

**Ю. І. Фещенко, В. К. Гаврисюк, Н. Г. Горovenko, О. Я. Дзюблик, Т. О. Перцева,
М. М. Островський, А. В. Басанець, О. В. Биченко, Я. О. Дзюблик, Л. І. Конопкіна,
Т. В. Кирєєва, І. В. Ліскіна, Є. О. Меренкова, Н. Д. Рудницька,
О. В. Страфун, О. С. Толох**

ІДІОПАТИЧНИЙ ЛЕГЕНЕВІЙ ФІБРОЗ І ПРОГРЕСУЮЧИЙ ЛЕГЕНЕВІЙ ФІБРОЗ У ДОРΟΣЛИХ: АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ (ПРОЕКТ)

ДУ «Національний інститут фізіотерпії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Дніпровський державний медичний університет

Івано-Франківський національний медичний університет

Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя МОЗ України

Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

ІДІОПАТИЧНИЙ ЛЕГЕНЕВІЙ ФІБРОЗ І ПРОГРЕСУЮЧИЙ ЛЕГЕНЕВІЙ ФІБРОЗ У ДОРΟΣЛИХ: АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ (ПРОЕКТ)

**Ю. І. Фещенко, В. К. Гаврисюк, Н. Г. Горovenko, О. Я. Дзюблик,
Т. О. Перцева, М. М. Островський, А. В. Басанець, О. В. Биченко,
Я. О. Дзюблик, Л. І. Конопкіна, Т. В. Кирєєва, І. В. Ліскіна,
Є. О. Меренкова, Н. Д. Рудницька, О. В. Страфун,
О. С. Толох**

Резюме

У 2000 році Американське торакальне товариство (ATS) та Європейське респіраторне товариство (ERS) опублікували перше міжнародне положення з діагностики та лікування ІЛФ — American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. у 2011 році була опублікована нова настанова з діагностики та ведення ІЛФ, що прийнята ATS, ERS, Японським респіраторним товариством (JRS) та Латиноамериканською торакальною асоціацією (ALAT) — An Official ATS/ERS/JRS/AL: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management, в 2015 році — розділ «Лікування», а у 2018 році — розділ «Діагностика» у новій редакції.

Відомо, що у частини пацієнтів з такими інтерстиційними захворюваннями легень (ІЗЛ), як ідіопатична неспецифічна інтерстиційна пневмонія, системна склеродермія, пневмоконіоз, хронічна форма гіперсенситивного пневмоніту, саркоїдоз, процес фіброзування може набувати прогресуючого неконтрольованого характеру з симптомокомплексом, позначеним як прогресуючий легеневий фіброз (ПЛФ). Крім того, в останні роки опубліковані результати успішного застосування антифібротичної терапії при деяких фіброзуючих ІЗЛ, відмінних від ІЛФ (дослідження INBUILD, SENSICIS), що спонукало до зміни парадигми в бік єдиного підходу до антифібротичної терапії.

Все це дало підставу для розширення показань до застосування антифібротичної терапії з включенням до їх переліку інших ІЗЛ із симптомокомплексом ПЛФ. У зв'язку з цим експертами ATS, ERS, JRS та ALAT у травні 2022 року опублікована нова настанова An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults, в якій, поряд з частковими змінами принципів діагностики та терапії ІЛФ, представлені визначення, критерії діагнозу та рекомендації щодо лікування ПЛФ при інших фіброзуючих ІЗЛ.

Таким чином, за прототип Адаптованої клінічної настанови «Ідіопатичний легеневий фіброз і прогресуючий легеневий фіброз у дорослих» взято базовий консенсусний документ ATS, ERS, JRS і ALAT «An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management» (2011) та його оновлені розділи «An Official ATS/ERS/JRS /ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the

IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS AND PROGRESSIVE PULMONARY FIBROSIS IN ADULTS: ADAPTED EVIDENCE-BASED CLINICAL GUIDELINE (DRAFT)

**Y. I. Feshchenko, V. K. Gavrysiuk, N. G. Gorovenko, O. Y. Dziublyk,
T. O. Pertseva, M. M. Ostrovsky, A. V. Basanets, O. V. Bychenko,
Y. O. Dziublyk, L. I. Konopkina, T. V. Kireieva, I. V. Liskina,
Y. O. Merenkova, N. D. Rudnytska, O. V. Strafun,
O. S. Tolokh**

Abstract

In 2000 American Thoracic Society (ATS) and European Respiratory Society (ERS) published first international statement on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) — American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. In 2011 there was published new statement on diagnosis and treatment of IPF, approved by ATS, ERS, Japan Respiratory Society (JRS) and Latin American Thoracic Society (ALAT) — An Official ATS/ERS/JRS/AL: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management, in 2015 — section «Treatment», and in 2018 — section «Diagnosis» an update.

It is known, that in part of the patients with such an interstitial lung disease (ILD) as idiopathic nonspecific interstitial pneumonia, systemic sclerosis, pneumoconiosis, chronic hypersensitivity pneumonitis, sarcoidosis, lung fibrosis may acquire a progressive uncontrolled character with combination of symptoms described as Progressive Pulmonary Fibrosis (PPF). Besides, in recent years there have been published data on successful use of antifibrotic therapy in several fibrosing ILD, other than IPF (INBUILD, SENSICIS studies). This has required the change of the treatment paradigm in favor for a unified approach to antifibrotic therapy.

This was a rationale for an inclusion of other ILD manifested as PPF into the list of indications for use of antifibrotic therapy. To comply with this novelty the experts of ATS, ERS, JRS and ALAT in May 2022 published new statement An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. In this document alongside with partial update of IPF diagnosis and treatment principles, there have been presented a definition, diagnosis criteria and recommendations for treatment of PPF in other ILD.

In summary, «An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management» (2011) and its updated sections «An Official ATS/ERS/JRS /ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline» (2015), «Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline» (2018) and Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults were

2011 Clinical Practice Guideline» (2015), «Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline» (2018) та Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline (2022).

Ключові слова: ідіопатичний легеневий фіброз, прогресуючий легеневий фіброз, визначення, діагностика, лікування, антифібротична терапія.

Укр. пульмонол. журнал. 2023;31(1):5–33.

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

used a the prototype documents for creation of Adapted clinical guideline «Idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis in adults».

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, progressive pulmonary fibrosis, definition, diagnosis, treatment, antifibrotic therapy.

Ukr. Pulmonol. J. 2023;31(1):5–33.

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

ВСТУП

У 2000 році Американське торакальне товариство (ATS) та Європейське респіраторне товариство (ERS) опублікували перше міжнародне положення з діагностики та лікування ІЛФ — American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. у 2011 році була опублікована нова настанова з діагностики та ведення ІЛФ, що прийнята ATS, ERS, Японським респіраторним товариством (JRS) та Латиноамериканською торакальною асоціацією (ALAT) — An Official ATS/ERS/JRS/AL: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management, в 2015 році — розділ «Лікування», а у 2018 році — розділ «Діагностика» у новій редакції.

Відомо, що у частини пацієнтів з такими інтерстиційними захворюваннями легень (ІЗЛ), як ідіопатична неспецифічна інтерстиційна пневмонія, системна склеродермія, пневмоконіози, хронічна форма гіперсенситивного пневмоніту, саркоїдоз, процес фіброзування може набувати прогресуючого неконтрольованого характеру з симптомокомплексом, позначеним як прогресуючий легеневий фіброз (ПЛФ). Крім того, в останні роки опубліковані результати успішного застосування антифібротичної терапії при деяких фіброзуючих ІЗЛ, відмінних від ІЛФ (дослідження INBUILD, SENSIS), що спонукало до зміни парадигми в бік єдиного підходу до антифіброзної терапії.

Все це дало підставу для розширення показань до застосування антифібротичної терапії з включенням до їх переліку інших ІЗЛ із симптомокомплексом ПЛФ. У зв'язку з цим експертами ATS, ERS, JRS та ALAT у травні 2022 року опублікована нова настанова An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults, в якій, поряд з частковими змінами принципів діагностики та терапії ІЛФ, представлені визначення, критерії діагнозу та рекомендації щодо лікування ПЛФ при інших фіброзуючих ІЗЛ.

Таким чином, за прототип Адаптованої клінічної настанови «Ідіопатичний легеневий фіброз і прогресуючий легеневий фіброз у дорослих» взято базовий консенсусний документ ATS, ERS, JRS і ALAT «An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis:

Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management» (2011) [1] та його оновлені розділи «An Official ATS/ERS/JRS /ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline» (2015) [2], «Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline» (2018) [3] та Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline (2022) [4].

Додаткові докази включені з інших джерел:

1. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Adults: Diagnosis and Management. NICE Guideline. 2013. Available at: www.nice.org.uk/guidance/cg163 [5].
2. 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 [6].

ЧАСТИНА I:

ІДІОПАТИЧНИЙ ЛЕГЕНЕВИЙ ФІБРОЗ

Ідіопатичний легеневий фіброз відноситься до групи ідіопатичних інтерстиційних пневмоній, подібними ознаками яких є: переважне ураження інтерстиційної тканини, прогресуючий фіброзуючий процес у легенях, що супроводжується задишкою, яка наростає з часом, і рестриктивними порушеннями вентиляційної функції легень.

Мета

Основна мета настанови полягає у забезпеченні клініцистів рекомендаціями консенсусного документу ATS/ERS/JRS/ALAT, що базуються на доскональному огляді опублікованих доказів з використанням GRADE-методології [7]. Настава дає можливість клініцистам інтерпретувати ці рекомендації у контексті індивідуальних особливостей пацієнтів та приймати відповідні рішення щодо всіх аспектів ведення хворого з типовим ІЛФ.

Докази

Якість доказів визначали відповідно до ATS GRADE-критеріїв (табл. 1).

GRADE-підхід дозволяє ідентифікувати всі значущі для пацієнта результати диференціюючи критичні

Таблиця 1

Визначення якості доказів (рівень доказів)

Ступінь доказовості	Дизайн дослідження	Якість доказів нижче, якщо	Якість доказів вище, якщо
Висока	Рандомізоване контрольоване дослідження	обмеження якості дослідження:	• Сильна асоціація, відсутність факторів змішування
Помірна	Спрощене рандомізоване контрольоване дослідження або вдосконалене наглядове дослідження	• Непрямі докази • Важливе протиріччя • Розріджені або неточні дані • Висока ймовірність передженості публікації	• Доказ дозозалежного ефекту (градієнту)
Низька	Добре організоване наглядове дослідження з контрольною групою		
Дуже низька	Інші (опис випадку або серії випадків)		

результати від значних, але не критичних. Рекомендації залежать від доказів та якості кожного значущого результату. З кожного питання всі доступні докази були градуировані за рівнем якості (високий, помірний, низький і дуже низький).

Згідно якості доказів GRADE рекомендації є або «сильними», або «умовними». Умовні рекомендації є синонімом слабких рекомендацій. Фактори, що визначають силу рекомендації, включають силу доказів, результати досліджень та пов'язану з ними значущість для пацієнтів, бажані і небажані наслідки, вартість та вплив лікування на забезпечення рівності в питаннях охорони здоров'я, можливість проведення лікування і його прийнятність для важливих зацікавлених сторін, а також потенційні проблеми моніторингу та впровадження лікування. Значення сили рекомендації для різних зацікавлених сторін наведено в табл. 2.

ВИЗНАЧЕННЯ

Ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ) — це специфічна форма хронічної прогресуючої інтерстиційної 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 інтерстиційної пневмонії (ЗІП).

Код МКХ 10: J 84.1

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Показники захворюваності та розповсюженості ІЛФ в значній мірі залежать від віку. Так, захворюваність ІЛФ серед осіб старше 70 років в 10 разів перевищує аналогічний показник в загальній популяції [8].

Найбільш точні дані про захворюваність та поширеність ІЛФ отримані в дослідженні, проведеному в США E. R. Fernandez-Perez і співавт. [9], оскільки автори застосували жорсткі критерії верифікації діагнозу — вік > 50 років, наявність патерну 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 пачко-років [10, 11].

