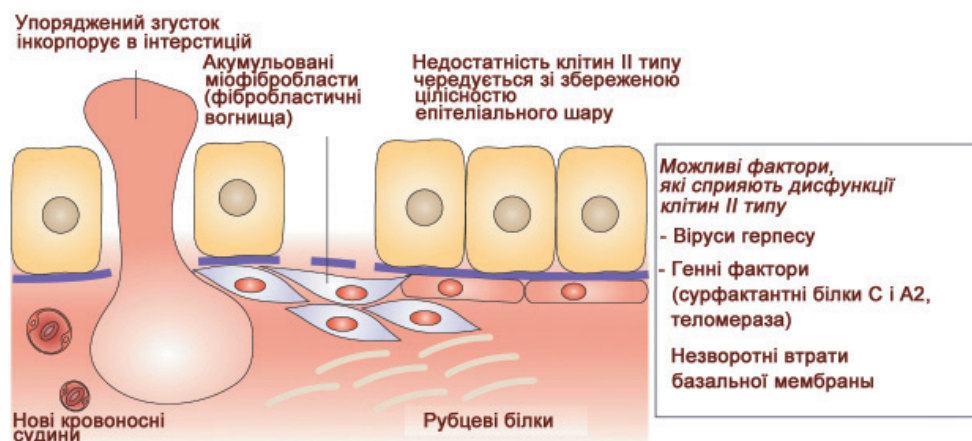


Рис. 5. Ділянки пошкодження заміщуються рубцевою тканиною, але альвеоло-капілярний шар не відновлюється, і фіброзуючий процес триває.

мусь етапі процес фіброзування виходить з під контролю (рис. 5). Причини ушкодження, в рівній мірі як і причини прогресуючого фіброзування, до нинішнього часу не встановлені.

Клінічні симптоми, варіанти перебігу

Симптоми

ІЛФ зазвичай проявляється поступово наростаючою задишкою та непродуктивним кашлем, який нерідко має приступоподібний характер і відрізняється рефрактерністю до протикашльових засобів [23, 24]. Відмінною особливістю ІЛФ є непомітна поява симптомів — пацієнт зазвичай не може точно вказати терміни появи задишки з точністю до півроку, а іноді і більше. Серед хворих преважують чоловіки. ІЛФ типово виникає на шостому або сьомому десятилітті життя. Пацієнти у віці до 50 років зустрічаються рідко, у таких хворих в подальшому можуть проявитися симптоми системного захворювання сполучної тканини, які були відсутні на момент встановлення діагнозу ІЛФ. У більшості хворих період від початку появи симптомів до звернення до лікаря перевищує 6 місяців [25].

Деформація нігтьових фаланг у вигляді «барабаних паличок» має місце у 25–50 % пацієнтів. При цьому феномен «тріск целофану» у кінці видиху визначається у нижніх відділах, а потім і над всією поверхнею легень [26]. У зарубіжній літературі використовується інший термін — *Velcro-type crackles*, що означає тріск застібки-«липучки» при її розстібуванні.

Ознаки легеневого серця (периферичні набряки) можуть спостерігатися на пізніх стадіях захворювання [25].

Варіанти перебігу

Клінічний перебіг ІЛФ характеризується поступовим погіршенням стану хворих, однак часто настає різке прогресування, яке пов'язане із вірусною інфекцією, розвитком пневмонії або дифузного альвеолярного ушкодження [23, 26].

У більшості пацієнтів захворювання повільно, але неухильно прогресує («повільне прогресування»), деякі пацієнти залишаються стабільними («стабільний перебіг»), тоді як у інших спостерігається стрімке погіршення («швидке прогресування») (рис. 6) [27].



Рис. 6. Варіанти перебігу ІЛФ

Менша частина пацієнтів може відчувати непередбачуване гостре погіршення їх хвороби (блискавичне) або внаслідок вторинних ускладнень, таких як пневмонія, або з невідомих причин. Це може вести до смерті або істотно погіршити стан пацієнтів. Відносна частота таких варіантів захворювання невідома.

Варіант перебігу захворювання у конкретного пацієнта в момент постановки діагнозу непередбачуваний. У більшості хворих спостерігається повільне поступове прогресування протягом декількох років. Деякі пацієнти залишаються стабільними, тоді як у інших спостерігається швидке прогресування. У частини хворих відзначаються епізоди гострого респіраторного погіршення. Участь різних фенотипів ІЛФ, географічних, етнічних, культурних, расових та інших факторів у формуванні варіанту перебігу хвороби до теперішнього часу не встановлена.

Загострення ІЛФ

Недавні спостереження підтвердили, що гостре респіраторне погіршення спостерігається у меншій частини хворих ІЛФ (приблизно 5–10 % щорічно). Ці епізоди можуть бути вторинними по відношенню до таких станів, як пневмонія, легенева емболія, пневмоторакс, серцева недостатність. Якщо причина гострого респіраторного погіршення не може бути визначена, використовується термін «загострення ІЛФ» [27]. Зараз неясно, чи є загострення ІЛФ просто маніфестацією неідентифікованого дихального ускладнення (легеневі емболії, інфекція), що сприяє загальному погіршенню перебігу ІЛФ, або представляє природне прискорення патобіологічного процесу. Дані, отримані при аналізі експресії генів у пацієнтів з ІЛФ, не підтверджують інфекційну етіологію.

Історично критерій загострення ІЛФ включає незрозуміле посилення задишки протягом одного місяця, наявність симптомів гіпоксемії як результат важкого порушення газообміну, нові радіологічні альвеолярні інфільтрати і відсутність альтернативного пояснення (інфекція, легенева емболія, пневмоторакс або серцева недостатність). Загострення може з'явитися в будь-який момент перебігу ІЛФ, а іноді є першою маніфестацією хвороби. Можуть спостерігатися посилення задишки, лихоманка, і/або підвищене виділення мокротиння. Фактори ризику загострення ІЛФ не встановлені, хоча є відомості про гостру респіраторну декомпенсацію після торакальних операцій та бронхоальвеолярного лаважу. Неясно, чи були ці випадки істинними загостреннями або були наслідком ускладнення відповідних процедур.

Загострення ІЛФ проявляється гострим або організуючим дифузним альвеолярним пошкодженням, або, рідше, організуючою пневмонією в зонах відносно збереженої легеневої тканини далеко від найбільш фіброзних ділянок [27].

Присутність морфологічного паттерну звичайної інтерстиціальної пневмонії (ЗІП) є обов'язковою для діагностики ІЛФ.

Патогістологічний патерн ЗІП

Характерною патогістологічною ознакою і головним діагностичним критерієм є гетерогенне чергування при малому збільшенні областей фіброзу і стільникових змін

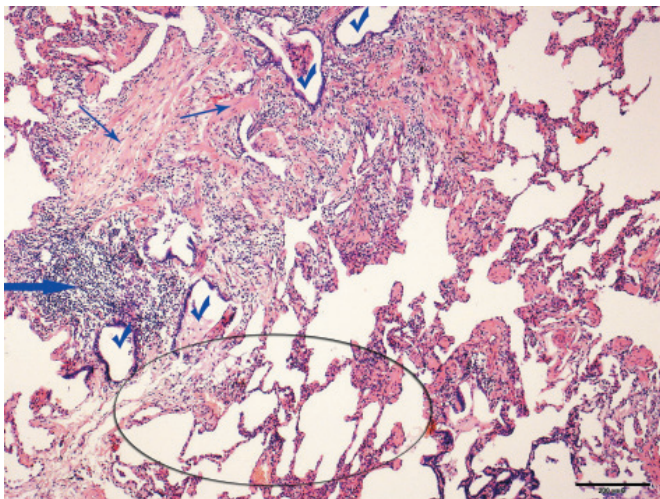


Рис. 7. Хворий К., 68 років, ІЛФ, хірургічна біопсія легені. На малому збільшенні представлений типовий патерн ЗІП. Визначається гетерогенність гістологічних змін легеневої тканини — представлений як фрагмент розростань фіброзної тканини, так і ділянки мало зміненої легеневої паренхіми, з ознаками розтягування порожнин альвеол (овал). Поодинокі мікроцисти (галочки), вистелені бронхіолярним епітелієм, серед фіброзних розростань (стрілочки). У деяких кістозних порожнинах — слизові маси з невеликими включеннями злущених клітин епітелію, макрофагів, лімфоцитів. Одиначні помірні лімфоїдноклітинні скупчення (стрілка). Численні міофібробластичні вогнища. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: × 40

з ділянками менш ураженої або нормальної паренхіми [28, 29] (рис. 7).

Ці патогістологічні зміни часто спостерігаються в субплевральних і парасептальних ділянках. Запалення зазвичай слабе, характеризується плямистою інтерстиціальною інфільтрацією лімфоцитами і плазматичними клітинами з гіперплазією пневмоцитів 2 типу та бронхіолярного епітелію. Зони фіброзу складаються переважно з щільного колагену, хоча також постійно знаходять

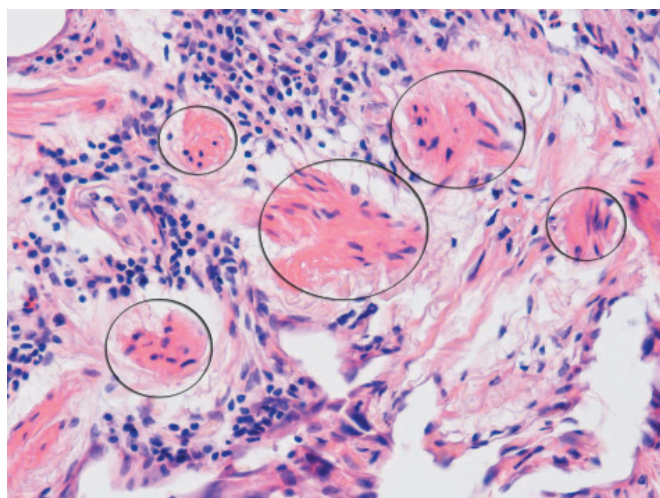


Рис. 8. Хворий К., 68 років, ІЛФ, хірургічна біопсія легені. На великому збільшенні представлено кілька типових міофібробластичних вогнищ серед фіброзних розростань і скупчень лімфоїдних клітин. Колами позначені міофібробластичні вогнища. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: × 200

розсіяні опуклі субепітеліальні осередки проліферуючих фіброblastів і міофіброblastів (так звані вогнища фіброblastів).

Фіброblastичні фокуси являють собою дрібні вогнища з наявністю фіброblastів і міофіброblastів в ніжно пофарбованій міжклітинній речовині (рис. 8).

Фіброblastичні фокуси не є специфічною ознакою ЗІП, проте їх наявність, причому в значній кількості, є важливою умовою для встановлення діагнозу.

«Стільникові» зміни виявляють в більшості операційних біопсій легеневої тканини, вони представляють собою розширені повітряні простори, зазвичай вистелені кубічним епітелієм, серед вогнищ фіброзу (рис. 9).

Усередині мікрокіст часто присутні слизові маси, а також можуть бути включення з альвеолоцитів, клітин крові та запалення.

Ділянки фіброзу, не пов'язані зі «стільниками» — ще одна типова гістологічна ознака ЗІП. У вогнищах фіброзу і в стінках «стільників» часто можна бачити гіперплазію гладких м'язів, яка в частині спостережень може бути вельми вираженою.

При ЗІП можливе виявлення плоскоклітинної метаблазії бронхіолярного епітелію, а також епітелію, що вистилає аденоматозні «стільникові» структури, рідко — оссифікації, облітеруючого ендартеріїту. Однак ці зміни неспецифічні і розвиваються внаслідок первинного ураження.