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

Таблиця 2

Інтерпретація сильних та умовних рекомендацій для зацікавлених сторін (пацієнти, клініцисти та вище керівництво в області охорони здоров'я)

Значення для:	Сильна рекомендація («Ми рекомендуємо...»)	Умовна рекомендація («Ми вважаємо...»)
Пацієнтів	Більшість людей у такій ситуації захоче прийняти запропонований курс дій, і лише невелика частка буде проти.	Більшість людей у такій ситуації захоче прийняти запропонований курс дій, але велика кількість людей буде проти.
Клініцистів	Більшість пацієнтів повинні отримати втручання. Дотримання цієї рекомендації відповідно до керівництва може використовуватися як критерій якості або показник ефективності. Формальні допоміжні засоби для прийняття рішень, швидше за все, не знадобляться для того, щоб допомогти людям у прийнятті рішень відповідно до їхніх цінностей та вподобань.	Визнайте, що для різних пацієнтів підходять різні варіанти, і ви повинні допомогти кожному пацієнту прийняти рішення щодо лікування відповідно до його/її цінностей і вподобань. Формальні допоміжні засоби для прийняття рішень можуть бути корисними для прийняття рішень відповідно до їхніх цінностей і вподобань.
Законодавців	Рекомендація може бути прийнята як політика у більшості ситуацій, у тому числі для використання як показників ефективності.	Розробка політики потребуватиме значних обговорень та участі різних зацікавлених сторін.

кількості неорганічних частинок на автопсії [12, 13].

Мікробні агенти. У кількох дослідженнях вивчалася можлива роль хронічної вірусної інфекції в етіології ІЛФ [14–20]. Більшість досліджень було зосереджено на вірусах Епштейна-Барр (EBV) та гепатиту С. І білок, і ДНК EBV були виявлені в легеневої тканини пацієнтів з ІЛФ, зазвичай в альвеолярних епітеліальних клітинах [14, 16].

Проте попередня імуносупресивна терапія у багатьох пацієнтів, яка може робити інфекцію потенційним ускладненням, а також висока поширеність EBV в загальній популяції поки не дозволяють зробити остаточних висновків про роль інфекції в розвитку ІЛФ [15, 17, 20].

Гастроєзофагальний рефлюкс. Результати декількох досліджень показали, що гастроєзофагальний рефлюкс, у зв'язку із мікроаспірацією, є фактором ризику ІЛФ [21–23].

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 % [24–28]. Значна географічна концентрація випадків сімейного легеневого фіброзу серед жителів Фінляндії підтверджує значимість генетичних факторів у розвитку ІЛФ [26].

ПАТОГЕНЕЗ

Коментар робочої групи:

Ключові ланки патогенезу ІЛФ схематично описані у роботі du Bois R. M. [29].

Внаслідок впливу якого-небудь невстановленого фактору пошкоджується нормальний структурний прошарок, 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, з ініціюванням рубцювання (рис. 4), та на якомусь етапі процес фіброзування виходить з під контролю (рис. 5). Причини ушкодження, в рівній мірі як і причини прогресуючого фіброзування, до нинішнього часу не встановлені (du Bois RM. Strategies for treating idiopathic

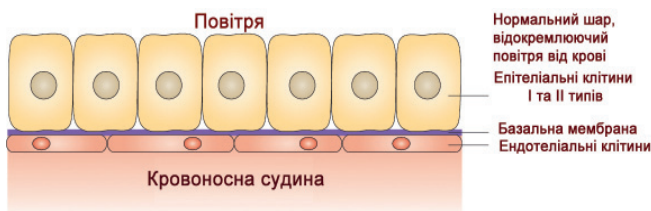


Рис. 1. Нормальні альвеоло-капілярні структури

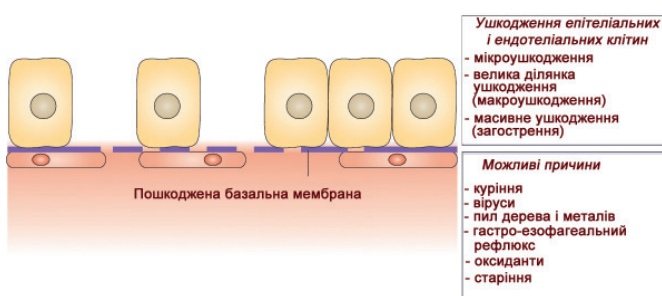


Рис. 2. Пошкодження легень, ініціація репаративних процесів

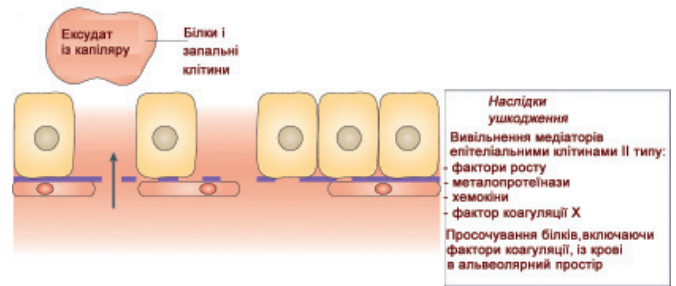


Рис. 3. Наслідки пошкодження, включаючи звільнення епітеліально-клітинних медіаторів, і проникнення факторів крові в альвеолярний простір

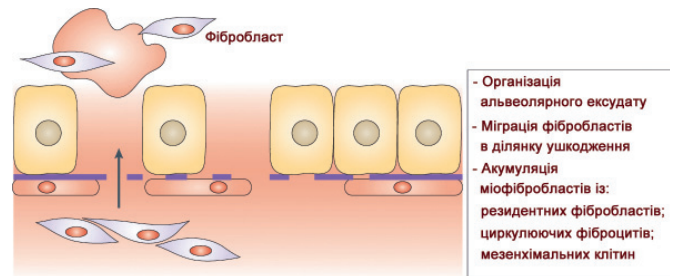


Рис. 4. Процес пошкодження стає організуючим, з ініціюванням рубцювання

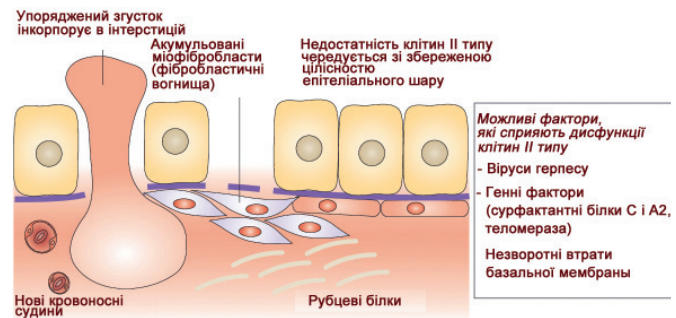


Рис. 5. Ділянки пошкодження заміщуються рубцевою тканиною, але альвеоло-капілярний шар не відновлюється, і фіброзуючий процес триває.

pulmonary fibrosis. Nat. Rev. Drug Discov. 2010;9(2):129–140).

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 [30, 31]. 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 [1].

Коментар робочої групи:

Деформація нігтьових фаланг у вигляді «барабанних

паличок» має місце у 25–50 % пацієнтів. При цьому феномен «тріск целофану» (звучна крепітація наприкінці вдиху) визначається у нижніх відділах, а потім і над всією поверхнею легень [32]. У зарубіжній літературі використовується інший термін – *Velcro-type crackles*, що означає тріск застібки-«липучки» при її розстібуванні (Sgalla G., Walsh S.L.F., Sverzellati N. et al. “Velcro-type” crackles predict specific radiologic features of fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med.* 2018; 18 (1): 103 [33].

Ознаки легеневого серця (периферичні набряки) можуть спостерігатися на пізніх стадіях захворювання (Фещенко ЮІ, Гаврисюк ВК, Моногарова НЄ, та інші. Національна угода: Ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії: клініка, діагностика, лікування. *Укр. пульмонолог. журн.* 2008;(3, Додаток):38–46) [32].

Варіанти перебігу

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

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

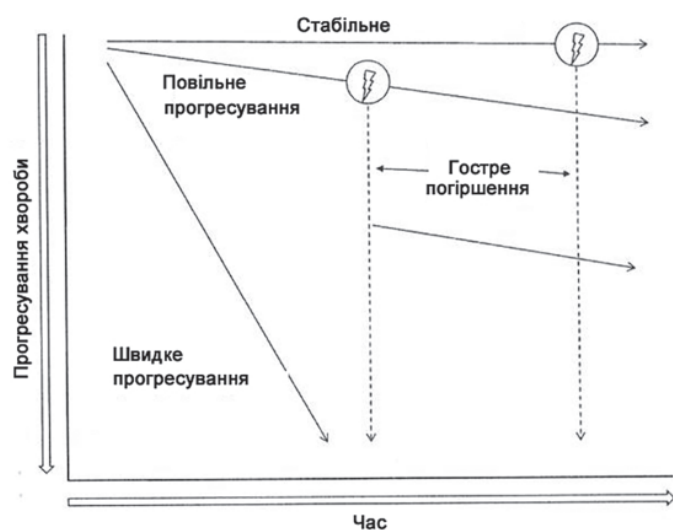


Рис. 6. Варіанти перебігу ІЛФ

(«швидке прогресування») (рис. 6) [1].

Менша частина пацієнтів може відчувати непередбачуване гостре погіршення їх хвороби (блискавичне) або внаслідок вторинних ускладнень, таких як пневмонія, або з невідомих причин. Це може призвести 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 частині 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». 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 [1].

ЗВИЧАЙНА ІНТЕРСТИЦІЙНА ПНЕВМОНІЯ — ПАТОГІСТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Характерною патогістологічною ознакою і головним діагностичним критерієм є гетерогенне чергування при малому збільшенні областей фіброзу і стільникових змін з ділянками менш ураженої або нормальної паренхіми [34, 35].

Ці патогістологічні зміни часто спостерігаються в субплевральних і парасептальних ділянках. Запалення зазвичай слабе, характеризується плямистою інтерстиційною інфільтрацією лімфоцитами і плазматичними клітинами з гіперплазією альвеолоцитів 2 типу та бронхіолярного епітелію. Зони фіброзу складаються переважно з щільного колагену, хоча також постійно знаходять розсіяні опуклі субепітеліальні осередки проліферуючих фібробластів і міофібробластів (так звані вогнища фібро-

бластів).

Фібробластичні фокуси являють собою дрібні вогнища з наявністю фібробластів і міофібробластів у ніжно пофарбованій міжклітинній речовині.

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

Ділянки фіброзу, не пов'язані зі «стільниками» — це 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 метоплазії бронхіолярного епітелію, а також епітелію, що вистилає аденоматозні «стільникові» структури, рідко — осифікації, 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 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 метоплазії бронхіолярного епітелію.

ЗІП не є патогномонічною для ІЛФ, вона зустрічаєть-

ся і при інших інтерстиціальних захворюваннях легень, зокрема при дифузних захворюваннях сполучної тканини з ураженням легень. Тобто ЗІП не обов'язково вказує на наявність ІЛФ, але у всіх випадках ІЛФ обов'язкова присутність морфологічних ознак ЗІП [1].

Патогістологічні патерни ЗІП

Гістопатологічні критерії ЗІП, що викладені в настанові з діагностики ІЛФ 2018 року було переглянуто і підтверджено в настанові 2022 року [4].

Патогістологічні результати біопсії рекомендується класифікувати за чотирма категоріями: «ЗІП», «імовірна ЗІП», «невизначена (сумнівна) ЗІП» і «альтернативний діагноз» (табл. 3, рис. 7). Перевага цього підходу полягає в тому, що ця термінологія відповідає категоріям радіологічних (КТВРЗ) патернів (хоча специфіка категорії «альтернативного діагнозу» розрізняється), і це дозволяє обговорювати патерни в контексті інших клінічних даних під час мультидисциплінарної дискусії. Це полегшує створення найбільш точного діагнозу для пацієнта. Біопсії, позначені як невизначена ЗІП, демонструють патерн фіброзу, що не відповідає критеріям ЗІП або якомусь іншому патогістологічному патерну фіброзуючої інтерстиціальної пневмонії і, в деяких випадках, може сприяти альтернативному діагнозу, при цьому категорично не виключається можливість систематичної помилки, що в кінцевому підсумку виявляється, що це є ЗІП.

Коментар робочої групи:

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* [36].

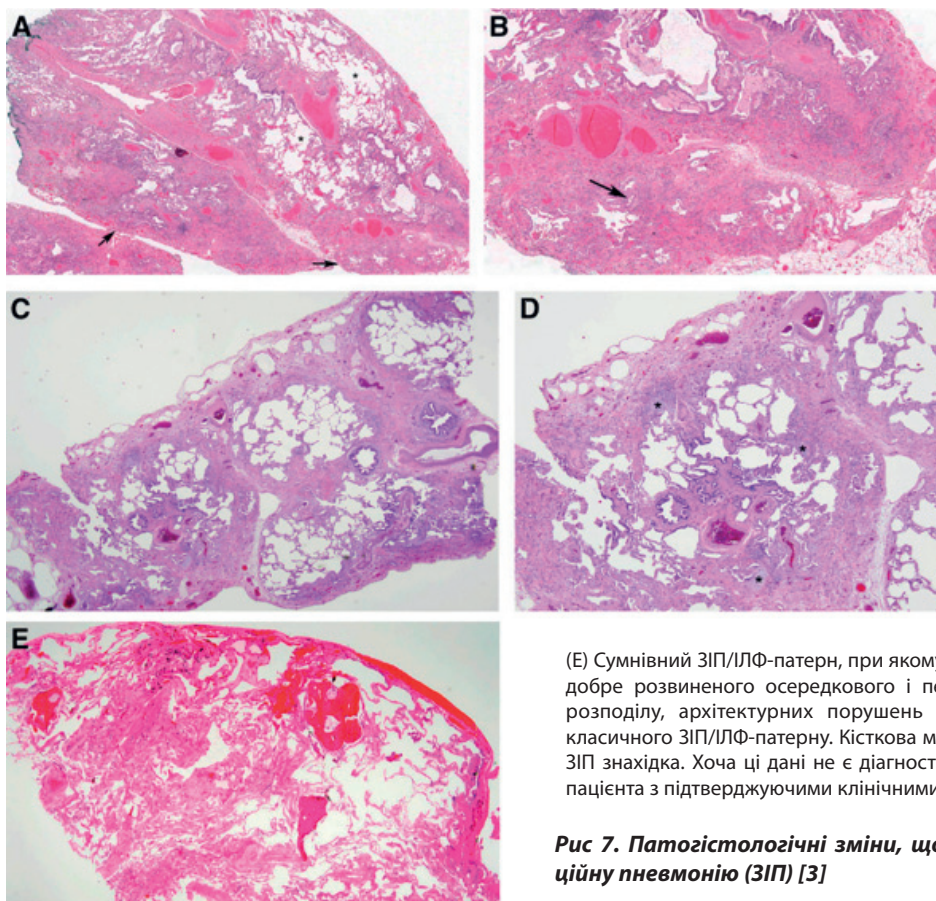
Положення передбачало обов'язкову верифікацію діагнозу методом хірургічної біопсії легень. Ця рекомендація

Таблиця 3.

Патогістологічні патерни звичайної інтерстиціальної пневмонії [3]

ЗІП	Імовірна ЗІП	Невизначена (сумнівна) ЗІП	Альтернативний діагноз
<ul style="list-style-type: none"> Щільний фіброз з архітектурним спотворенням (тобто деструктивне рубцювання і / або стільниковість) Переважає субплевральний і/або парасептальний розподіл фіброзу Неоднорідне (плямисте) ураження паренхіми фіброзом Вогнища фібробластів Відсутність ознак, які передбачають альтернативний діагноз 	<ul style="list-style-type: none"> Деякі гістологічні ознаки з стовпчика 1 присутні, але не в тій мірі, щоб встановити певний діагноз ЗІП/ІЛФ Та Відсутність ознак, які передбачають альтернативний діагноз Або Стільниковість тільки 	<ul style="list-style-type: none"> 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 * Деякі гістологічні ознаки з стовпчика 1 присутні, однак з ознаками, які передбачають альтернативний діагноз** 	<ul style="list-style-type: none"> Ознаки гістологічних патернів інших ІІП (таких як відсутність вогнищ фібробластів або м'який фіброз) у всьому матеріалі біопсії Гістологічні знахідки, які вказують на інші захворювання (гіперсенситивний пневмоніт, Лангерганс-клітинний гістіоцитоз, саркоїдоз, ЛАМ)

Примітки: ЗІП — звичайна інтерстиціальна пневмонія, ІЛФ - ідіопатичний легеневий фіброз; ІІП — ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії; ЛАМ — лімфанголейоміоматоз. * — 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 непомітні непередбаченому оку, 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 гіперплазію і чітко бронхіолоцентричний розподіл, що може включати велику перібронхіолярну метоплазію.



Примітка: (А) Мікрофотографія на малому збільшенні показує класичний патерн ЗІП при ІЛФ: щільний фіброз переважно в субплевральній та парасептальній паренхімі, асоційований з порушенням архітекtonіки у вигляді мікроскопічних стільникових змін (стрілка) на тлі відносно неуразеної 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 архітекtonіки у вигляді деструктивних рубців або стільникових змін, що проілюстроване на рисунках А і В.

(Е) Сумнівний ЗІП/ІЛФ-патерн, при якому є м'який неспецифічний фіброз, який не має добре розвиненого 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 підтверджуваними клінічними і радіологічними даними.

Рис 7. Патогістологічні зміни, що демонструють звичайну інтерстиціальну пневмонію (ЗІП) [3]

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 у наступні роки було розроблено критерії КТ-діагностики ІЛФ, чутливість якої сягала 90–100 %.

У консенсусному документі ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 року [1] було опубліковано КТ-патерни ЗІП, які було оновлено в документах 2018 та 2022 років [3, 4].

КТВРЗ-патерни ЗІП

Симптомокомплекси, які входять в радіологічний патерн ЗІП/ІЛФ — стільниковість, тракційні бронхоектази і бронхіолоектази, які можуть бути причиною формування ділянок «матового скла» і м'якої 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 [37]. 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 бронхіолоектазами [38].

Тракційні бронхоектази і бронхіолоектази є ключовою ознакою легеневого фіброзу, вони варіюють від тонких нерівностей бронхіальної стінки до значного спотворення архітектури з варікозоподібними розширеннями [39–43]. 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 нижній сітчастий малюнок внаслідок бронхіолоектазів [43].

У настанові 2018 року та новому документі 2022 року виділені чотири діагностичні категорії, які складаються з КТ-симптомів, зазначених вище (табл. 4). Ці категорії включають ЗІП-патерн (рис. 8), ймовірний ЗІП-патерн (рис. 11), невизначений (сумнівний) ЗІП-патерн (рис. 12) і альтернативний діагноз (рис. 13).

Важливою відмінністю настанови 2022 року є діагностичний підхід до ІЛФ за наявності патерну ймовірної ЗІП на КТВРЗ.

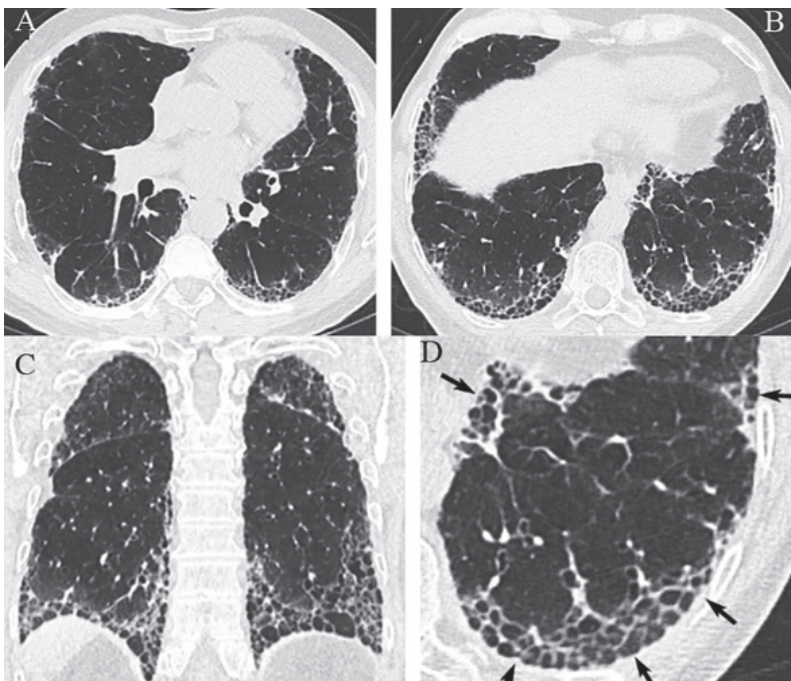
Останнім часом з'являється все більше доказів того, що у пацієнтів з патерном ймовірної ЗІП і патерном ЗІП на КТВРЗ характеристики та клінічний перебіг хвороби є подібними [44–46]. при цьому вірогідність гістологічного підтвердження ЗІП у пацієнтів з патерном ймовірної ЗІП коливається від 80 % до 85 % [44, 47, 48].

Таблиця 4.

Патерни ідіопатичного легеневого фіброзу на комп'ютерній томографії з високою роздільною здатністю [4]

	Патерн на КТВРЗ			
	Патерн ЗІП	Патерн імовірної ЗІП	Невизначена ЗІП	Результати КТ, що вказують на альтернативний діагноз
Рівень достовірності відносно до ЗІП-гістології	Достовірний (> 90 %)	Умовна висока достовірність (70–89 %)	Умовна низька достовірність (51–69 %)	Низька чи дуже низька достовірність (≤ 50 %)
Розподіл	<ul style="list-style-type: none"> ◊ Переважає субплевральна і базальна локалізація ◊ Розподіл часто неоднорідний (ділянки нормальної легені перемежуються ділянками фіброзу) ◊ Періодичне дифузне поширення ◊ Можлива асиметрія 	<ul style="list-style-type: none"> ◊ Переважає субплевральна і базальна локалізація ◊ Розподіл часто неоднорідний (ділянки нормальної легені перемежуються ділянками ретикуляції та тракційними бронхоектазами/ бронхіолоектазами) 	<ul style="list-style-type: none"> ◊ Дифузний розподіл без субплеврального переважаючого 	<ul style="list-style-type: none"> ◊ Переважає перибронховаскулярна локалізація із субплевральним збереженням структури (розглянути НСІП) ◊ Перилімфатичний розподіл (розглянути саркоїдоз) ◊ Верхній або середній відділ легені (розглянути фіброзний ГП, ЗСТ-ІЗЛ та саркоїдоз) ◊ Субплевральне збереження структури (розглянути НСІП або ІП, пов'язану з курінням)
Ознаки на КТ	<ul style="list-style-type: none"> ◊ Стільниковість з тракційними бронхоектазами/ бронхіолоектазами чи без них ◊ Наявність нерівномірного потовщення міждолькових перегородок ◊ Зазвичай перебивається ретикулярним рисунком, легке ПМС ◊ Можлива легенева осифікація 	<ul style="list-style-type: none"> ◊ Ретикулярний рисунок з тракційними бронхоектазами/ бронхіолоектазами ◊ Імовірність легкого ПМС ◊ Відсутність субплеврального збереження структури 	<ul style="list-style-type: none"> ◊ Ознаки легеневого фіброзу на КТ, які не вказують на конкретну етіологію 	<ul style="list-style-type: none"> ◊ Зміни в легенях <ul style="list-style-type: none"> • Кісти (розглянути ЛАМ, ЛКГ, ЛІП та ДІП) • Мозаїчне послаблення або «легеня сироварів» (розглянути ГП) • Переважання ПМС (розглянути ГП, хворобу, пов'язану з курінням, медикаментозну токсичність та гостре загострення фіброзу) • Профузні центрілобулярні мікровузлики (розглянути ГП або хворобу, пов'язану з курінням) • Вузлики (розглянути саркоїдоз) • Консолідація (розглянути пневмонію, що організується, тощо) ◊ Зміни в середостінні <ul style="list-style-type: none"> • Плевральні бляшки (розглянути асбестоз) • Розширений стравохід (розглянути ЗСТ)

Скорочення: КТ — комп'ютерна томографія, ЗСТ — захворювання сполучної тканини, ДІП — десквамативна інтерстиційна пневмонія, ПМС — помутніння за типом «матового скла», ГП — гіперсенситивний пневмоніт, КТВРЗ — комп'ютерна томографія з високою роздільною здатністю, ІЗЛ — інтерстиційне захворювання легень, ІП — інтерстиційна пневмонія, ЛАМ — лімфангіолейоміоматоз, ЛІП — лімфоїдна інтерстиційна пневмонія, НСІП — неспецифічна інтерстиційна пневмонія. ЛКГ — Лангерганс-клітинний гістіоцитоз, ЗІП — звичайна інтерстиційна пневмонія.