При дослідженні біопсій в фазу гострої ЗІП має місце поєднання картини ЗІП та дифузного альвеолярного пошкодження (ДАП) або, рідше, — організуючої пневмонії.

ДАП при загостренні ЗІП характеризується мозаїчною картиною ураження легенів, з потовщенням

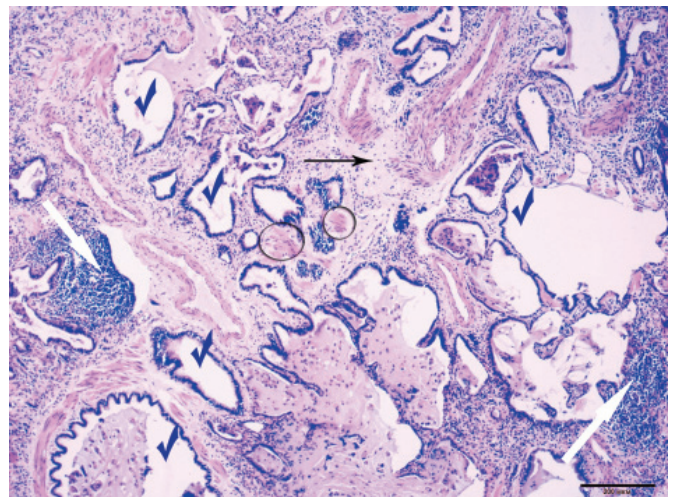


Рис. 9. Хворий Т., 70 років, ІЛФ, хірургічна біопсія легені. На малому збільшенні представлений типовий патерн «стільникової» легені. Визначаються численні мікроцисти, вистелені бронхіолярним епітелієм (галочки) серед фіброзних розростань (стрілка). У багатьох кістозних порожнинах визначаються слизові маси з невеликими включеннями злущених клітин епітелію, макрофагів, лімфоцитів. Поодинокі помірні лімфоїдноклітинні скупчення. Останні розташовані переважно перібронхіолярно. Гуртками позначені міофіброblastичні вогнища. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: × 40

міжальвеолярних перетинок за рахунок фібробластів і міофібробластів з мінімальною запальною інфільтрацією, вираженою гіперплазією альвеолоцитів II типу, іноді з ознаками їх атипії, появою гіалінових мембран, фібринових тромбів в дрібних судинах, плоскоклітинної метеплазії бронхіолярного епітелію.

Патерн ЗІП не є патогномонічним для ІЛФ, він зустрічається і при інших інтерстиціальних захворюваннях легень, зокрема при дифузних захворюваннях сполучної тканини з ураженням легень. Тобто ЗІП-патерн не обов'язково вказує на наявність ІЛФ, але у всіх випадках ІЛФ обов'язкова присутність морфологічних ознак ЗІП [27].

ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ

У 2000 році Американське торакальне товариство і Європейське респіраторне товариство опублікували першу міжнародну угоду по діагностиці та лікуванню ІЛФ — **American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement** [28].

Положення передбачало обов'язкову верифікацію діагнозу методом хірургічної біопсії легень. Ця рекомендація була заснована на результатах оцінки достовірності діагностики ІЛФ на основі клінічних симптомів, даних рентгенографії та комп'ютерної томографії органів грудної порожнини в порівнянні з результатами біопсії. Так, достовірність діагнозу, заснованого тільки на клінічних даних, склала 62 %, а застосування рентгенографії і КТ підвищувало точність діагностики всього до 76 %.

Досвід наукових досліджень, накопичений з моменту опублікування у 2000 році угоди по ІЛФ, зумовив необхідність уточнення критеріїв діагностики захворювання і перегляду деяких принципів лікування хворих. Перш за все, це було пов'язано з розвитком технологій в області комп'ютерної томографії. За наступні 10 років діагностичні можливості КТ зросли настільки, що за результатом морфологічної діагностики цей метод став успішно конкурувати з методом патогістологічного дослідження.

У зв'язку з цим в 2011 році було опубліковано нове Положення з діагностики та ведення ІЛФ, прийняте Американським торакальним товариством, Європейським респіраторним товариством, Японським респіраторним товариством і Латиноамериканської торакальної асоціацією — **An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management** [27].

Нове Положення засноване на доскональному огляді опублікованих доказів з використанням так званої GRADE-методології. Ця методологія в даний час використовується не тільки в пульмонології, але і в інших областях клінічної медицини. У чому її суть?

З кожного питання всі доступні докази градуюються за ступенем якості (висока, помірна, низька і дуже низька). Залежно від якості доказів рекомендації визначаються як сильні та слабкі. Сила рекомендацій відображає кількість хворих, для яких бажані ефекти впевнено переважають небажані. Рекомендація, що передбачає використання специфічних лікарських засобів, позначена як

«yes», рекомендація проти використання — як «no». Таким чином, рекомендації визначаються як strong-yes, strong-no, weak-yes, weak-no.

Радіологічний патерн ЗІП

У новому Положенні представлена характеристика КТ-патерну ЗІП (таблиця 1).

Таблиця 1

Критерії звичайної інтерстиціальної пневмонії (ЗІП) за даними комп'ютерної томографії (КТ) високої роздільної здатності

Патерн ЗІП (всі чотири ознаки)	Патерн можливої ЗІП (всі три ознаки)	Невідповідність ЗІП-патерну (яка-небудь із семи ознак)
Переважає субплевральна і базальна локалізація	Переважає субплевральна і базальна локалізація	Переважає локалізація у верхніх або середніх відділах легень
Ретикулярні зміни	Ретикулярні зміни	Переважає перибронховаскулярна локалізація
Стільниковість з або без тракційних бронхоектазів	Відсутність ознак невідповідності ЗІП-патерну (див. третій стовпчик)	Розповсюджені зміни по типу «матового скла» (за площею переважають ретикулярні зміни)
Відсутність ознак невідповідності ЗІП-патерну (див. третій стовпчик)		Розповсюджені мікровузлові утворення (білатерально, переважно у верхніх долях)
		Розсіяні кісти (множинні, білатеральні, віддалені від зон стільниковості)
		Дифузне мозаїчне збіднення малюнка/повітряні пастки (білатерально, в трьох або більше долях)
		Ущільнення у бронхопульмональному сегменті (сегментах), долі (долях)

ЗІП характеризується на КТ ретикулярними тінями, які часто супроводжуються тракційними бронхоектазами. Зазвичай має місце «стільникова легеня», що є вирішальним для встановлення діагнозу. «Стільниковість» на КТ має вид групових кістозних повітряних просторів частіше діаметром 3–10 мм, але інколи до 2,5 см. Вони звичайно розташовуються субплеврально і характеризуються добре контурованими стінками. Зазвичай має місце «матове скло», але не настільки виражене, як ретикулярність. Характерним є базальний та периферичний розподіл ЗІП на КТ, хоча можливий і п'ятнистий. Наявність супутньої плевральної патології (наприклад, плевральні бляшки, кальцинація, значний плевральний випіт) свідчать про альтернативність етіології ЗІП. Мікровузлики, повітряні пастки, нестільникові кісти, розповсюджене «матове скло», консолідації або перибронхіальне розташування повинні вказувати на інший діагноз. Може спостерігатися незначне збільшення медіастінальних лімфатичних вузлів (зазвичай до 1,5 см при вимірюванні по короткій осі). Рентгенографія є менш інформативною, ніж

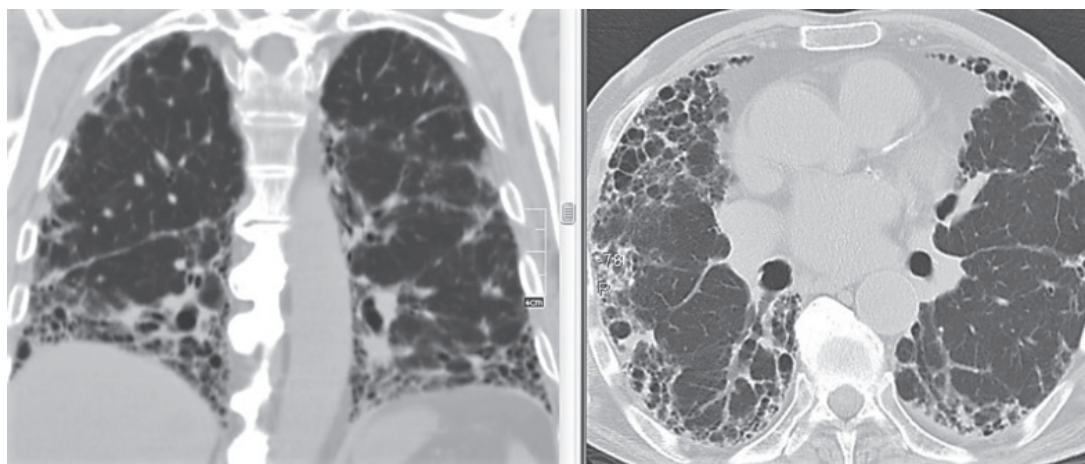


Рис. 10. КТ хворого С., 75 років. КТ-патерн ЗІП: переважає субплевральна та базальна локалізація, спостерігаються ретикулярні зміни і стільниковість при відсутності ознак невідповідності ЗІП-патерну

КТВРЗ, при підозрі на ІЛФ. За деякими даними, чутливість КТ в діагностиці ЗІП досягає 90–100 %. Слід, однак, відмітити, що на результати цих досліджень здійснював вплив характер відбору пацієнтів, оскільки хворих включали із гістологічно підтвердженим діагнозом. Проте патерн ЗІП на КТ із найбільшою ймовірністю відповідає патерну ЗІП за даними хірургічної біопсії легень. Якщо стільниковість відсутня, але наявні інші критерії ЗІП, мова йде про можливу ЗІП, і тоді необхідна хірургічна біопсія легень з метою уточнення діагнозу. У випадках, коли КТ не дозволяє діагностувати ЗІП, хірургічна біопсія легень може показати гістопатологічний патерн ЗІП.

Напевно, не зовсім правильно використовувати термін «КТ-патерн ЗІП», оскільки термін «ЗІП» відноситься до області патогістології. Мабуть, більш коректною є наступне формулювання: «При комбінації чотирьох ознак практично в 100 % випадків спостерігається присутність гістопатологічного патерну ЗІП» [7].

Якщо всі чотири ознаки присутні, хірургічна біопсія не проводиться. Якщо є комбінація трьох ознак, констатується наявність можливої ЗІП, що вимагає підтвердження шляхом біопсії. Наявність навіть однієї із семи перерахованих ознак невідповідності виключає діагноз ІЛФ.

Рисунок 10 демонструє КТ-патерн ЗІП: на томограмі хворого С. присутні всі 4 ознаки (томограми з архіву відділення інтерстиціальних захворювань легень Національного інституту фізичної реабілітації і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України).

На рисунку 11 представлений КТ-патерн можливої ЗІП: на томограмі хворого Д. присутні 3 ознаки — відсутня стільниковість, в зв'язку з чим пацієнту необхідна верифікація діагнозу методом біопсії легені.

Необхідно відзначити, що «стільникова легеня» представляє заключну стадію багатьох інтерстиціальних хвороб легень (end-stage lung) — гіперсенситивного пневмоніту, саркоїдозу легень, резистентного до глюкокортикостероїдної і імуносупресивної терапії; інших форм ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній. У зв'язку з цим важливе значення в діагностиці ІЛФ має урахування семи ознак невідповідності ЗІП-патерни, представлених в таблиці. Слід зазначити, що для виключення діагнозу ІЛФ достатньо присутності навіть однієї з цих ознак.