Примітка: Поперечні (аксіальні) зрізи КТ (А, В, D), корональна реконструкція (С), що показують наявність стільникових змін з субплевральним і базальним переважаючим. Відзначено одночасна присутність м'якого «матового скла» (D). Збільшене зображення лівої нижньої частки, що показує типові характеристики стільників, що складаються зі скупчень кістозних повітряних просторів з чітко окресленими стінками і варіабельним діаметром, які видимі в одному або декількох шарах (стрілки) [3].

Рис. 8. Комп'ютерна томографія високої роздільної здатності (КТВРЗ), що демонструє патерн звичайної інтерстиційної пневмонії.

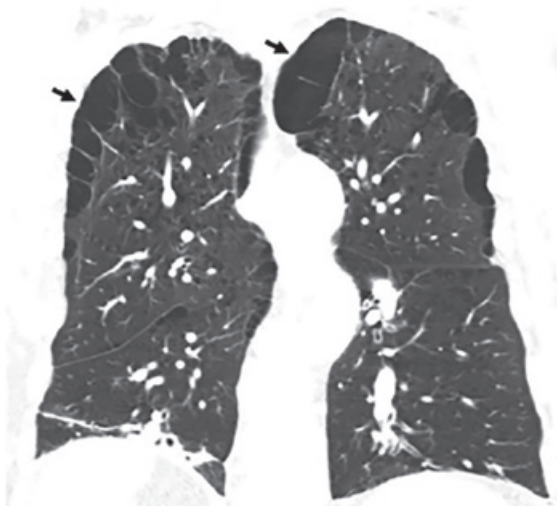


Рис. 9. Парасептальна емфізема.

Аксіальний та корональний зрізи КТ: відносно великі субплевральні кісти парасептальної емфіземи (стрілки), переважно у верхніх долях. Також спостерігається центрілобулярна емфізема. Субплевральні кісти парасептальної емфіземи зазвичай мають один шар і є більшими, ніж стільникові кісти (зазвичай >1 см); вони не асоціюються з іншими особливостями фіброзу, такими як ретикулярна патологія або тракційні бронхоектази [4].

Ознаки за типом «стільникової легені» слід відрізняти від парасептальної емфіземи (рис. 9) і розширення повітряного простору з фіброзом (рис. 10) [4].

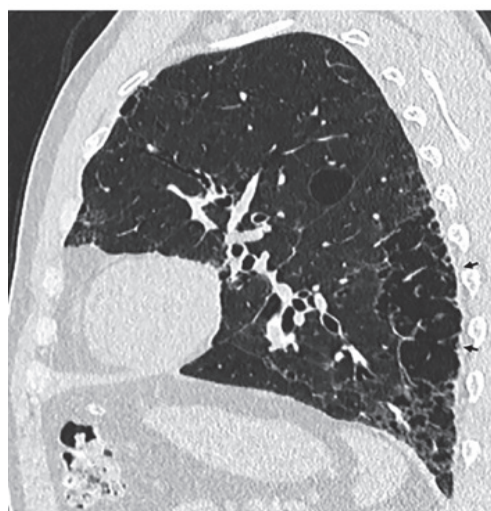


Рис. 10. Розширення повітряного простору з фіброзом, яке також називають пов'язаним з курінням інтерстиційним фіброзом, у курця.

Аксіальні та сагітальні знімки: скупчені асиметричні кісти, які більші та неправильніші за типові стільникові кісти, відсутність тракційних бронхоектазів або інших ознак фіброзу (стрілки). Також спостерігається емфізема. Розширення повітряного простору з фіброзом вважається не окремою формою ідіопатичної інтерстиційної пневмонії, а результатом присутності більшого об'єму фіброзу, ніж описується в класичному визначенні емфіземи [4].

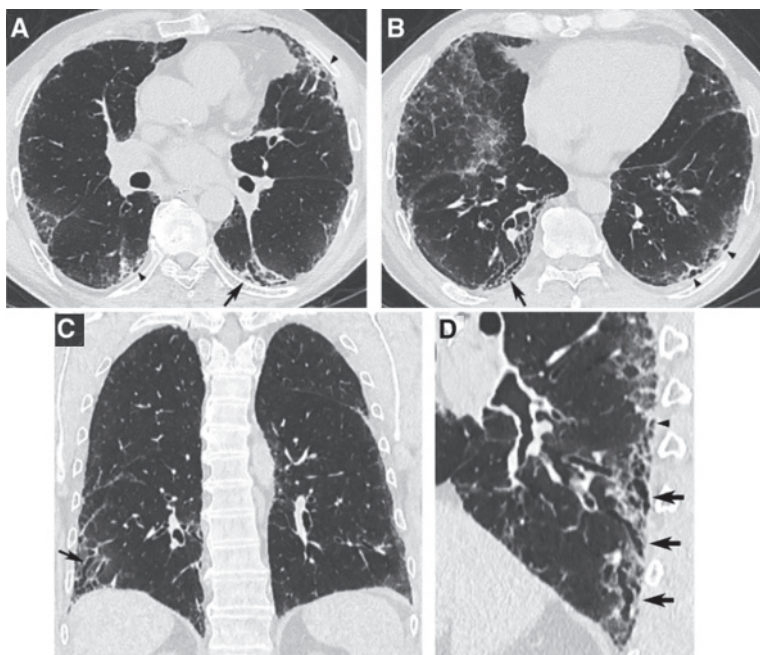


Рис. 11. КТВРЗ-патерн імовірної звичайної інтерстиційної пневмонії.

Поперечні зрізи (А, В), корональна реконструкція обох легень (С), 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 [3].

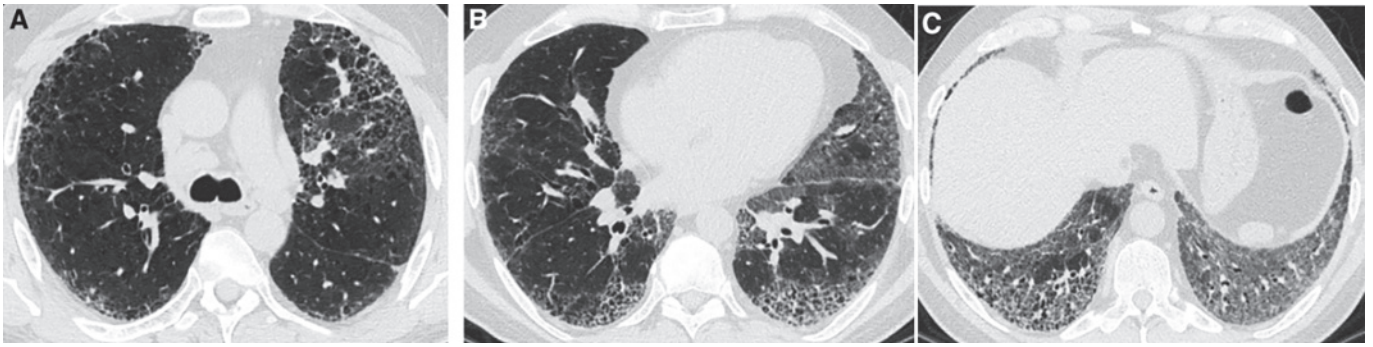


Рис. 12. КТВРЗ-патерн невизначеної (сумнівної) звичайної інтерстиційної пневмонії (А–С).

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 [3].

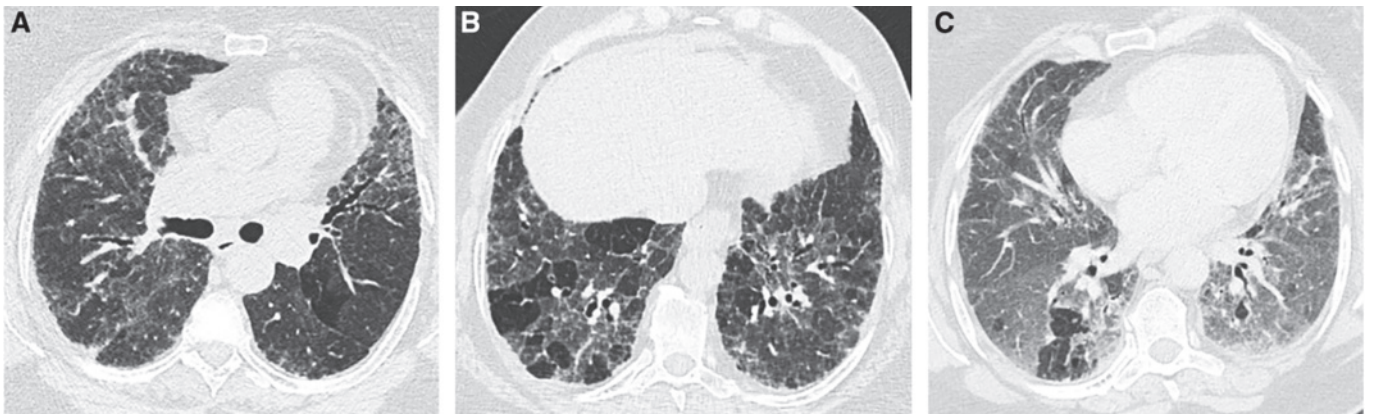


Рис. 13. КТВРЗ-патерн, що дозволяє припустити альтернативний діагноз фіброзу легень.

Поперечні зрізи КТ (А і В), отримані на глибокому вдиху, показують дисеміновану інфільтрацію легень, зберігаються деякі вторинні легеневі часточки в базальних відділах легень. Поперечний зріз КТ, отриманий на видиху (С), підтверджує долькову повітряну пастку. Всі дані свідчать про хронічний гіперсенситивний пневмоніт [31].

Хоча патерн ЗІП та патерн імовірної ЗІП залишаються відокремленими, діагностичні підходи для цих нозологічних одиниць подібні, а гістологічне підтвердження зазвичай непотрібне, якщо немає клінічного занепокоєння щодо альтернативного діагнозу [4].

На рис. 14 представлені рекомендації щодо встановлення діагнозу ІЛФ, заснованого на аналізі різних комбінацій гістопатологічного та КТВРЗ-патернів.

ДОДАТКОВІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ

Клітинний аналіз БАЛ

Клітинний аналіз БАЛ є корисним у діагностиці деяких форм ІЗЛ. При встановленні діагнозу у пацієнта з підозрою на ІЛФ найбільше значення клітинного аналізу БАЛ полягає у виключенні хронічного гіперсенситивного пневмоніту — значний лімфоцитоз (40 % і більше) підтверджує такий діагноз. Нещодавні дослідження показали, що 8 % пацієнтів з патерном ЗІП на КТВРЗ можуть мати зміни клітинного складу БАЛ, що підтверджують інший діагноз. Неясно, чи додає БАЛ суттєву діагностичну специфічність до ретельно зібраного анамнезу та клінічного обстеження.

Клітинний аналіз БАЛ у діагностиці ІЛФ не повинен проводитися у більшості пацієнтів і може бути корисним лише у меншій частині пацієнтів (умовна рекомендація). Ця рекомендація має високу величину додаткового ризику та вартості БАЛ у пацієнтів з ІЛФ та малу

величину можливого покращення специфічності діагностики.

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).

Коментар робочої групи:

Необхідно відзначити, що у хворих на ІЛФ також спостерігається 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.

Підозра на ІЛФ*		Гістопатологічний патерн			
		ЗІП	Імовірна ЗІП	Невизначена ЗІП або біопсія не проводилася	Альтернативний діагноз
КТВРЗ-патерн	ЗІП	ІЛФ	ІЛФ	ІЛФ	Не ІЛФ
	Імовірна ЗІП	ІЛФ	ІЛФ	ІЛФ (можливий)**	Не ІЛФ
	Невизначена ЗІП	ІЛФ	ІЛФ (можливий)**	Невизначений ІЛФ***	Не ІЛФ
	Альтернативний діагноз	ІЛФ (можливий)**	Невизначений ІЛФ***	Не ІЛФ	Не ІЛФ

Примітки: * — «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. 14. Діагноз ідіопатичного легеневого фіброзу, заснований на КТВРЗ- і гістопатологічному патернах [30]

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.

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) і показника

Таблиця 5.

Рекомендації ATS/ERS/JRS/ALAT (2018) щодо застосування деяких методів діагностики

Методи	КТВРЗ-патерни ймовірної, сумнівної ЗІП та альтернативного діагнозу	КТВРЗ-патерн ЗІП
Клітинний аналіз БАЛ	Ми вважаємо, що клітинний аналіз БАЛ може бути виконаний (умовна рекомендація)	Ми вважаємо, що клітинний аналіз БАЛ не слід виконувати (умовна рекомендація)
Хірургічна біопсія легені (ХБЛ)	Ми вважаємо, що хірургічна біопсія легені може бути виконана (умовна рекомендація)	Ми рекомендуємо не виконувати хірургічну біопсію легені (сильна рекомендація)
Трансбронхіальна біопсія легені	Рекомендації щодо трансбронхіальної біопсії легені (за або проти) не зроблено.	Ми рекомендуємо не виконувати трансбронхіальну біопсію легені (сильна рекомендація)
Кріобіопсія легені	Рекомендації щодо кріобіопсії легені (за або проти) не зроблено.	Ми рекомендуємо не виконувати кріобіопсію легені (сильна рекомендація)
Медичний анамнез вживання ліків та впливу навколишнього середовища	Ми рекомендуємо зібрати докладну історію як прийому ліків, так і впливу навколишнього середовища вдома, на роботі та в інших місцях, де пацієнт часто буває, для виключення потенційних причин ІЗЛ.	
Серологічне тестування для виключення захворювань сполучної тканини	Ми рекомендуємо серологічне тестування для виключення захворювань сполучної тканини як потенційної причини ІЗЛ.	
Мультидисциплінарна дискусія	Ми вважаємо, що мультидисциплінарну дискусію слід проводити для ухвалення рішення (умовна рекомендація)	
Біомаркери сироватки	Ми рекомендуємо не вимірювати сироваткові MMP-7, SPD, CCL-18 або KL-6 з метою відрізнити ІЛФ від інших ІЗЛ (сильна рекомендація)	

Примітка: KL-6 — Кребс фон ден Лунген-6; MMP-7 — матрична металопротеїназа 7; SPD — сурфактантний протеїн D; CCL-18 — хемокінетичний ліганд 18.

насичення крові киснем (SaO_2). 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 — PaCO_2) і дихального алкалозу. У пізніх стадіях захворювання внаслідок грубих порушень архітекtonіки легень, скорочення площі функціонуючих ділянок за рахунок заміщення їх фіброзною тканиною відбувається нормалізація PaCO_2 на тлі тяжкої гіпоксемії, а потім і розвиток гіперкапнії — передвісника фатального наслідку.

У таблиці 5 представлені рекомендації ATS/ERS/JRS/ALAT (2018) щодо застосування деяких методів діагностики.

У настанові 2022 року внесено зміни до рекомендації щодо трансbronхіальної кріобіопсії легені (ТБКЛ): «Ми вважаємо, що ТБКЛ є прийнятною альтернативою ХБЛ для встановлення патогістологічного діагнозу в пацієнтів з ІЗЛ невизначеного типу в медичних центрах з досвідом виконання та інтерпретації ТБКЛ (умовна рекомендація, докази дуже низької якості)».

Алгоритм діагностики ІЛФ (ATS/ERS/JRS/ALAT, 2022) представлений на рис. 15.

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ІЛФ

Оптимальне лікування пацієнтів з ідіопатичним легеневим фіброзом (ІЛФ) вимагає багатовимірного підходу, що включає фармакологічну та немедикаментозну терапію, хірургічне лікування та реабілітаційні заходи. Крім того, комплексне лікування включає в себе терапію супутніх захворювань, симптомів, пов'язаних з хворобою, поліпшення загального стану здоров'я, а також роз'яснювальну роботу з пацієнтами [5]. Незважаючи на відсутність конкретних доказів щодо контролю загальних показників здоров'я при ІЛФ, деякі глобальні фактори, можуть мати наслідки, що виходять за рамки цього захворювання. Наприклад, для пацієнтів важливо підтримувати правильне харчування і здорову вагу тіла, оскільки це часто враховується при отриманні права на трансплантацію. Відмова від паління є вкрай важливим фактором в цьому відношенні, оскільки має наслідки для використання тривалої кисневої терапії (ТКТ). Було також доведено, що паління знижує системний вплив антифібротичних препаратів, тому перед початком при-

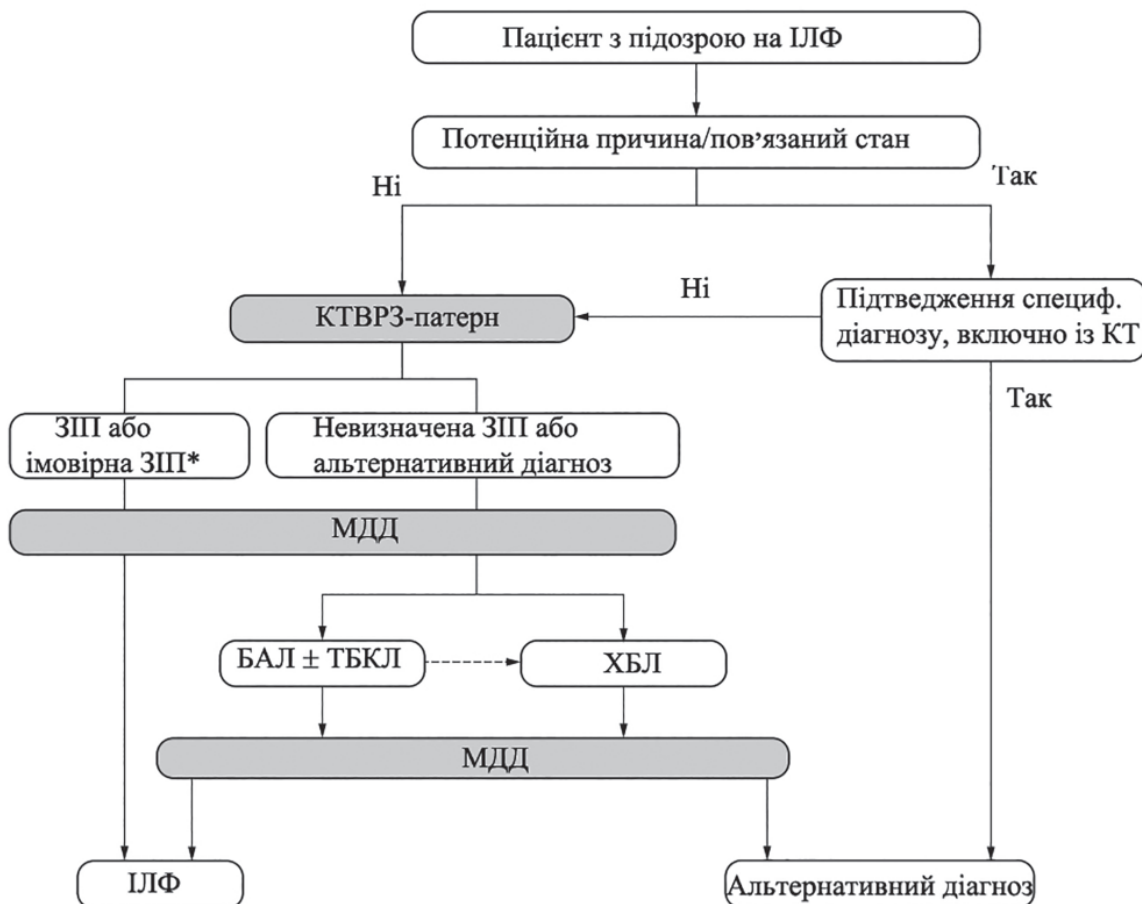


Рис. 15. Діагностичний алгоритм для ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ), розроблений шляхом консенсусу в процесі обговорення.

*Пацієнти з рентгенологічним патерном імовірної звичайної інтерстиційної пневмонії (ЗІП) можуть отримати діагноз ІЛФ після мультидисциплінарної дискусії (МДД) без підтвердження даними біопсії легень у відповідній клінічній ситуації (наприклад, вік 60 років, чоловіча стать, куріння). БАЛ може бути доцільним для деяких пацієнтів з патерном імовірної ЗІП. БАЛ може бути виконаний перед МДД у деяких пацієнтів, які проходять обстеження у досвідчених центрах. Слід віддати перевагу трансbronхіальній кріобіопсії легень (ТБКЛ) перед хірургічною біопсією легень (ХБЛ) у центрах з відповідним досвідом та/або в деяких групах пацієнтів, як описано в тексті. Подальша ХБЛ може бути виправданою у деяких пацієнтів з недіагностичними результатами ТБКЛ.

йому будь-якого з них слід наполегливо рекомендувати відмову від паління [49].

Депресія і тривожність є іншими поширеними супутніми захворюваннями у пацієнтів з ІЛФ, які часто не беруться до уваги та асоціюються з погіршенням якості життя і наслідків хвороби [50]. Основні прояви депресії і тривожності часто корелюють з наявністю виснажливих симптомів, таких як задишка — симптом, на який страждають до 90 % пацієнтів при встановленні діагнозу [51]. Депресія і тривожність можуть також посилюватися побічними ефектами ліків, загостреннями ІЛФ і погіршенням стану, що вимагає госпіталізації, а також страхом, пов'язаним із загальним поганим прогнозом при цьому захворюванні. Контрольовані дослідження, присвячені лікуванню депресії і/або тривожності у пацієнтів з ІЛФ, відсутні.

В українських рекомендаціях стосовно лікування пацієнтів з ІЛФ використанні окремі положення офіційного практичного клінічного керівництва Американського торакального товариства / Європейського респіраторного товариства / Японського респіраторного товариства / Латиноамериканської торакальної асоціації, яке було схвалено в 2015 році [2] і яке є оновленням та доповненням рекомендацій ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 року [1].