На рисунку 12 представлені КТ двох пацієнтів з субплевральними стільниковими змінами паренхіми легень. У пацієнта Т. (права частина рисунку) визначається дифузне зниження прозорості паренхіми (денситометрія: –659 HU) за типом «матового скла», що виключає діагноз

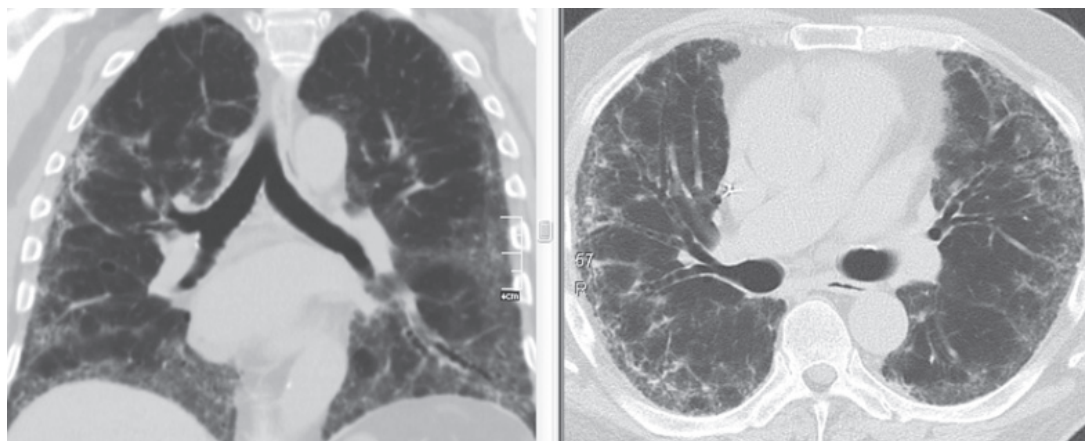


Рис. 11. КТ хворого Д., 64 років. КТ-патерн можливої ЗІП: переважає субплевральна та базальна локалізація, спостерігаються ретикулярні зміни при відсутності ознак невідповідності ЗІП-патерну, однак відсутня стільниковість. Для верифікації діагнозу пацієнту необхідно проведення біопсії легені.

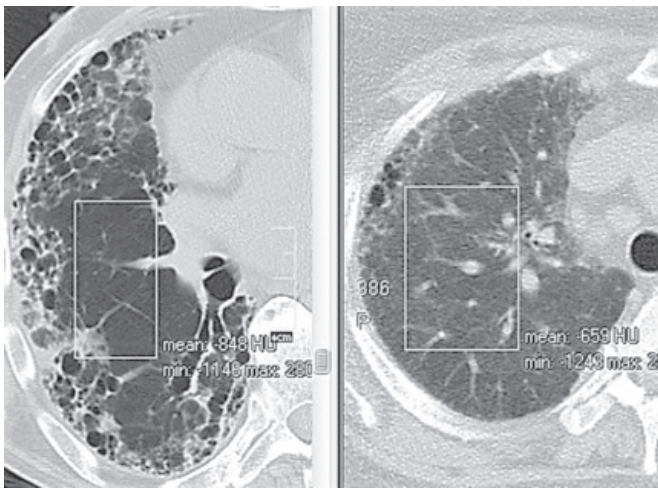


Рис. 12. КТ хворого С., 75 років, ІЛФ (ліворуч), щільність паренхіми: -848 HU. КТ хворого Т., 61 роки, гіперсенситивний пневмоніт (праворуч): великі зміни за типом «матового скла», щільність паренхіми: -659 HU.

ІЛФ. На підставі клінічних та лабораторних даних хворому було встановлено діагноз гіперсенситивного пневмоніту.

Рисунок 13 демонструє КТ-семіотику хворого М., 52 років, з клінічними ознаками, сумісними з діагнозом ІЛФ. Разом з тим на КТ визначаються як мінімум три ознаки, що виключають діагноз ІЛФ — ураження верхньої частки (а), переважно другого сегмента (б); множинні кісти, не пов'язані з ділянками стільниковості (в); ділянка ущільнення паренхіми в шостому сегменті правої легені.

У значній частині випадків синдрому «стільникової легені» вже не вдається встановити його нозологічну належність. Положення по діагностиці та веденню ІЛФ 2011 року рекомендує в таких випадках у формулі діагнозу використовувати термін «некласифікований фіброз легень».

Лабораторні та інструментальні методи

У Положенні 2011 року було відзначено, що бронхоскопія та дослідження бронхо-альвеолярного лаважу

(БАЛ) не мають діагностичної значущості у хворих ІЛФ. Не ясно значення клітинного складу БАЛ для прогнозу при ІЛФ. Попередні дані показують, що наявність циркулюючих фіброцитів (мезенхімальних клітин-попередників) асоціюється з меншим терміном життя.

Ретроспективні дані щодо прогностичної цінності БАЛ-біомаркерів при ІЛФ є обмежені. Проте більшість із них неприйнятні для рутинної клінічної практики. Вивчення рівнів БАЛ-матричних металопротеїназ (ММР) показало, що ММР1 і ММР7 підвищені у хворих з ІЛФ, а ММР7 може корелювати з тяжкістю хвороби.

Стан вентиляційної функції і дифузійної здатності легень

Порушення бронхіальної прохідності, як правило, несумісні з діагнозом ІЛФ — у хворих зазвичай спостерігаються виключно рестриктивні розлади легеневої вентиляції.

Рестриктивні порушення проявляються зменшенням загальної ємності легень (TLC) за рахунок усіх її складових, у тому числі і залишкового об'єму легень (RV). Зменшуються життєва ємність легень (VC), ємність вдиху (IC), резервний об'єм видиху (ERV) і функціональна залишкова ємність легень (ITGV) (рис. 14).

Необхідно відзначити, що у хворих ІЛФ також відзначається різке зменшення форсованої VC (FVC) і об'єму форсованого видиху за першу секунду (FEV_1), що помилково розцінюється як прояв бронхіальної обструкції. Зниження цих показників є наслідком зменшення статичних об'ємів, а також зростання еластичного дихального опору внаслідок фіброзу легень. Відсутність порушень бронхіальної прохідності у хворих ІЛФ підтверджується збільшенням індексу Генслера (FEV_1/FVC) до 90 % і більше.

Найбільш раннім проявом порушень газообміну в легенях є зменшення дифузійної здатності легень — DLCO (рис. 15).

Разом із тим оцінка рестриктивних розладів легеневої вентиляції, дифузійних порушень не має істотного значення в діагностиці ІЛФ і дозволяє лише оцінити ступінь тяжкості ІЛФ, темпи прогресування хвороби та ефективність призначеної терапії.

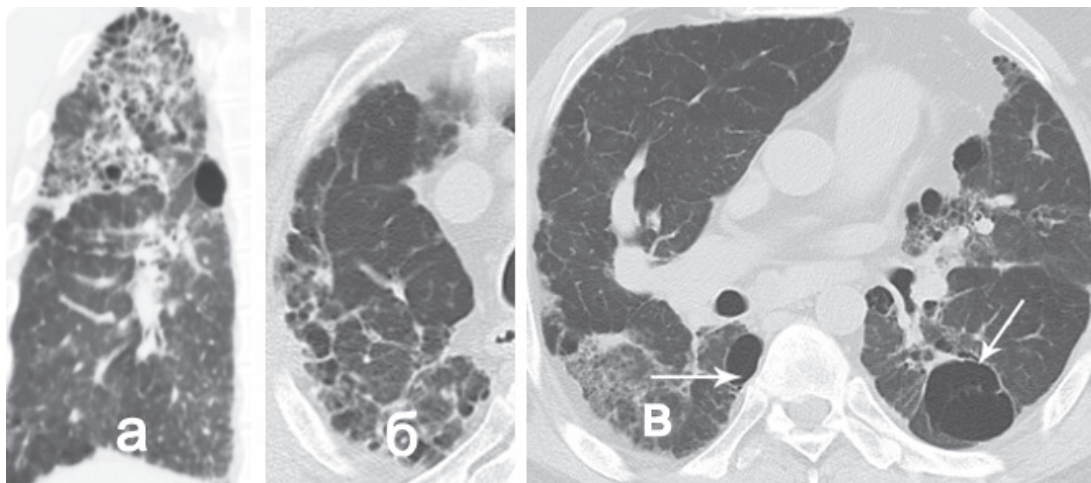
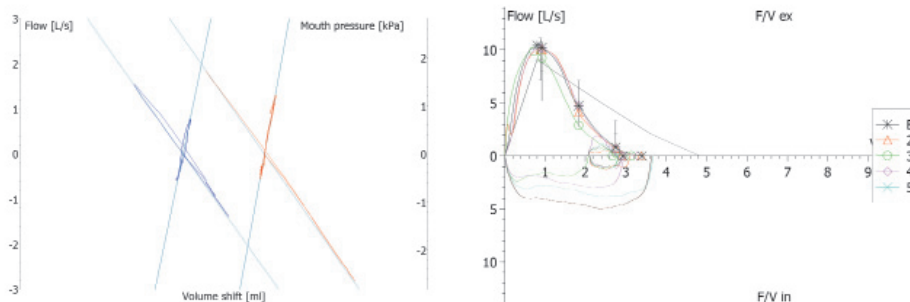


Рис. 13. КТ хворого М., 52 років. Ознаки, що виключають діагноз ІЛФ: ураження верхньої частки (а), переважно другого сегмента (б); множинні кісти (стрілки), не пов'язані з ділянками стільниковості (в); ділянка ущільнення паренхіми в шостому сегменті правої легені (в).

ДУ "Національний Інститут фізичної реабілітації і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України"
Клініко-функціональне відділення
03680, м. Київ, вул. Амосова,10

Bodyplethysmographie

Last Name: Identification: ГСЕ241162
First Name:
Date of Birth: 24.11.1962 Age: 53 Years
Sex: male Weight: 104,0 kg
Height: 183,0 cm



Date		Pred	Best	% (Best/P	Act1	Act2	Act3	Act4	Act5
			18.05.16						
ITGV	[L]	3.67	2.34	63.7	2.35	2.30	2.47	2.21	2.34
RV	[L]	2.33	1.57	67.1		1.55	1.79	1.44	1.63
TLC	[L]	7.54	5.23	69.4		5.18	4.93	4.73	5.30
RV % TLC	[%]	34.63	29.93	86.4		29.98	36.32	30.36	30.75
VC	[L]	5.03	3.67	72.9		3.63	3.14	3.30	3.67
ERV	[L]	1.34	0.77	57.9		0.74	0.68	0.77	0.71
R tot	[kPa*s/L]	0.30	0.25	84.6	0.29	0.23	0.25	0.37	0.20
SR tot	[kPa*s]	1.18	0.70	59.4	0.80	0.64	0.68	1.02	0.56
SR eff	[kPa*s]	1.18	0.58	49.6	0.64	0.55	0.56	1.01	0.47
IC	[L]	3.69	2.89	78.4		2.89	2.46	2.52	2.96
VC MAX	[L]	5.03	3.67	72.9		3.63	3.14	3.30	3.67
FVC	[L]	4.82	3.40	70.4		3.38	3.14	3.30	3.40
FEV1	[L]	3.84	2.93	76.2		2.90	2.67	2.88	2.93
MEF 75	[L/s]	7.98	10.21	127.9		10.01	9.22	10.12	10.21
MEF 50	[L/s]	4.94	4.74	95.8		4.11	2.87	4.73	4.74
MEF 25	[L/s]	2.06	0.81	39.4		0.76	0.30	0.66	0.81
PEF	[L/s]	9.11	10.42	114.4		10.02	9.85	10.19	10.42
MMEF 75/25	[L/s]	3.97	3.08	77.5		2.84	1.61	2.82	3.08
FIV1	[L]		3.63			3.63	1.48	2.24	3.00
MIF	[L/s]		0.86		0.54	0.84	0.83	0.77	0.61
SG tot	[1/(kPa*s)]	0.85	1.43	168.3	1.25	1.57	1.47	0.98	1.77
FEV 1 % FVC	[%]		86.26			85.68	85.07	87.49	86.26

Рис. 14. Бодіплетизмографія хворого Г. 53 років, ІЛФ — рестриктивні порушення вентиляції: зменшення TLC, VC і RV; швидкісні показники FVC і FEV₁ знижені за рахунок зменшення статичних об'ємів, про що свідчить високий індекс Генслера (FEV₁/FVC).