Коментар робочої групи

На сьогоднішній день керівництво ATS/ERS/JRS/ALAT 2015 року є основою практично всіх національних реко-

мендацій у світі. Це обумовлено тим, що воно було розроблене міждисциплінарним комітетом, до складу якого входили провідні фахівці з визнаним досвідом в області ІЛФ, які представляли ATS, ERS, JRS і ALAT. Для оновлення рекомендацій з лікування ІЛФ було розглянуто дванадцять конкретних питань, які є актуальними і значущими для сучасної клінічної практики. Більшість з них були розглянуті раніше, і офіційні рекомендації були представлені в документі 2011 року. В той же час положення, що стосуються лікування пацієнтів з ІЛФ за допомогою легеневої реабілітації, додаткового кисню, антибіотиків, паліативного лікування, механічної вентиляції легень, а також конкретні питання, які отримали «сильну рекомендацію проти» або «сильну рекомендацію за» в керівництві 2011 року, в даному оновленні не розглядалися, якщо в результаті пошуку літератури не були виявлені нові і відповідні докази.

Рекомендації ATS/ERS/JRS/ALAT 2015 року були створені з урахуванням доказової бази GRADE для кожного положення [52]. Згідно структури доказів GRADE рекомендації є або «сильними», або «умовними». Умовні рекомендації є синонімом слабких рекомендацій. Фактори, що визначають силу рекомендації, включають силу доказів, результати досліджень та пов'язану з ними значущість для пацієнтів, бажані і небажані наслідки, вартість та вплив лікування на забезпечення рівності в питаннях охорони здоров'я, можливість проведення лікування і його прийнятність для важливих зацікавле-

Таблиця 6.

Порівняння рекомендацій ATS/ERS/JRS/ALAT у керівництвах щодо лікування ідіопатичного легеневого фіброзу 2015 і 2011 рр. [2]

Препарат	Керівництво 2015 року	Керівництво 2011 року
Нові і переглянуті рекомендації		
Антикоагулянти (варфарин)	Сильна рекомендація проти використання*	Умовна рекомендація проти використання †
Комбінація преднізолону + азатиоприну + N-ацетилцистеїну	Сильна рекомендація проти використання †	Умовна рекомендація проти використання †
Селективний антагоніст рецепторів ендотеліну (амбрізентан)	Сильна рекомендація проти використання †	Не розглядалася
Іматиніб, інгібітор тирозинкінази з однією мішенню	Сильна рекомендація проти використання*	Не розглядалася
Нінтеданіб, інгібітор тирозинкінази з декількома мішенями	Умовна рекомендація на користь використання*	Не розглядалася
Пирфенідон	Умовна рекомендація на користь використання*	Умовна рекомендація проти використання †
Подвійні антагоністи рецепторів ендотеліну (мацитентан, бозентан)	Умовна рекомендація проти використання †	Сильна рекомендація проти використання*
Інгібітор фосфодіестерази-5 (силденафіл)	Умовна рекомендація проти використання*	Не розглядалася
Рекомендації без змін		
Антацидна терапія	Умовна рекомендація на користь використання †	Умовна рекомендація на користь використання †
N-ацетилцистеїн у монотерапії	Умовна рекомендація проти використання	Умовна рекомендація проти використання †
Терапія легеневої гіпертензії на фоні ідіопатичного легеневого фіброзу	Повторна оцінка попередньої рекомендації була відкладена	Умовна рекомендація проти використання †
Трансплантація легені: одностороння або двостороння трансплантація легені	Формулювання рекомендації щодо односторонньої або двосторонньої трансплантації легень була відкладена	Не розглядалася

Примітка: * — ⊕⊕⊕⊕, помірна переконливість оцінки ефекту, † — ⊕⊕⊕⊖, низька переконливість оцінки ефекту, ‡ — ⊕⊖⊖⊖, дуже низька переконливість оцінки ефекту.

них сторін, а також потенційні проблеми моніторингу та впровадження лікування. Значення сили рекомендації для різних зацікавлених сторін наведено в табл. 2.

Метою керівництва ATS/ERS/JRS/ALAT 2015 року є аналіз даних, отриманих після публікації попереднього керівництва в 2011 році, і відповідне оновлення рекомендацій щодо лікування. Керівництво допоможе лікарям в інтерпретації цих рекомендацій в контексті індивідуальних цінностей і вподобань пацієнтів, а також в прийнятті відповідних клінічних рішень щодо лікування ІЛФ. Нові або переглянуті рекомендації з керівництва 2011 року наведені у табл. 6.

У керівництві ATS/ERS/JRS/ALAT 2015 року не міститься рекомендацій на користь однієї схеми лікування в порівнянні з іншою. За винятком рекомендації проти використання преднізолону з азатиоприном та N-ацетилцестеїном, у цьому документі немає положень на користь або проти комбінованих схем або послідовної терапії. Тому оцінка «сильна» або «умовна» для кожної рекомендації повинна зважуватися індивідуально, тобто дві рекомендації з однаковим визначенням «сильна» або «умовна» не повинні за замовчуванням вважатися еквівалентними.

У настанові 2022 року внесено зміни щодо антацидної терапії: «Ми вважаємо, що не слід лікувати пацієнтів з ІЛФ антацидними препаратами з метою покращення респіраторних результатів (умовна рекомендація, докази дуже низької якості)». Відповідно до настанов щодо GER антацидні препарати та інші втручання можуть бути доцільними для пацієнтів як з ІЛФ, так і з симптомами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) з метою покращення наслідків, пов'язаних із гастроєзофагеальним рефлюксом (ГЕР). Крім того, не була рекомендована антирефлюксна операція для покращення респіраторних результатів у пацієнтів з ІЛФ: «Ми вважаємо, що не слід направляти пацієнтів з ІЛФ на антирефлюксну операцію з метою покращення респіраторних результатів (умовна рекомендація, докази дуже низької якості)». Відповідно до настанов щодо GER антирефлюксна операція може бути доцільною для пацієнтів з ІЛФ та симптомами ГЕРХ з метою покращення результатів, пов'язаних з GER.

Усі інші рекомендації керівництва 2015 року були підтверджені у настанові 2022 року.

Клініцисти, пацієнт та інші зацікавлені сторони не повинні розглядати рекомендації ATS/ERS/JRS/ALAT 2015 року як вказівки. Жодне керівництво або рекомендації не можуть врахувати всі, частіше за все нездоланні, унікальні індивідуальні клінічні обставини. Тому ніхто не повинен намагатися застосовувати рекомендації цього керівництва механічно або за шаблоном.

Фармакологічна терапія

Попередня теорія патогенезу ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ) полягала в тому, що генералізоване запалення прогресувало до поширеного паренхіматозного фіброзу. Вважалося, що невстановлене пошкодження альвеолярної стінки ініціювало цикл хронічного запального ураження альвеол (альвеоліту), що веде до фіброзу [53]. Ґрунтуючись на цій патогенетичній концепції, протизапальні агенти та імуномодулятори були вико-

ристані для лікування ІЛФ. Крім того, подвійне сліпе клінічне дослідження (IFIGENIA), проведене М. Деметсом і співавторами в 2005 році на 182 пацієнтах з діагнозом ІЛФ, показало, що терапія ацетилцестеїном в дозі 600 мг три рази на добу, додана до преднізолону та азатиоприну зберігає життєву ємність легень та здатність до дифузії окису вуглецю (DLCO) краще, ніж тільки стандартна терапія [54].

Проте, в даний час при ІЛФ **не рекомендуються** такі фармакологічні препарати:

— **монотерапія кортикостероїдами.** Сильна рекомендація, низька переконливість оцінки ефекту.

За даними ретроспективних досліджень, монотерапія кортикостероїдами не впливає на виживання хворих з ІЛФ [55, 56], а їх тривале використання може супроводжуватися серйозними побічними ефектами [57–59].

— **цитостатики, як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з ГКС.** Сильна рекомендація, низька переконливість оцінки ефекту.

Немає достовірних доказів про поліпшення виживання хворих на ІЛФ, які отримували цитостатики (аналоги азотистого іприту — циклофосфамід та інші імунодепресанти — азатиоприн) у вигляді монотерапії, і при комбінації з кортикостероїдами [1, 2]. Терапія цитостатиками може супроводжуватися розвитком серйозних побічних ефектів.

— **монотерапія N-ацетилцестеїном.** Умовна рекомендація, низька переконливість оцінки ефекту.

Монотерапія ацетилцестеїном порівняно з плацебо достовірно не покращувала жодного зі значущих для хворого показників, включаючи FVC (-0,18 л і -0,19 л відповідно; P = 0,77), виживання (4,9 % проти 2,5 %, P = 0,30) і частоту загострень ІЛФ (2,3 % у кожній групі, P > 0,99) [60].

— **комбінована терапія ацетилцестеїном, азатиоприном та преднізолоном.** Сильна рекомендація, низька переконливість оцінки ефекту;

Комбінована терапія ацетилцестеїном, азатиоприном та преднізолоном у порівнянні з плацебо збільшує смертність і частоту госпіталізацій, а також не має значущих відмінностей у відношенні зміни FVC, DLCO і показників якості життя [61].

— **антикоагулянти (варфарин).** Сильна рекомендація, низька переконливість оцінки ефекту;

Застосування варфарину в лікуванні ІЛФ пов'язане з підвищенням ризику летального наслідку [62]. Ця рекомендація стосується тільки перорального варфарину з цільовим міжнародним нормалізованим відношенням 2,0-3,0 і не включає використання інших антикоагулянтів за іншими показаннями. Пацієнти, які мають альтернативні та/або відомі показання до антикоагулянтної терапії, такі як венозна тромбоемболічна хвороба або фібриляція передсердь, повинні дотримуватися рекомендацій щодо лікування цих захворювань незалежно від наявності у них основного захворювання ІЛФ [2].

— **імаїніб,** селективний інгібітор тирозинкінази, який подавляє диференціювання і проліферацію легневих фібробластів-міофібробластів, а також інгібує вироблення позаклітинного матриксу шляхом пригнічення тромбоцитарного фактору росту і сигнального шляху

трансформуючого фактору росту- β . Сильна рекомендація, помірна переконливість оцінки ефекту.

На сьогодні немає доказів користі іматинібу для пацієнтів з ІЛФ у відношенні запобігання прогресування захворювання або смертності. В контексті відсутності доведеної клінічної користі, в цій рекомендації велике значення надається небажаним явищам і суттєвій вартості лікування [2].

— **силденафіл**, інгібітор фосфодіестерази-5. Умовна рекомендація, помірна переконливість оцінки ефекту.

Силденафіл не показав значного позитивного впливу у відношенні смертності (низька переконливість) або загострення ІЛФ (низька переконливість). При застосуванні силденафілу відзначалося деяке поліпшення якості життя при оцінці за респіраторним опитувальником лікарні Св. Георгія (помірна переконливість) і не було суттєвого поліпшення інших показників: FVC (помірна переконливість), DLCO (низька переконливість), задишка за шкалою Борга (помірна переконливість), насичення крові киснем (низька переконливість) або дистанція в тесті з 6-хвилинною ходьбою (низька переконливість) [63, 64].

— **амбрізентан**, селективний антагоніст рецепторів ендотеліну (ERA). Сильна рекомендація, низька переконливість оцінки ефекту.

Амбрізентан сприяє прогресуванню захворювання, яке визначається як погіршення DLCO або FVC, незалежно від наявності або відсутності ЛГ (помірна переконливість). Крім того, амбрізентан не призводить до покращення показників відстані дистанції, пройденої у тесті з 6-хвилинною ходьбою, та якості життя [65].

— **бозентан або мацитентан**, подвійні антагоністи рецепторів ендотеліну (ERA та ERB). Умовна рекомендація, низька переконливість оцінки ефекту.

При використанні бозентану або мацитентану у пацієнтів з ІЛФ не виявлено загального впливу на смертність чи прогресування захворювання (низький ступінь переконливості), а також FVC (помірна переконливість), частоту небажаних явищ (висока переконливість) або серйозних небажаних явищ (висока переконливість) [66–68]. Крім того, не встановлено позитивного впливу терапії бозентаном на легеневу гемодинаміку у пацієнтів з ІЛФ з діагностованою ЛГ за результатами катетеризації правих відділів серця [69].