Газовий склад і кислотно-основний стан крові

Потовщення альвеоло-капілярної мембрани в легенях призводить до зниження швидкості альвеоло-капілярної дифузії кисню і розвитку гіпоксемії — зниження напруги кисню в артеріальній крові (PaO₂). При цьому швидкість дифузії вуглекислого газу практично не змінюється, оскільки розчинність вуглекислого газу в біологічних мембранах в 20 разів перевищує аналогічний показник для кисню. Гіпервентиляція внаслідок гіпоксемії призводить до вимивання з крові вуглекислого газу — розвитку гіпокапнії (зниження напруги вуглекислого газу — PaCO₂) і дихального алкалозу. У пізніх стадіях захворювання внаслідок грубих порушень архітектоники легень, скорочення площі функціонуючих ділянок за рахунок заміщення їх фіброзною тканиною відбувається нормалізація PaCO₂ на тлі тяжкої гіпоксемії, а потім і розвиток гіперкапнії — передвісника фатального наслідку.

У 2018 році був опублікований оновлений варіант розділу базового Положення 2011 року, щодо діагностики ІЛФ: **Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline** [30].

У новому документі були внесені деякі зміни в зміст радіологічних та гістопатологічних патернів ЗІП, надані технічні параметри сканування легень, що є оптимальними для діагностики ІЛФ.

Докладно описані основні радіологічні симптомокомплекси, які входять в радіологічний патерн ЗІП/ІЛФ — стільниковість, тракційні бронхоектази і бронхіолоектази, які можуть бути причиною формування ділянок «матового скла» і м'якою ретикуляції.

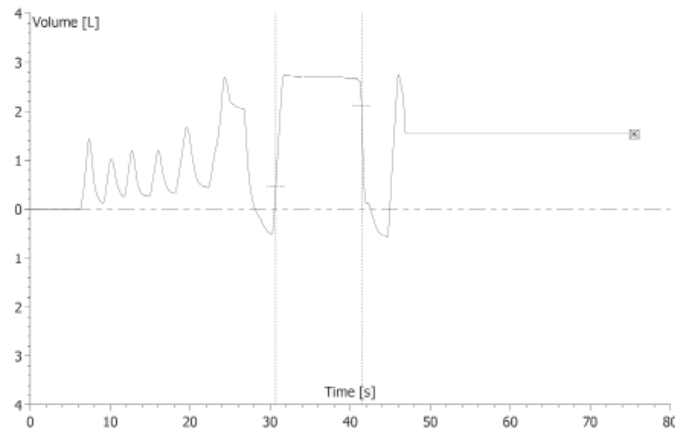
Стільниковість відноситься до кластерних кістозних повітряних просторів з типовим діаметром кіст 3–10 мм, але іноді і більше, з товстими, чітко окресленими стінками. Це зазвичай поєднується з ретикулярними змінами внаслідок тракційних бронхо- і бронхіолоектазів [31]. Стільниковість частіше представлена скупченнями кіст в кілька шарів, але іноді субплевральні кісти можуть бути розташовані в один шар, що створює труднощі для диференціальної діагностики з парасептальною емфіземою і бронхіолоектазом [32].

Тракційні бронхоектази і бронхіолоектази є ключовою ознакою легеневого фіброзу, вони варіюють від тонких нерівностей бронхіальної стінки до значного

ДУ "Національний Інститут фізіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України"
Клініко-функціональне відділення
03680, м. Київ, вул. Амосова,10

Diffusion Single-Breath

Last Name: Identification: PCB241162
First Name:
Date of Birth: 24.11.1962 Age: 53 Years
Sex: male Weight: 104,0 kg
Height: 183,0 cm



	Pred	Best	% (B/P)	Act1	Act2	Act3	Act4	Act5
RV-SB	2.33	1.12	48.0	1.12				
RV%TLC	34.63	25.53	73.7	25.53				
TLC-SB	7.54	4.39	58.2	4.39				
DLCOSB	10.80	3.53	32.7	3.53				
KCO	1.43	0.85	59.3	0.85				
VA	7.39	4.16	56.3	4.16				
VIN	5.03	3.27	65.0	3.27				
FI He		9.57		9.57				
FA He		6.47		6.47				
FI CO		0.265		0.265				
FA CO		0.121		0.121				
TA		10.70		10.70				
ERV	1.34	0.77	57.9	0.77				
FRC	3.67	1.89	51.6	1.89				
FRC%TC	54.93	43.15	78.6	43.15				
Hb		14.60		14.60				
DLCOc	10.80	3.53	32.7	3.53				
KCOc	1.43	0.85	59.3	0.85				
Date		18.05.16						

Рис. 15. Дифузійна здатність легень хворого Г. 53 років, ІЛФ — різко виражене зниження DLCO.

спотворення архітектури з варікозоподібними розширеннями [33–36]. Бронхіолоектази частіше розташовані субплеврально по сусідству зі стільниковими кістами.

Симптом «матового скла» — це ділянка помутніння паренхіми із збереженням на його тлі бронхо-судинного малюнку. Діагностичне значення для ЗІП ділянки «матового скла» набувають в тому випадку, якщо на них накладається ніжний сітчастий малюнок внаслідок бронхіолоектазів [37].

КТВРЗ-патерни

У новому документі виділені чотири діагностичні категорії, які складаються з КТ-симптомів, зазначених в табл. 2. Ці категорії включають ЗІП-патерн (рис. 16), ймовірний ЗІП-патерн (рис. 17), невизначений (сумнівний) ЗІП-патерн (рис. 18) і альтернативний діагноз (рис. 19).

Гістопатологічні патерни

Новий документ рекомендує класифікувати гістопатологічні результати біопсії за чотирма категоріями: «ЗІП», «ймовірна ЗІП», «невизначена (сумнівна) ЗІП» і «Альтернативний діагноз» (табл. 3, рис. 20). Перевага цього підходу полягає в тому, що ця термінологія відповідає категоріям КТВРЗ-патернів (хоча специфіка категорії «альтернативного діагнозу» розрізняється), і це дозволяє нам обговорювати патерни в контексті інших клінічних даних під час мультидисциплінарної дискусії. Це полегшує створення найбільш точного діагнозу для пацієнта незалежно від того, чи поставлений діагноз — ІРФ чи ні ІРФ. Біопсії, позначені як невизначена ЗІП, демонструють патерн фіброзу, що не відповідає критеріям ЗІП або якомусь іншому гістопатологічному патерну фіброзуючої інтерстиціальної пневмонії і, в деяких

Таблиця 2

Патерни звичайної інтерстиціальної пневмонії за даними комп'ютерної томографії високої роздільної здатності [30]

ЗІП	Ймовірна ЗІП	Невизначена (сумнівна) ЗІП	Альтернативний діагноз
<ul style="list-style-type: none"> • Переважає субплевральна і базальна локалізація розподіл часто неоднорідний* • Стільниковість з або без тракційних бронхоектазів/ бронхіолоектазів** 	<p>Переважає субплевральна і базальна локалізація розподіл часто неоднорідний</p> <p>Ретикулярний патерн з периферичними тракційними бронхоектазами або бронхіолоектазами</p> <p>Може мати легкі зміни по типу матового скла</p>	<p>Переважає субплевральна і базальна локалізація</p> <p>Ніжна ретикуляція, може мати легкі зміни по типу матового скла або спотворення архітектури («ранній ЗІП-патерн»)</p> <p>КТ-риси і/або розподіл легеневого фіброзу, що не передбачає будь-якої специфічної етіології («справжня невизначеність для ЗІП»)</p>	<p>Ознаки, які передбачають інший діагноз, включають:</p> <ul style="list-style-type: none"> Розсіяні кісти Мозаїчне збіднення малюнка Розповсюджені зміни по типу «матового скла» Розповсюджені мікровузликові утворення Центрілобулярні вузлики Консолідації <p>Переважає розподіл: перибронховаскулярний перилімфатичний у верхніх або середніх відділах легень</p> <p>Інші:</p> <ul style="list-style-type: none"> Плевральні бляшки (розгляньте азбестоз) Розширений стравохід (розгляньте ЗСТ) Дистальні ерозії ключиці (розгляньте РА) Великий лімфатичний вузол (розгляньте іншу етіологію) Плевральний випіт, плевральні потовщення (враховувати ЗСТ/препарати)

ЗІП — звичайна інтерстиціальна пневмонія, КТ — комп'ютерна томографія, ЗСТ — захворювання сполучної тканини, РА — ревматоїдний артрит;
 * Варіанти розподілу: іноді дифузне, може бути асиметричним; ** Бронхіолоектази накладають на КТ-картину такі риси: легкі зміни по типу матового скла, ретикулярний патерн, легенева осифікація.

випадках, може сприяти альтернативному діагнозу, при цьому категорично не виключається можливість систематичної помилки, що в кінцевому підсумку виявляється, що це є ЗІП.

На рис. 21 представлені рекомендації щодо встановлення діагнозу ІЛФ, заснованого на аналізі різних комбі-

націй радіологічного та гістопатологічного патернів.

Діагностичний алгоритм для ідіопатичного легеневого фіброзу, який починається з формування підозри на ІЛФ і закінчується рішенням мультидисциплінарної дискусії щодо встановлення діагнозу, представлений на рис. 22.

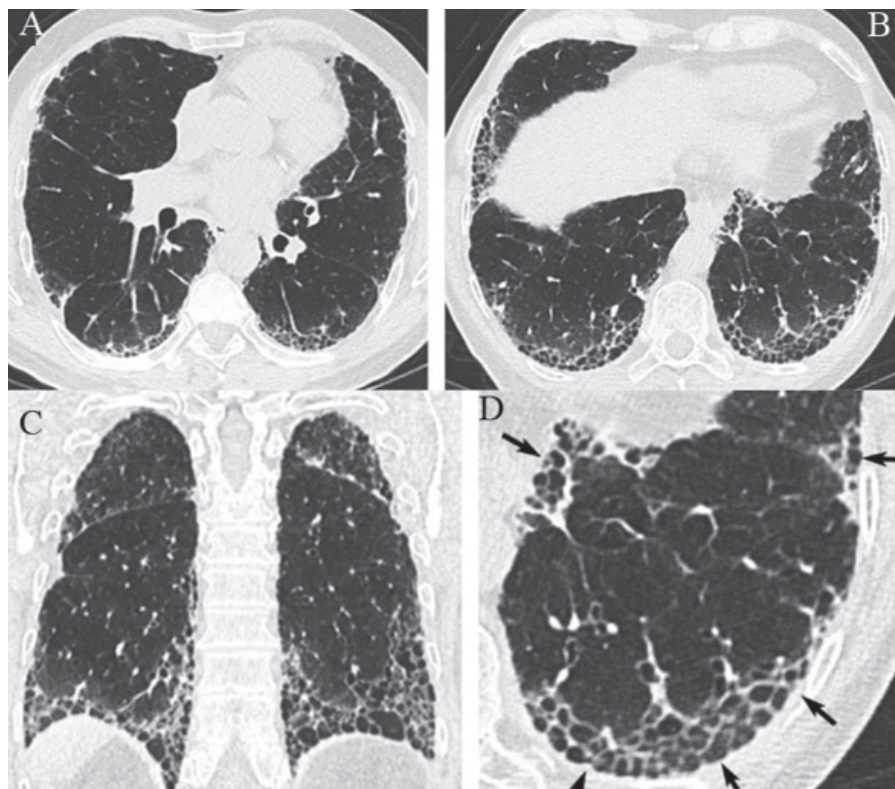


Рис. 16. Комп'ютерна томографія високої роздільної здатності (КТВРЗ), що демонструють патерн звичайної інтерстиціальної пневмонії. Поперечні (аксiальні) зрізи КТ (A, B, D), корональна реконструкція (C), що показують наявність стільникових змін з субплевральним і базальним переважанням. Відзначено одночасна присутність м'якого «матового скла» (D) Збільшене зображення лівої нижньої частки, що показує типові характеристики сот, що складаються зі скупчень кістозних повітряних просторів з чітко окресленими стінками і варіабельним діаметром, видимих в одному або декількох шарах (стрілки) [30].

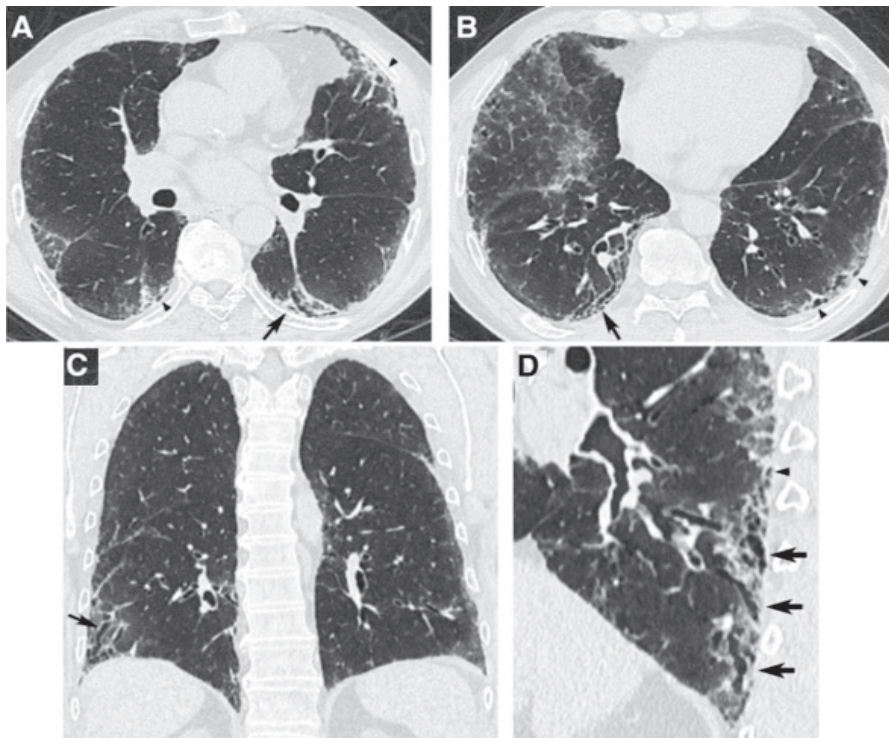


Рис. 17. КТВРЗ-патерн ймовірної звичайної інтерстиціальної пневмонії. Поперечні зрізи (A, B), корональна реконструкція обох легень (C), збільшене сагітальне зображення правої нижньої частки (D) ілюструють наявність ретикулярного патерну — периферичні бронхіолоектази з субплевральним та базальним переважанням. Залежно від орієнтації відносно площини КТ-зрізу периферичні тракційні бронхіолоектази виглядають як тубулярні (стрілки) або кістозні (наконечники стрілок) структури. Відзначено одночасна присутність помірного помутніння за типом матового скла в субплевральних областях обох легень і відсутність стільникових змін [30].

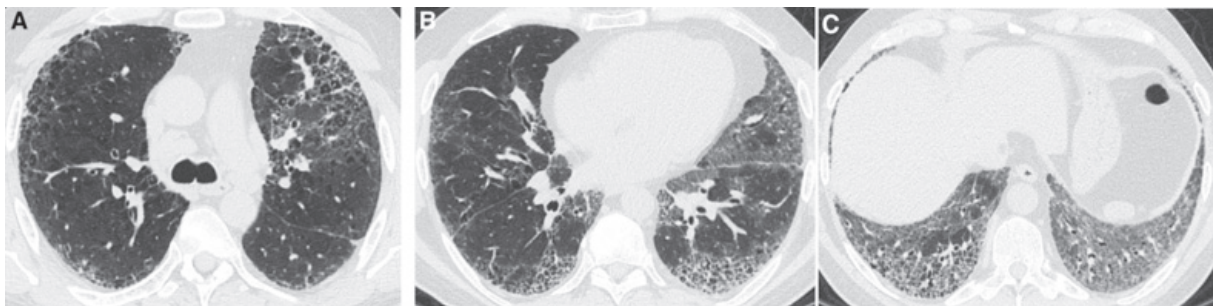


Рис. 18. КТВРЗ-патерн невизначеної (сумнівної) звичайної інтерстиціальної пневмонії (A–C). Поперечні зрізи показують велику інфільтрацію легень, що поєднує в собі стільники, помутніння за типом матового скла від легкого до помірного ступеня, асиметричний розподіл між обома легеньми і відсутність субплеврального переважання [30].

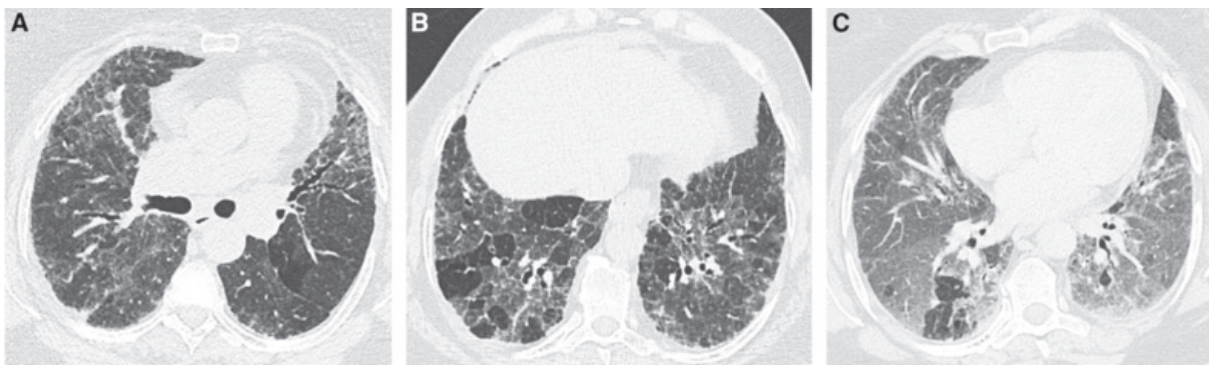


Рис. 19. КТВРЗ-патерн, що дозволяє припустити альтернативний діагноз фіброзу легень. Поперечні зрізи КТ (A і B), отримані на глибокому вдиху, показують дисеміновану інфільтрацію легень, зберігаються деякі вторинні легеневі часточки в базальних відділах легень. Поперечний зріз КТ, отриманий на видиху (C), підтверджує долькову повітряну пастку. Всі дані свідчать про хронічний гіперсенситивний пневмонит [30].

Таблиця 3

Гістопатологічні патерни звичайної інтерстиціальної пневмонії [30]

ЗІП	Ймовірна ЗІП	Невизначена (сумнівна) ЗІП	Альтернативний діагноз
Щільний фіброз з архітектурним спотворенням (т. е. деструктивне рубцювання і / або стільниковість)	Деякі гістологічні ознаки з стовпчика 1 присутні, але не в тій мірі, щоб встановити певний діагноз ЗІП/ІЛФ	Фіброз з або без архітектурного спотворення, з особливостями або на користь патерна, відмінного від ЗІП, або на користь ЗІП, що вторинна по відношенню до іншої причини *	Ознаки гістологічних патернів інших ІП (таких як відсутність вогнищ фіброblastів або м'який фіброз) у всьому матеріалі біопсії
Переважає субплевральний і/або парасептальний розподіл фіброзу	Та		Гістологічні знахідки, які вказують на інші захворювання
Неоднорідне (плямисте) ураження паренхіми фіброзом	Відсутність ознак, які передбачають альтернативний діагноз	Деякі гістологічні ознаки з стовпчика 1 присутні, однак з ознаками, які передбачають альтернативний діагноз**	(гіперсенситивний пневмоніт, Лангерганс-клітинний гістіоцитоз, саркоїдоз, ЛАМ)
Вогнища фіброblastів	Або		
Відсутність ознак, які передбачають альтернативний діагноз	Стільниковість тільки		

ЗІП — звичайна інтерстиціальна пневмонія, ІЛФ — ідіопатичний легеневи фіброз; ІП — ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії; ЛАМ — лімфангіолейоміоматоз. * Гранульоми, гіалінові мембрани (крім випадків, пов'язаних із загостренням ІЛФ, яке може бути проявом у деяких пацієнтів), виражені зміни в центральних відділах дихальних шляхів, області інтерстиціального запалення без асоційованого фіброзу, виражений хронічний фіброзний плеврит, організуюча пневмонія. Такі особливості можуть бути неочевидні або легко непомітні невідповідному оці, і їх часто необхідно спеціально шукати. **Ознаки, які повинні викликати побоювання щодо ймовірності альтернативного діагнозу, включають запальний інфільтрат клітин далеко від ділянок стільникових змін, виражену лімфоїдну гіперплазія і чітко бронхіолоцентричний розподіл, що може включати велику перібронхіоларну метаплазію.