На сьогоднішній день для лікування пацієнтів з ІЛФ рекомендовані наступні фармакологічні засоби:

— **нінтеданіб**, інгібітор тирозинкінази. Умовна рекомендація, помірна переконливість оцінки ефекту.

Нінтеданіб спочатку був розроблений як протипухлинний засіб, перш ніж було відзначено його активність проти фібробластів за рахунок інгібування фактору росту ендотелію судин (VEGF) та інших медіаторів профіброзу, таких як фактор росту тромбоцитів (PDG), фактор зростання фібробластів (FGF) та трансформуючий фактор росту- β (TGF- β) [70, 71].

Вході 12-місячного дослідження фази 2 (TOMORROW), виконаного Л. Ричелди та співавторами, оцінювалася ефективність та безпека чотирьох різних пероральних доз нінтеданібу порівняно з плацебо у пацієнтів з ІЛФ

[72]. Первинною кінцевою точкою була річна швидкість зниження FVC. Загалом 432 пацієнти випадковим чином були розподілені для прийому однієї з чотирьох доз нінтеданібу (50 мг один раз на день, 50 мг двічі на день, 100 мг двічі на день, 150 мг двічі на день) або плацебо. У пацієнтів, які отримували 150 мг двічі на день, спостерігалася тенденція до зменшення швидкості зниження функції легень у порівнянні з плацебо. При цьому річне зниження FVC становило 0,06 л у тих, хто приймав нінтеданіб 150 мг двічі на день, порівняно з 0,19 л у групі плацебо ($P = 0,06$).

Що стосується вторинних кінцевих точок, частота загострень ІЛФ була нижчою в групі, яка отримувала нінтеданіб у дозі 150 мг двічі на день, порівняно з плацебо (2,4 проти 15,7 на 100 пацієнта-років, $P = 0,02$). Найбільшу частку хворих, які припинили прийом досліджуваного препарату через побічні ефекти, склали ті, хто приймав нінтеданіб у дозі 150 мг двічі на день. До небажаних явищ, що найчастіше призводять до припинення прийому препарату, належали діарея, нудота та блювання. Загалом це дослідження виявило прийнятний профіль безпеки та потенційні клінічні переваги лікування нінтеданібом у дозі 150 мг двічі на день [72].

У жовтні 2014 року Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) схвалило нінтеданіб (ОФЕВ[®]) для лікування пацієнтів з ІЛФ. Це рішення базувалося на основі аналізу результатів двох 52-тижневих рандомізованих подвійних сліпих випробувань фази 3 із повторюваним дизайном, в яких взяли участь 1066 пацієнтів, рандомізованих в співвідношенні 3:2 для отримання 150 мг нінтеданібу двічі на добу в порівнянні з плацебо (INPULSIS-1 та INPULSIS-2). Кожне випробування показало статистично значуще покращення FVC порівняно з плацебо ($P = 0,001$). Нінтеданіб був пов'язаний з розвитком діареї, проте це призвело до припинення прийому ліків менш ніж у 5 % пацієнтів [73].

Слід зазначити, що в дослідженнях INPULSIS або при об'єднанні даних із дослідженням TOMORROW не було відзначено зниження смертності при лікуванні нінтеданібом (КР склав 0,70; 95% ДІ, 0,47–1,03; помірна переконливість) [74]. Крім того, на основі об'єднаних даних не отримано доказів того, що смертність після загострення знижувалася при застосуванні нінтеданібу (КР=0,47; 95% ДІ, 0,17–1,29; низька переконливість) [75]. Проте, результати цих трьох досліджень [72, 73] продемонстрували, що нінтеданіб достовірно в порівнянні з плацебо зменшує швидкість зниження FVC ($P < 0,0001$), збільшує час до виникнення загострення ІЛФ ($P=0,0047$) та покращує якість життя за даними SGRQ ($P=0,0095$). В той же час значно більше пацієнтів, які отримували нінтеданіб, повідомили про небажані явища (висока переконливість), але не про серйозні небажані явища (висока переконливість).

У цій рекомендації надається велике значення потенційній користі використання нінтеданібу у відношенні важливих для пацієнта наслідків, таких як прогресування захворювання, яке визначається за швидкістю зниження FVC, та смертність, і менше значення потенційно значущим побічним ефектам, а також очікуваній вартості лікування. На відміну від більш селективних інгібіто-

рів тирозинкінази, нінтеданіб, як з'ясувалося, має деякі переваги з точки зору важливих для пацієнтів з ІЛФ наслідків, хоча значного впливу на загальну смертність не спостерігається. Побоювання, засновані на поточній вартості, можуть обмежити можливість застосування нінтеданібу. При лікуванні цим препаратом часто відзначаються небажані ефекти, зокрема діарея, і пацієнти повинні бути проінформовані про це під час прийняття рішення щодо лікування [2].

Коментар робочої групи

Клінічні дослідження ефективності та безпеки нінтеданібу були проведені також і при інших фіброзуючих захворюваннях: системної склеродермії — дослідження SENSIS (Distler O, Highland KB, Martina Gahlemann M, et al., for the SENSIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N. Engl. J. Med. 2019;380:2518–2528 [76]), прогресуючих фіброзуючих інтерстиціальних захворюваннях легень — дослідження INBUILD (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 [77]). Результати досліджень дозволили внести ці захворювання в перелік показань для застосування нінтеданібу.

— **пірфенідон**, антифібротичний засіб. Умовна рекомендація, помірна переконливість оцінки ефекту.

Точний механізм дії пірфенідону при фіброзі легень поки не встановлено. Він має низку протизапальних та антифібротичних ефектів, включаючи інгібування синтезу колагену, пригнічення трансформуючого фактору росту- β та фактору некрозу пухлини (TNF- α), цитокіну, який, як відомо, відіграє активну роль у запаленні, а також зниження проліферації фіброblastів.

Пірфенідон (Есбріет®) для лікування ідіопатичного легеневого фіброзу був схвалений FDA у жовтні 2014 року. Це рішення FDA прийняло з урахуванням результатів досліджень ASCEND та CAPACITY 1 та 2, в яких пірфенідон показав можливість уповільнювати швидкість зниження, а у деяких пацієнтів зупиняти зниження FVC та покращувати виживання без прогресування [78, 79].

Багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване клінічне дослідження фази 3, проведене в Японії, попередньо продемонструвало, що пірфенідон відносно добре переносився пацієнтами з ІЛФ, сповільнював швидкість зниження FVC і збільшував час виживання протягом 52 тижнів [80].

За цим були виконані два паралельні міжнародні клінічні рандомізовані контрольовані дослідження (CAPACITY 1 та 2) у 110 центрах Австралії, Європі та Північній Америці щодо оцінки ефективності та безпеки пірфенідону у хворих з ІЛФ.

Пірфенідон у дослідженні CAPACITY 1 призначали у дозі 2403 мг/добу (перша група) чи 1197 мг/добу (друга група), або плацебо (третья група) в співвідношенні 2:1:2. Середня зміна FVC на 72 тижні склала -8,0 % (стандартне відхилення 16,5) у хворих першої групи та -12,4 % (18,5) у пацієнтів третьої групи (різниця 4,4 %, 95 %). У 35 (20 %) пацієнтів першої групи порівняно з 60 (35%) пацієнтами

другої групи, відповідно, зниження цього показника становило не менше 10 %. Значний лікувальний ефект був відзначений у всі часові точки, починаючи з 24-го тижня, та при аналізі у всі часові точки дослідження ($P = 0,00007$). Середня зміна FVC у групі пірфенідону 1197 мг/добу була проміжною порівняно з такою у групі пірфенідону 2403 мг/добу та плацебо.

У дослідженні CAPACITY 2 пацієнти отримували пірфенідон у дозі 2403 мг/добу (перша група) або плацебо (друга група) у співвідношенні 1:1 на протязі 72 тижнів. Середня зміна FVC на 72 тижні склала -9,0 % (стандартне відхилення 19,6) у першій групі і -9,6 % (19,1) у другій групі, а різниця між ними не була значуща (0,6 %, від -3,5 до 4,7). Проте стійкий ефект пірфенідону був очевидний до 48 тижнів ($P = 0,005$) та при аналізі всіх тимчасових точок дослідження ($P = 0,007$). У пацієнтів, які отримували пірфенідон у дозі 2403 мг/добу, частіше спостерігалися нудота (36 %), диспепсія (19 %), блювання (14 %), анорексія (11 %), світлочутливість (12 %), висипання (32 %) та запаморочення (18 %), ніж у групі плацебо. Найменша кількість загальних смертей (6 % проти 8 %) та менша кількість смертей, пов'язаних з ІЛФ (3 % проти 7 %), відмічена у пацієнтів першої групи, ніж у другій групі.

Результати цих двох досліджень свідчать, що пірфенідон має сприятливий профіль переваг і ризику, а також є надійним варіантом лікування пацієнтів з ідіопатичним легенеvim фіброзом.

У лютому 2014 року InterMune опублікував попередні дані багатонаціонального, рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження (ASCEND) для підтвердження ефективності та безпеки пірфенідону у пацієнтів з ІЛФ. Це дослідження було виконано на запит FDA через невідповідності між двома випробуваннями CAPACITY. В ньому в 127 центрах у США, Австралії, Бразилії, Хорватії, Ізраїлі, Мексиці, Новій Зеландії, Перу та Сінгапурі 555 пацієнтів були випадковим чином розподілені в співвідношенні 1:1 у дві групи: перша приймала пірфенідон у дозі 2403 мг/добу, а друга — плацебо.

Первинною кінцевою точкою було порівняння частки пацієнтів у групах, у яких спостерігалися клінічно значущі зміни FVC або смерть. На 52 тижні у 16,5 % пацієнтів першої групи спостерігалось зниження FVC на 10 % і більше або наставала смерть порівняно з 31,8 % у другій групі. Крім того, 22,7 % пацієнтів першої групи не зазнали зниження FVC порівняно з 9,7 % у другій групі, а також застосування пірфенідону покращило виживання без прогресування і зменшило зниження дистанції тесту 6-хвилинної ходьби [79].

Об'єднаний аналіз досліджень CAPACITY 1 та 2, а також ASCEND довів, що лікування пірфенідонем у дозі 2403 мг/день зменшувало частку пацієнтів, у яких відзначалося зниження FVC на 10 % і більше або наставала смерть, на 43,8 % [80]. Крім того, спостерігалось зниження відносного ризику смертності від усіх причин та ІЛФ за 52 тижня лікування пірфенідонем [80].

У цій рекомендації надається велике значення потенційній користі пірфенідону у відношенні важливих для пацієнта наслідків, таких як прогресування захворювання, що визначається за швидкістю зниження FVC, і смертність, та менше значення потенційно

значущим побічним ефектам і вартості лікування. Дані про якість життя були представлені лише в поодиноких дослідженнях пірфенідону. Побічні ефекти при застосуванні пірфенідону варіюються, і деякі пацієнти можуть бути не готові миритися з ними навіть в умовах позитивного ефекту від лікування, що оцінюється за показником FVC. Рішення повинно прийматися спільно, і пацієнти, які починають лікування, повинні бути проінформовані про всі можливі побічні ефекти. Крім того, пірфенідон в даний час є дуже дорогим препаратом і це необхідно враховувати в процесі прийняття рішення, особливо в разі, коли хворі безпосередньо несуть фінансовий тягар лікування. Отримані на сьогодні дані поки не дозволяють зробити висновок щодо оптимальної тривалості терапії, і невідомо, як довго зберігається ефект при поточній терапії.

Коментар робочої групи

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 «Есбріет (пірфенідон): важливе оновлення з безпеки і нові рекомендації щодо запобігання уражень печінки, викликаних лікарськими засобами» (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 \(all amendments, clean\) \(hpra.ie\) \[82\]](#).