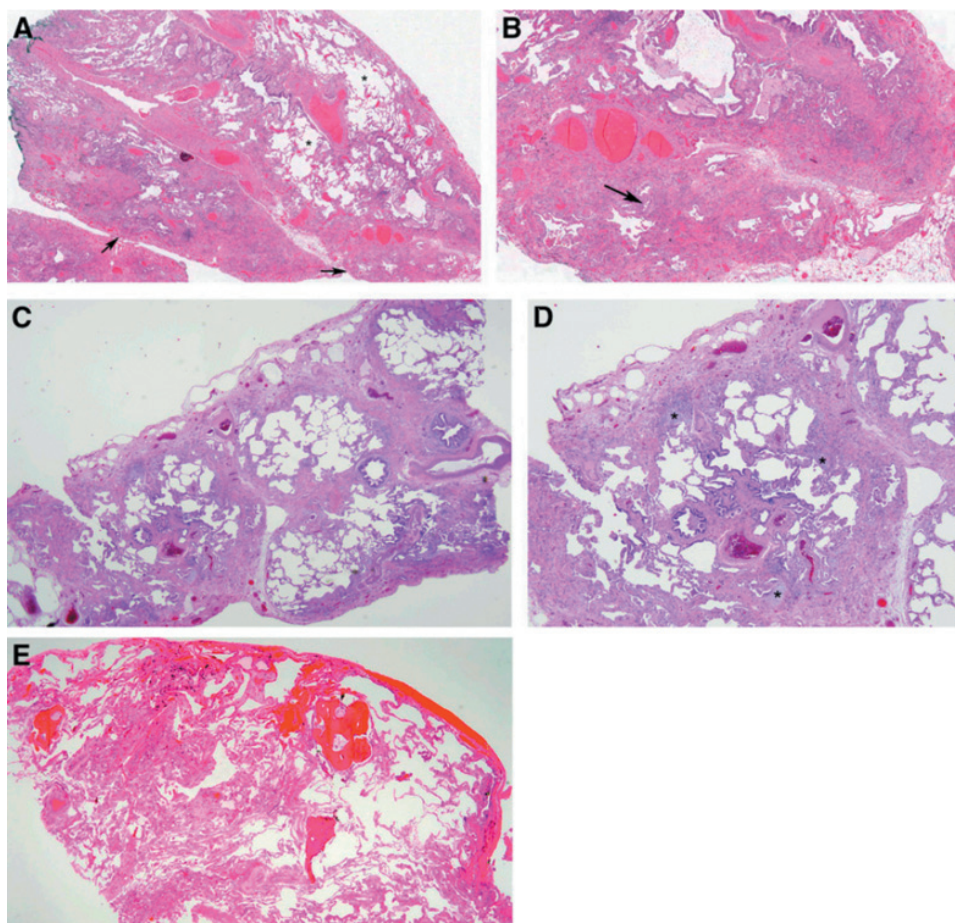


Рис. 20. Гістопатологічні зміни, що демонструють звичайну інтерстиціальну пневмонію (ЗІП)[30] (А) Мікрофотографія на малому збільшенні показує класичний патерн ЗІП при ІЛФ: щільний фіброз переважно в субплевральній та парасептальній паренхімі, асоційований з порушенням архітектоніки у вигляді мікроскопічних стільникових змін (стрілка) на тлі відносно неуразженої паренхіми легені (*). У верхній частині рисунку видна вісцеральна плевра. (В) Мікрофотографія з великим збільшенням, що демонструє субплевральні рубцювання і стільникові зміни з асоційованими осередками фіброblastів (стрілка). (С) Мікрофотографія з малим збільшенням показує патерн ймовірної ЗІП/ІЛФ — характеризується субплевральним і парасептальним клаптевим фіброзом, який менш розвинений і в меншій мірі асоційований з порушеннями архітектоніки у вигляді деструктивних рубців або стільникових змін, що проілюстроване на А і В. (D) Мікрофотографія на великому збільшенні показує плямистий фіброз і осередки фіброblastів (*), але без екстенсивного рубцювання і стільникових змін, показаних на А і В. (E) Сумнівний ЗІП/ІЛФ-патерн, при якому є м'який неспецифічний фіброз, який не має добре розвинутого осередкового і переважно субплеврального/парасептального розподілу, архітектурних порушень та вогнищ фіброblastів, характерних для класичного ЗІП/ІЛФ-патерну. Кісткова метаплазія — звичайна, але не специфічна для ЗІП знахідка. Хоча ці дані не є діагностичними, вони не виключають діагнозу ІЛФ у пацієнта з підтверджуючими клінічними і радіологічними даними.

Підозра на ІЛФ*		Гістопатологічний патерн			
		Ймовірна ЗІП	Сумнівна ЗІП	Альтернативний діагноз	Альтернативний діагноз
КТВРЗ-патерн	ЗІП	ІЛФ	ІЛФ	ІЛФ	Не ІЛФ
	Ймовірна ЗІП	ІЛФ	ІЛФ	ІЛФ (можливо)**	Не ІЛФ
	Сумнівна ЗІП	ІЛФ	ІЛФ (можливо)**	Сумнівний ІЛФ***	Не ІЛФ
	Альтернативний діагноз	ІЛФ (можливо)**/ Не ІЛФ	Не ІЛФ	Не ІЛФ	Не ІЛФ

Рис. 21. Діагноз ідіопатичного легеневого фіброзу, заснований на КТВРЗ- і гістопатологічному патернах [30]

* — «Клінічна підозра на ІЛФ»: патерн білатерального легеневого фіброзу неясного генезу, з симптомами або без, на рентгенограмі або КТ, бібазиллярні інспіраторні хрипи, вік старше 60 років. (Пацієнти у віці >40 років і <60 років, особливо з ризиком сімейного легеневого фіброзу, рідко можуть мати той же клінічний сценарій, що і типовий пацієнт старше 60 років).

** — Діагноз ІЛФ можливий, коли яка-небудь з таких ознак присутня: • Помірно-різко виражені тракційні бронхоектази/бронхіолоектази (визначаються як незначно виражені бронхо-/ бронхіолоектази в чотирьох і більше частках, включаючи язичкові, що враховуються як частки, або помірно-різко виражені в двох і більше частках у чоловіків старше 50 років і у жінок старше 60 років

- Ретикулярні зміни >30 % на КТВРЗ у пацієнтів старше 70 років
- Збільшення кількості нейтрофілів і/або відсутність лімфоцитів в рідині БАЛ
- Мультидисциплінарна дискусія впевнено схиляється до діагнозу ІЛФ

*** — Сумнівний діагноз ІЛФ

- Без адекватної біопсії ІЛФ малоімовірний
- При адекватній біопсії може бути встановлений більш конкретний діагноз після мультидисциплінарної дискусії або додаткових консультацій.

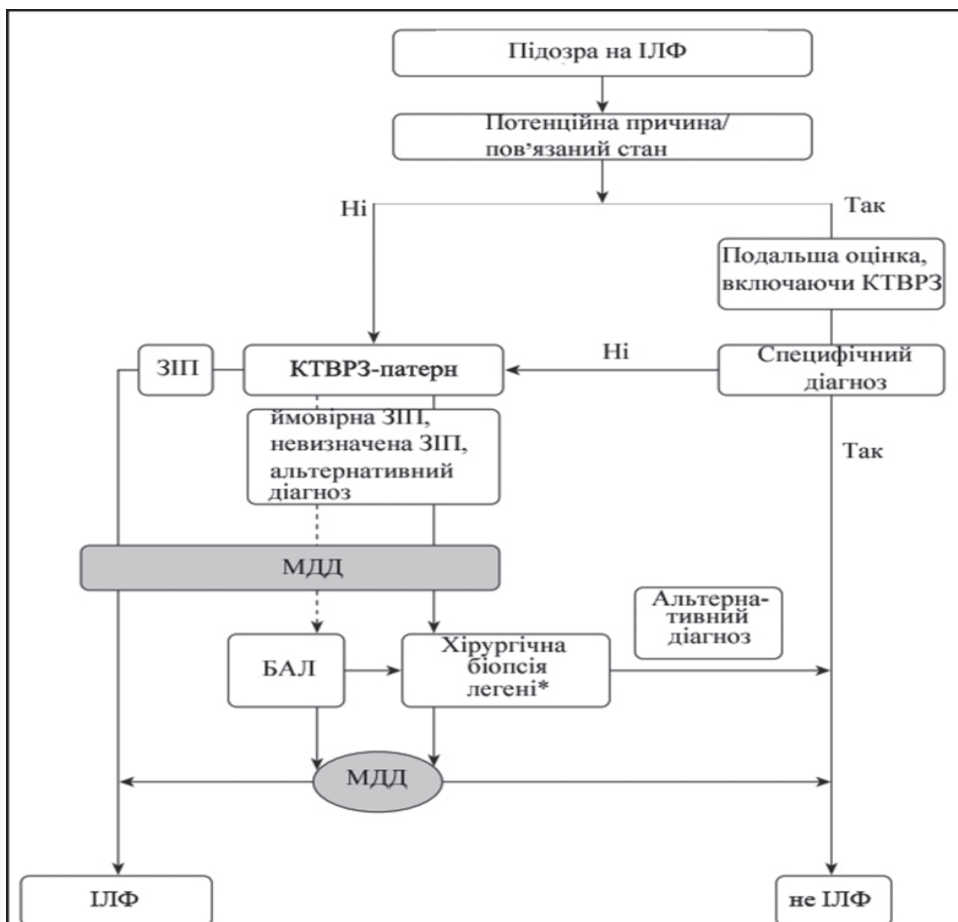


Рис. 22. Алгоритм діагностики ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ) [30]

Пацієнти з підозрою на ІЛФ (тобто патерн білатерального легеневого фіброзу на рентгенограмі або КТ неясного генезу, з симптомами або без, бібазиларні інспіраторні хрипи, вік старше 60 років, незрозуміла задишка при фізичному навантаженні і/або кашель з ознаками інтерстиціального захворювання легень — ІЗЛ) повинні бути ретельно обстежені на предмет потенційних і/або ідентифікованих причин ІЗЛ, таких як побутові і професійні фактори навколишнього середовища, захворювання сполучної тканини (ЗСТ) або токсичність лікарських препаратів. Дорослі середнього віку (>40 і <60 років), особливо пацієнти з ризиком сімейного фіброзу легень, можуть рідко мати той же клінічний сценарій, що і типовий пацієнт старше 60 років. Якщо потенційна причина ІЗЛ визначена, пацієнт повинен пройти ретельне обстеження, щоб підтвердити або виключити інші відомі причини, такі як гіперсенситивний пневмоніт, ЗСТ, пневмоконіоз і ятрогенні причини (наприклад, токсичність ліків, опромінення).

Якщо можлива причина для специфічного діагнозу ІЗЛ не встановлена, подальше обговорення під час мультидисциплінарної дискусії (МДД) проводиться на підставі оцінки КТБРЗ-патернів в сукупності з клінічними даними. Якщо встановити або виключити діагноз ІЛФ не вдається, проводиться хірургічна біопсія легені. ІЛФ діагностується або виключається при відповідній комбінації патернів КТБРЗ і гістопатологічних патернів.

* Хірургічна біопсія легені не показана у пацієнтів з високим ризиком інтра-, пери- або післяопераційних ускладнень (наприклад, важка гіпоксемія у спокої і/або важка легенева гіпертензія, дифузійна здатність легень менше 25 % після корекція за гематокритом). Немає рекомендацій за або проти традиційної трансбронхіальної біопсії і/або криобіопсії; якщо це виконано, гістопатологічного дослідження може бути достатньо у окремих пацієнтів.

ЛІКУВАННЯ

Відповідно до першої угоди ATS/ERS (2000) глюкокортикостероїди (ГКС) і цитотоксичні засоби (ЦЗ) були основними компонентами лікування хворих на ІЛФ, незважаючи на те, що у значної частини пацієнтів ці препарати суттєво не впливають на тривалість життя, а лише обумовлюють зменшення задишки та кашлю і, таким чином, сприяють покращанню якості життя.

Разом із тим, необхідно враховувати, щоб очікуваний лікувальний ефект перевищував ризик ускладнень від терапії. Перш за все, це стосується пацієнтів у віці понад 70 років, хворих із крайнім ступенем ожиріння, супутніми тяжкими захворюваннями серця і судин, цукровим діабетом, остеопорозом, тяжкими порушеннями функції зовнішнього дихання.

Препаратом із групи ГКС, якому слід надавати перевагу, є метилпреднізолон, який володіє меншою, у порівнянні з преднізолоном, мінералокортикоїдною активністю. Препарат призначається в дозі 0,4 мг/кг на добу per os протягом 4 тижнів, потім по 0,2 мг/кг протягом 8 тижнів. Після 3 місяців лікування слід поступово знижувати дозу до 0,1 мг/кг щоденно, або 0,2 мг/кг через день. З огляду на добовий біоритм у виділенні глюкокорти-

костероїдів застосовувати препарат бажано в першій половині дня до полудня, після їжі, розділивши добову дозу на 2 прийоми — 2/3 після сніданку і 1/3 опівдні. Терапію ГКС необхідно поєднувати з прийомом препаратів калію і кальцію.

Відповідно до Положення ATS/ERS 2000 року в комбінації із ГКС призначали азатиоприн у дозі 2–3 мг/кг маси тіла на добу, а також N-ацетилцистеїн у високих дозах (1800 мг на добу протягом 4 тижнів, потім по 600 мг на добу). N-ацетилцистеїн як антиоксидант уповільнює темпи зниження життєвої ємності легень і дифузійної здатності легень. Препарат дозволяє більш успішно, ніж лише імуносупресивна терапія, стабілізувати клініко-функціональні показники у хворих ІЛФ і пом'якшити небажані ефекти, які викликають ГКС і ЦЗ [39].

Терапія повинна тривати як мінімум 6 місяців. Ефективність визначається на підставі оцінки клінічних симптомів, рентгенологічних і функціональних даних. Найважливішим компонентом лікувального процесу є моніторинг небажаних ефектів терапії.

В ході підготовки нового, доказово-заснованого, положення ATS/ERS/JRS /ALAT (2011) виявилось, що немає жодного якісного доказу на користь того, що терапія ГКС і ЦЗ збільшує тривалість життя хворих і покращує прогноз, оскільки рандомізованих досліджень в цьому напрямку (критерій високої якості доказів) не проводилось. Положення базується на використанні GRADE-технології, навіть в назві зазначено: «доказово-засноване». У зв'язку з цим, після бурхливих дискусій, рекомендацію протизапальної терапії ГКС і ЦЗ в поєднанні з N-ацетилцистеїном) позначили як слабонегативну — «weak-no».

Що означає слабка негативна рекомендація?

Слабка негативна рекомендація (weak-no) передбачає, що більшість пацієнтів не потребує втручання, але багато пацієнтів потребують. Для цієї частини хворих краще рішення іноді може бути не рекомендованим доказово-заснованим положенням. Фактори, що визначають таке рішення, в основному пов'язані з цінностями і перевагами хворих. Одні пацієнти можуть допускати можливі небажані наслідки, навіть якщо очікуваний корисний ефект невеликий, інші — ні.

Необхідно відзначити, що немає якісних доказів ефективності ГКС і ЦЗ, але разом з тим немає і якісних доказів неефективності протизапальної терапії, оскільки результати наявних наглядових досліджень з використанням контрольних груп — це низький рівень доказів, а багатоцентрових рандомізованих досліджень на той період часу не було.

Рекомендація протизапальної терапії ГКС і ЦЗ, яка міститься в першій угоді ATS/ERS (2000), не суперечить новому Положенню. Безумовно, доказово-заснований документ не може рекомендувати ті або інші медикаментозні втручання, якщо відсутні якісні докази їх ефективності, але разом з тим не може і впевнено їх заборонити, якщо немає якісних доказів неефективності. У зв'язку з цим нове Положення передбачало індивідуальний підхід у кожному конкретному випадку.

У липні 2015 року опубліковано розділ «Лікування» Положення в новій редакції — **An Official ATS/ERS/JRS /**

ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline [38].

Якщо в базовому Положенні 2011 року комбінація ГКС, ЦС і N-ацетилцестеїну отримала слабонегативну рекомендацію (weak-no), то в документі 2015 року вона категорично не рекомендована до застосування (strong recommendation against use). Передумовою для прийняття такого рішення стали попередні результати рандомізованого клінічного дослідження, які були розцінені як сигнал до збільшення показника смертності і частоти госпіталізацій в групі хворих, які отримували преднізон, азатиоприн і N-ацетилцестеїн, в порівнянні з групою плацебо [40]. У зв'язку з цим дослідження було достроково зупинено.

На питання, як поступати з пацієнтами, які приймають цю комбінацію препаратів і при цьому суб'єктивно оцінюють її ефективність і переносимість позитивно, автори документа відповідають наступним чином.

У таких випадках лікарю необхідно провести з пацієнтом обговорення потенційних ризиків прийому ГКС і ЦС і приймати рішення в кожному окремому випадку індивідуально в залежності від цінностей і преференцій хворого.

Поряд з комбінацією преднізон + азатиоприн + N-ацетилцестеїн негативну рекомендацію отримали і імаїніб, амбрізентан і варфарин.

У новому документі для лікування хворих на ІЛФ рекомендуються два антифібротичні препарати — пірфенідон і інгібітор тирозинкінази нінтеданіб.

Пірфенідон зареєстрований під назвою Есбрієт (компанія Roche). Препарат має антифібротичні та протизапальні властивості, зменшує накопичення запальних клітин у відповідь на різні стимули, пригнічує розмноження фіброblastів, вироблення фіброз-асоційованих білків (таких як трансформуючий фактор росту-бета (ТФР-β), який бере участь в процесах росту клітин, і фактор некрозу пухлини альфа (ФНП-α), який залучений в запальний процес), зменшує біосинтез і накопичення позаклітинного матриксу у відповідь на фактори росту.

У міжнародному рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні III фази ASCEND в групі пацієнтів з ІФЛ, які отримували пірфенідон, відзначалося зниження прогресування захворювання, поліпшення показників функції легень, толерантності до фізичного навантаження і виживання без прогресування захворювання. у групі хворих, які лікувалися пірфенідомом, було на 47,9 % менше пацієнтів з абсолютним зниженням функціональної життєвої ємності легень (ФЖЕЛ) на ≥ 10 % або померлих і на 132,5 % більше пацієнтів з відсутністю зниження ФЖЕЛ ($p < 0,001$). Згідно даних аналізу, який включав результати обстежень 1247 пацієнтів, пірфенідон знижував ризик смерті від будь-якої причини на 1 році на 48 % в порівнянні з плацебо ($p = 0,01$) та ризик смерті від ІФЛ — на 68 % в порівнянні з плацебо ($p = 0,006$) [41].

Пірфенідон застосовується в лікуванні ідіопатичного легеневого фіброзу легкого чи помірного ступеня тяжкості. Препарат протипоказаний при гіперчутливості до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини,

ангіоневротичному набряку на застосування пірфенідону в анамнезі, тяжкої печінкової або ниркової недостатності.

Пірфенідон призначений для перорального застосування. Після початку лікування дозу препарату слід титрувати таким чином протягом 14 днів до досягнення рекомендованої дози, що становить 9 капсул на добу:

- 1–7 день: по 1 капсулі 3 рази на добу (801 мг/добу);
- 8–14 день: по 2 капсули 3 рази на добу (1602 мг/добу);

Починаючи з 15 дня і надалі: по 3 капсули 3 рази на добу (2403 мг/добу).

Рекомендована добова доза препарату пірфенідону для пацієнтів з ідіопатичним легенеvim фіброзом становить 3 капсули по 267 мг 3 рази на добу разом з їжею (загальна добова доза — 2403 мг).

Безпека пірфенідону вивчалася в клінічних дослідженнях, які включали 1650 добровольців і пацієнтів [42–44]. Більше 170 пацієнтів брали участь у відкритих дослідженнях тривалістю більше ніж 5 років.

Найбільш часто побічними реакціями під час клінічного дослідження при застосуванні пірфенідону у дозі 2403 мг/добу були нудота, висипання, діарея, втомлюваність, диспепсія, анорексія, головний біль, реакція світлочутливості. У найбільш рідкісних випадках спостерігалися ангіоневротичний набряк, інфекція верхніх дихальних шляхів, продуктивний кашель, підвищення рівня АЛТ та АСТ, міальгія, артралгія, дуже рідко — агранулоцитоз.

Разом з тим останнім часом відзначені серйозні побічні ефекти з боку печінки, включаючи окремі випадки зі смертельними наслідками, у пацієнтів з ІЛФ, які отримували пірфенідон. Ці події, більшість з яких були лабораторними відхиленнями, спостерігалися у пацієнтів, які отримували пірфенідон (9,5%) в порівнянні з плацебо (4,3%).

У зв'язку з цим Європейське агентство з лікарських засобів і компанія Roche в жовтні 2020 року розіслали інформаційний лист «Есбрієт (пірфенідон): важливе оновлення з безпеки і нові рекомендації щодо запобігання уражень печінки, викликаних лікарськими засобами» [45].

Огляд наявних даних клінічних випробувань, постмаркетингових даних і літератури показали, що більшість зареєстрованих печінкових подій відбулося протягом перших місяців після лікування пірфенідомом. Отже, рівні печінкових трансаміназ і білірубину повинні бути обстежені до початку лікування, а потім з інтервалом в місяць протягом перших 6 місяців, а потім кожні 3 місяці. Крім того, швидке клінічне обстеження і функціональне тестування печінки слід проводити у пацієнтів з симптомами, які можуть вказувати на пошкодження печінки, індуковане лікарськими препаратами, включаючи втому, анорексію, дискомфорт в правому верхньому куті живота, темну сечу або жовтяницю.

Якщо у пацієнта спостерігається підвищення амінотрансферази від > 3 до < 5 референтних значень, що супроводжується гіпербілірубінемією або клінічними симптомами, що вказують на ушкодження печінки, або підвищення амінотрансферази до ≥ 5 , лікування Есбрієтом слід повністю припинити.

Нінтеданіб зареєстрований в Україні під назвою ОФЕВ® (компанія Boehringer Ingelheim). Це багатоцільовий інгібітор тирозинкінази із протизапальними та протифіброзними властивостями, який пригнічує ключові шляхи патогенезу фіброзування в легенях. Нінтеданіб зв'язується за межами клітини із ключовими тирозинкіназами, які беруть участь у патогенезі легеневого фіброзу [46].

Вивчення ефективності нінтеданібу проводилося в рамках третьої фази клінічних випробувань у двох дослідженнях із однаковою дизайном INPULSIS 1 і 2 за участю 1066 пацієнтів із ІЛФ «Рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження ефективності нінтеданібу у дозі 150 мг 2 рази на добу щодо зменшення швидкості зниження показників пацієнтів із ІЛФ впродовж 52 тижнів [47]. Окрім погодженого експертами діагнозу ІЛФ серед критеріїв включення були й такі спірометричні вимоги, як значення показника ФЖЄЛ в межах 30–79 % та DLCO > 50 % належного.

В результаті встановлено, що у пацієнтів із ІЛФ нінтеданіб знижував швидкість падіння ФЖЄЛ, що корелює із зниженням темпів прогресування захворювання. Підтверджено перевагу нінтеданібу над плацебо щодо часу до виникнення першого загострення. Значних відмінностей між нінтеданібом та плацебо за впливом на якість життя та виживаність пацієнтів не встановлено. У групі з нінтеданібом найчастіше реєстрували таке небажане явище, як діарея — 61,5 % (плацебо — 18,6 %). Втім, частота відміни препарату не перевищувала 5 %. У більше ніж двох третин пацієнтів діарея відзначалася упродовж перших 3 місяців лікування. У більшості пацієнтів випадки небажаних явищ вдалося подолати за допомогою протидіарейної терапії, зниження дози або припинення лікування.

У дослідженнях INPULSIS підвищення рівнів ферментів печінки було зафіксовано у 13,6 % пацієнтів, які одержували терапію лікарським засобом ОФЕВ® в порівнянні з 2,6 % пацієнтів, які отримували плацебо. Підвищення рівнів ферментів печінки було оборотним і не пов'язаним із клінічно вираженим захворюванням печінки.

Клінічні дослідження ефективності та безпеки нінтеданібу були проведені також і при інших фіброзуючих захворюваннях — системної склеродермії (дослідження SENSIS [48]), прогресуючих фіброзуючих інтерстиціальних захворюваннях легень (дослідження INBUILD [49]). Результати досліджень дозволили внести ці захворювання в перелік показань для застосування нінтеданібу.

ВИСНОВОК

Підсумовуючи результати огляду міжнародних положень та настанов з діагностики та лікування ІЛФ за останні 20 років, можна зробити висновок, що еволюція принципів діагностики, в результаті якої були значно звужені показання до хірургічної біопсії легень для верифікації діагнозу, була обумовлена бурхливим розвитком технологій в області комп'ютерної томографії легень. Діагностичні можливості КТ у даний час зросли настільки, що за результатом морфологічної діагностики цей метод став успішно конкурувати з методом гістопатологічного дослідження.

Зміни принципів терапії були викликані переглядом механізмів патогенезу ІЛФ. За період з 2000 року більшість фахівців в області вивчення ІЛФ прийшли до висновку, що основною ланкою патогенезу є не запалення (альвеолит), а процес фіброзування, який спочатку виконує захисну функцію, а потім з якихось, поки що невстановлених, причин набуває неконтрольований прогресуючий характер. У зв'язку з цим на зміну глюкокортикостероїдам, що володіє потужними протизапальними властивостями, прийшли антифібротичні препарати.

Основним фактором, що стримує застосування антифібротичних засобів в Україні, є їх висока вартість. У зв'язку з цим в даний час створена робоча група експертів з підготовки матеріалів для включення ІЛФ до переліку захворювань, витрати на лікування яких підлягають реімбурсації (аналогічна практика існує у всіх країнах Європейського Союзу). Паралельно проводиться робота з підготовки адаптованої клінічної настанови і клінічного протоколу «Ідіопатичний легеневий фіброз» на основі базового Положення ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 року [27] і його розділів, оновлених в 2015 і в 2018 роках [38, 30].

Поряд з базовим Положенням будуть використані клінічне керівництво NICE **Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Adults: Diagnosis and Management, 2013** [50] і Положення торакального товариства Австралії і Нової Зеландії **Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in Australia and New Zealand: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Lung Foundation Australia, 2017** [51]. У цих двох документах докладно описані конкретні практичні кроки реалізації алгоритму діагностики і терапії ідіопатичного легеневого фіброзу.

ЛІТЕРАТУРА

- Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174:810–816.
- Fernandez-Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2010;137: 129–137.
- Iwai K, Mori T, Yamada N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994;150:670–675.
- Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:242–248.
- Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg* 2005;49:259–265.
- Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:293–298.
- Egan JJ, Stewart JP, Hasleton PS, et al. Epstein-Barr virus replication within pulmonary epithelial cells in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax.* 1995;50:1234–1239.
- Kuwano K, Nomoto Y, Kunitake R, et al. Detection of adenovirus E1A DNA in pulmonary fibrosis using nested polymerase chain reaction. *Eur. Respir. J.* 1997;10:1445–1449.

REFERENCES

- Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174:810–816.
- Fernandez-Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2010;137: 129–137.
- Iwai K, Mori T, Yamada N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994;150:670–675.
- Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:242–248.
- Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg* 2005;49:259–265.
- Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:293–298.
- Egan JJ, Stewart JP, Hasleton PS, et al. Epstein-Barr virus replication within pulmonary epithelial cells in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax.* 1995;50:1234–1239.
- Kuwano K, Nomoto Y, Kunitake R, et al. Detection of adenovirus E1A DNA in pulmonary fibrosis using nested polymerase chain reaction. *Eur. Respir. J.* 1997;10:1445–1449.

9. Stewart JP, Egan JJ, Ross AJ, et al. The detection of Epstein-Barr virus DNA in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1336–1341.
10. Tsukamoto K, Hayakawa H, Sato A, et al. Involvement of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2000;55:958–961.
11. Kelly BG, Lok SS, Hasleton PS, et al. A rearranged form of Epstein-Barr virus DNA is associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166:510–513.
12. Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, et al. Usefulness of serum KL-6 for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in patients with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2003;37:89–94.
13. Zamo A, Poletti V, Reghellin D, et al. HHV-8 and EBV are not commonly found in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2005;22:123–128.
14. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2006;27:136–142.
15. Tobin RW, Pope CE II, Pellegrini CA, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;158: 1804–1808.
16. Patti MG, Tedesco P, Golden J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J. Gastrointest. Surg.* 2005;9:1053–1056.
17. Bitterman PB, Rennard SI, Keogh BA, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of lung inflammation in unaffected family members. *N. Engl. J. Med.* 1986;314:1343–1347.
18. Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, et al. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the UK. *Thorax*. 2000;55:143–146.
19. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax*. 2002;57:338–342.
20. Allam JS, Limper AH. Idiopathic pulmonary fibrosis: is it a familial disease? *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:312–317.
21. Lee H, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest*. 2005;127:2034–2041.
22. du Bois RM. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010;9(2):129–140.
23. Ley B, Collard HR, King Jr TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183:431–440.
24. Tourin O, Swigris JJ, Olson AL. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The Epidemiology and Natural History of Disease. In: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Comprehensive Clinical Guide.* Respiratory Medicine, Meyer KC, Nathan SD Ed.; Springer Science+Business Media: New York, 2014; pp. 9–34.
25. Гаврисюк ВК, Ячник АІ, Лещенко СІ, і др. Ідіопатический легочный фиброз: клиника, диагностика, лечение. *Укр. пульмонолог. журнал.* 2012;(3):55–59.
26. Фещенко ЮІ, Гаврисюк ВК, Моногарова НЄ, і др. Національна угода: Ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії: клініка, діагностика, лікування. *Укр. пульмонолог. журнал.* 2008;(3, Додаток):38–46.
27. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183:788–824.
28. American Thoracic Society; European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161:646–664.
29. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;165:277–304.
30. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018;198(5):e44–e68.
31. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246:697–722.
32. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology*. 2013;266:936–944.
33. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur. Radiol.* 2012;22:1672–1679.
34. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, et al. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax*. 2014;69:216–222.
35. Edey AJ, Devaraj AA, Barker RP, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur. Radiol.* 2011;21:1586–1593.
36. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177:433–439.
37. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, et al. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology*. 1993;189:693–698.
38. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;192:e3–e19.
39. Demedts, M, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:2229–2242.
40. Raghu, G, Anstrom, KJ, King TE, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:1968–1977.
41. King TE Jr, Bradford WZ, Castri-Bernardini S, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:2083–2092.
42. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171:1040–1047.
43. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010;35:821–829.
44. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011; 377:1760–1769.
9. Stewart JP, Egan JJ, Ross AJ, et al. The detection of Epstein-Barr virus DNA in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1336–1341.
10. Tsukamoto K, Hayakawa H, Sato A, et al. Involvement of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2000;55:958–961.
11. Kelly BG, Lok SS, Hasleton PS, et al. A rearranged form of Epstein-Barr virus DNA is associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166:510–513.
12. Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, et al. Usefulness of serum KL-6 for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in patients with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2003;37:89–94.
13. Zamo A, Poletti V, Reghellin D, et al. HHV-8 and EBV are not commonly found in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2005;22:123–128.
14. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2006;27:136–142.
15. Tobin RW, Pope CE II, Pellegrini CA, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;158: 1804–1808.
16. Patti MG, Tedesco P, Golden J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J. Gastrointest. Surg.* 2005;9:1053–1056.
17. Bitterman PB, Rennard SI, Keogh BA, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of lung inflammation in unaffected family members. *N. Engl. J. Med.* 1986;314:1343–1347.
18. Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, et al. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the UK. *Thorax*. 2000;55:143–146.
19. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax*. 2002;57:338–342.
20. Allam JS, Limper AH. Idiopathic pulmonary fibrosis: is it a familial disease? *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:312–317.
21. Lee H, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest*. 2005;127:2034–2041.
22. du Bois RM. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010;9(2):129–140.
23. Ley B, Collard HR, King Jr TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183:431–440.
24. Tourin O, Swigris JJ, Olson AL. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The Epidemiology and Natural History of Disease. In: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Comprehensive Clinical Guide.* Respiratory Medicine, Meyer KC, Nathan SD Ed.; Springer Science+Business Media: New York, 2014; pp. 9–34.
25. Gavrlysiuk VK, Yachnyk AI, Leshchenko SI, et al. *Idiopaticheskiy legochnyy fibroz: klinika, dyagnostika, lechenye* (Idiopathic pulmonary fibrosis: clinic, diagnosis, treatment). *Ukr. pulmonol. zhurnal.* 2012;(3):55–59.
26. Feshchenko Yul, Gavrlysiuk VK, Monogorova NYE, et al. *Natsionalna ughoda: Idiopatichni interstitsialni pnevmoniyi: klinika, diahnozytika, likuvannya* (National agreement: Idiopathic interstitial pneumonia: clinic, diagnosis, treatment). *Ukr. pulmonol. zhurnal.* 2008;(3, Dodatok):38–46.
27. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183:788–824.
28. American Thoracic Society; European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161:646–664.
29. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;165:277–304.
30. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018;198(5):e44–e68.
31. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246:697–722.
32. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology*. 2013;266:936–944.
33. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur. Radiol.* 2012;22:1672–1679.
34. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, et al. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax*. 2014;69:216–222.
35. Edey AJ, Devaraj AA, Barker RP, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur. Radiol.* 2011;21:1586–1593.
36. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177:433–439.
37. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, et al. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology*. 1993;189:693–698.
38. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;192:e3–e19.
39. Demedts, M, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:2229–2242.
40. Raghu, G, Anstrom, KJ, King TE, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:1968–1977.
41. King TE Jr, Bradford WZ, Castri-Bernardini S, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:2083–2092.
42. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171:1040–1047.
43. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010;35:821–829.

45. Esbriet (pirfenidone): Important safety update and new recommendations to prevent Drug-Induced Liver Injury (DILI). Available at: [Esbriet \(pirfenidone\): Important safety update and new recommendations to prevent Drug-Induced Liver Injury \(DILI\) | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#) Available at: [Esbriet II-66-G DHPC letter \(all amendments, clean\) \(hpra.ie\)](#)
46. Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014;349(2):209-220.
47. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:2071–2082.
48. Distler O, Highland KB, Martina Gahlemann M, et al., for the SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:2518–2528.
49. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al., for the INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:1718–1727.
50. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Adults: Diagnosis and Management. NICE Guideline. 2013. Available at: www.nice.org.uk/guidance/cg163
51. Jo HE, Troy AK, Keir G, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in Australia and New Zealand: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Lung Foundation Australia. *Respirology.* 2017;22:1436–1458.
44. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011; 377:1760–1769.
45. Esbriet (pirfenidone): Important safety update and new recommendations to prevent Drug-Induced Liver Injury (DILI). Available at: [Esbriet \(pirfenidone\): Important safety update and new recommendations to prevent Drug-Induced Liver Injury \(DILI\) | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#) Available at: [Esbriet II-66-G DHPC letter \(all amendments, clean\) \(hpra.ie\)](#)
46. Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014;349(2):209-220.
47. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:2071–2082.
48. Distler O, Highland KB, Martina Gahlemann M, et al., for the SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:2518–2528.
49. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al., for the INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:1718–1727.
50. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Adults: Diagnosis and Management. NICE Guideline. 2013. Available at: www.nice.org.uk/guidance/cg163
51. Jo HE, Troy AK, Keir G, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in Australia and New Zealand: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Lung Foundation Australia. *Respirology.* 2017;22:1436–1458.