Таким чином, на сьогоднішній день нінтеданіб і пірфенідон отримали позитивні рекомендації багатьох фахівців світу щодо лікування пацієнтів з ІЛФ легкого і помірного ступеня тяжкості та можуть використовуватися в якості терапії першої лінії. Вибір антифібротичного засобу повинен бути індивідуальним для пацієнта в залежності від супутніх захворювань і ймовірної переносимості кожного з них [2].

Існує дуже мало даних, якими могли б керуватися лікарі для лікування пацієнтів з тяжкою формою ІЛФ, оскільки цей контингент був систематично виключений з усіх масштабних контрольованих досліджень. Наразі проведена низка невеликих когортних досліджень, які показали, що пацієнти з більш тяжкою формою захворювання можуть отримати користь від пірфенідону при аналогічній частоті побічних явищ. Крім того, в дослідженнях INSTAGE [83] 136 пацієнтів з DLCO \leq 35 % від належного та INPULSIS 638 хворих з FVC \geq 50 % від належного і DLCO 30–79 % від належного отримували тільки нінтеданіб, а в дослідженнях INPULSIS 423 пацієнта — плацебо. Темпи зниження FVC склали -52,3 та -66,7 мл/24 тижні у хворих, які отримували тільки нінтеданіб у дослідженнях INPULSIS і INSTAGE, відповідно, та -102,8

мл/24 тижні у пацієнтів, які отримували плацебо у дослідженнях INPULSIS. Підтверджені або підозрювані ідіопатичні загострення були зареєстровані у 0,6 та 3,7 % пацієнтів, які отримували монотерапію нінтеданібом у дослідженнях INPULSIS та INSTAGE, відповідно, і у 2,1 % у пацієнтів, які отримували плацебо у дослідженнях INPULSIS. Летальні наслідки настали у 2,0, 11,0 та 1,9 % пацієнтів цих груп відповідно. Побічні явища у вигляді діареї були зареєстровані у 52,5 та 48,5% пацієнтів, які отримували монотерапію нінтеданібом у дослідженнях INPULSIS та INSTAGE, відповідно, та 16,1 % пацієнтів, що отримували плацебо в дослідженнях INPULSIS. Ґрунтуючись на даних досліджень INSTAGE та INPULSIS, нінтеданіб у хворих з більш вираженими порушеннями газообміну порівняно з менш тяжкими чинив подібний вплив на зниження FVC протягом 24 тижнів, а також подібний профіль безпеки і переносимості. Ці дані підтримують використання нінтеданіб у пацієнтів з ІЛФ на пізніх стадіях захворювання.

Безумовно, отримані результати ефективності нінтеданіб та пірфенідону у хворих з тяжким перебігом ІЛФ поки що є попередніми, тому необхідні додаткові дані, перш ніж можна буде дати будь-які рекомендації щодо лікування антифібротичними препаратами цього контингенту хворих. Наразі у багатьох країнах місцеві обмеження на призначення ліків забороняють використання цих засобів при тяжкій формі захворювання.

— **інгібітори протонної помпи та антагоністи H2-гістамінових рецепторів.** Умовна рекомендація, дуже низький рівень переконливості оцінки ефекту.

У ряді досліджень встановлено, що додавання до терапії ІЛФ інгібіторів протонної помпи (ІПП) підвищує FVC, знижує частоту загострень [84] та покращує виживання хворих на ІЛФ [85]. Хворі, які отримують пірфенідон, не повинні лікуватися омепразолом через небажану лікарську взаємодію, тоді як інші інгібітори протонного насоса можуть використовуватися одночасно з пірфенідоном [86]. Незважаючи на те, що в деяких публікаціях був показаний зв'язок між призначенням антацидних препаратів і виникненням пневмонії [86–89], проте, виконаний К. Філіоном та співавторами мета-аналіз обсерваційних досліджень показав, що ІПП не підвищують ризик госпіталізації з приводу позалікарняної пневмонії в загальній популяції [89].

Разом з тим, у настанові 2022 року внесено зміни щодо антацидної терапії: «Ми вважаємо, що не слід лікувати пацієнтів з ІЛФ антацидними препаратами з метою покращення респіраторних результатів (умовна рекомендація, докази дуже низької якості)». Відповідно до настанов щодо ГЕР антацидні препарати та інші втручання можуть бути доцільними для пацієнтів як з ІЛФ, так і з симптомами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) з метою покращення наслідків, пов'язаних із гастроєзофагеальним рефлюксом (ГЕР).

Лікування загострень ІЛФ

На сьогодні немає доведених ефективних методів терапії загострень ІЛФ. Тому повинен використовувати-

ся комплекс заходів, включаючи: підтримуючу терапію, в тому числі додатковий кисень для корекції гіпоксемії; полегшення симптомів; розгляд питання про застосування антибіотиків широкого спектру дії, щоб виключити можливість інфекції; розгляд питання про механічну вентиляцію легень. Рішення про проведення механічної вентиляції легень в таких умовах має бути ретельно зваженим, оскільки летальність при її використанні досягає 90 % [90]. В окремих ситуаціях (наприклад, після виявлення конкретної виліковної причини загострення, такої як інфекція або тромбоемболія легеневої артерії, або в якості підготовки до трансплантації легень) таке рішення можна вважати доцільним. Керівництво ATS/ERS/JRS/ALAT не рекомендує механічну вентиляцію легень, стверджуючи, що «більшість пацієнтів з дихальною недостатністю внаслідок ІЛФ не повинні отримувати її, але вона може бути доцільним втручанням у деякої частини пацієнтів» (слабка рекомендація, докази низької якості) [1].

Незважаючи на відсутність контрольованих доказів, кортикостероїди часто використовуються при загостренні ІЛФ. Хоча доступні лише окремі повідомлення про позитивний ефект, за відсутності інших методів лікування і з огляду на несприятливий прогноз загострення цього захворювання, кортикостероїди часто призначаються в такій ситуації. Керівництво ATS/ERS/JRS/ALAT містить слабку рекомендацію про те, що більшість пацієнтів із загостренням ІЛФ слід лікувати кортикостероїдами [1]. При загостренні ІЛФ можуть бути розглянуті інші методи лікування. Обсерваційні когортні дослідження низки методів лікування (циклофосфамід, циклоспорин, ритуксімаб в поєднанні з плазмаферезом і внутрішньовенним імуноглобуліном, такролімус, внутрішньовенний тромбомодулін, гемоперфузія з фіксованим поліміксином В на волокнах колонки) свідчать про позитивний ефект; однак рандомізовані контрольовані дослідження не проводилися, і рутинне використання цих методів поза умовами клінічних досліджень не підтверджується наявними даними [90].

За відсутності ефективного лікування загострення ІЛФ важливе значення надається профілактиці таких подій. Доступні деякі дані на користь використання нітреданібу для запобігання його розвитку [73]. Крім того, когортне дослідження з використанням груп плацебо в клінічних дослідженнях показало зниження кількості загострень у тих, хто отримував антацидну терапію [84]. Проте, перш ніж давати рекомендації щодо профілактики загострень ІЛФ, необхідно провести додаткові дослідження.

Прогноз при загостренні ІЛФ несприятливий. Наявні варіанти лікування обмежені і не підтверджені даними контрольованих досліджень. Необхідні подальші дослідження стратегій профілактики і лікування загострення ІЛФ.

Лікування супутніх захворювань

Оптимізація ведення супутніх захворювань у пацієнтів з ІЛФ може поліпшити якість життя, а у деяких з них і тривалість життя. Раннє виявлення та лікування інфекцій, регулярна вакцинація і планове медичне обстеження також є важливими профілактичними стра-

тегіями в цій групі пацієнтів. Поширена супутня патологія включає серцево-судинні захворювання, гастроєзофагальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), тромбоемболію гілок легеневої артерії, рак легень, легеневу гіпертензію (ЛГ), емфізему/запалювання дихальних шляхів та СОАГС [91–94]. Незважаючи на обмежену кількість конкретних доказів лікування цих станів у пацієнтів з ІЛФ, цільова терапія може бути розглянута в тих випадках, коли користь, ймовірно, перевищує потенційну шкоду [1, 2].

Легенева гіпертензія

За наявними даними, ЛГ зустрічається у 3–86 % пацієнтів з ІЛФ, що призводить до погіршення виживаності [95–97].

На сьогодні не існує спеціальних вазодилаторних препаратів для лікування ЛГ у пацієнтів з ІЛФ. Випробування силденафілу, бозентану, амбрізентану і мацитентану, як було раніше відмічено, виявилися невдалими і не змогли продемонструвати ефективність в популяції таких хворих [67–69, 98]. Тому більшості пацієнтів з ІЛФ не рекомендується призначення специфічних препаратів для лікування ЛГ. Проте, в окремих випадках така терапія може покращити легеневу гемодинаміку та переносимість фізичного навантаження [92]. Пацієнти з підозрою на помірну або тяжку ЛГ можуть бути направлені в спеціалізовані центри для проведення катетеризації правих відділів серця і випробування силденафілу з подальшим ретельним наглядом [99]. Додатковий кисень і діуретики також можуть полегшити тягар симптомів і поліпшити гемодинаміку у важких пацієнтів із супутньою недостатністю правого шлуночка.

Всі дослідження специфічної вазодилаторної терапії для лікування ЛГ при ІЛФ були негативними у відношенні їх основної кінцевої точки.

Порушення дихання уві сні.

За наявними даними, порушення дихання уві сні (синдром обструктивного апное-гіпноє сну — СОАГС) часто зустрічається в групах пацієнтів з ІЛФ, при цьому частота коливається від 59 % до 90 % [100–102]. СОАГС визначається як збільшення індексу апное-гіпноє > 15 епізодів у час [103]. Поєднана з СОАГС гіповентиляція посилює гіпоксемию та ЛГ [98].

Лабораторна полісомнографія може бути розглянута у пацієнтів з ІЛФ для виявлення СОАГС і/або значної нічної гіпоксемії; проте оптимальні терміни проведення цих досліджень невизначені.

При виявленні помірної або важкої форми СОАГС у пацієнтів з ІЛФ може бути доцільним проведення постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP-терапія). Крім того, пацієнтам з ІЛФ зі значною нічною гіпоксією рекомендується додаткова нічна киснева терапія (як описано більш детально в розділі «Немедикаментозна терапія»). Це також може бути розумною стратегією для пацієнтів, які погано переносять CPAP; проте опубліковані докази на підтвердження цього обмежені.

Комбінація легеневого фіброзу та емфіземи.

Комбінація легеневого фіброзу та емфіземи (CPFE) — це синдром, який характеризується поєднанням легеневого фіброзу і рентгенологічно підтвердженою емфіземою в осіб, котрі піддаються значному впливу тютюну [104]. Наразі неясно, чи являє це поєднання окремих фенотипів хвороби або це просто збіг двох процесів із спільною етіологією. У більшості пацієнтів з CPFE на КТВРЗ спостерігається ІЛФ з патерном ЗІП, хоча можуть спостерігатися й інші форми ІЗЛ, включаючи десквамативну інтерстиціальну пневмонію [105]. Пацієнти з CPFE зазвичай мають нормальні показники спірометрії та об'єму легень, незважаючи на поширене захворювання. Обструкція повітропровідних шляхів спостерігається у деяких, але не у всіх пацієнтів з CPFE [106]. Як правило, DLCO сильно знижена; часто розвивається гіпоксемія у стані спокою [107]. ЛГ наявна менш ніж у 50 % пацієнтів з CPFE при встановленні діагнозу, з супутнім підвищеним ризиком смертності у порівнянні з пацієнтами з CPFE без ЛГ і пацієнтами з ІЛФ без емфіземи [108, 109]. Ризик розвитку раку легень при CPFE також вищий, ніж при ІЛФ або хронічному обструктивному захворюванню легень (ХОЗЛ).

Можливості терапії CPFE сьогодні вельми обмежені, оскільки клінічних досліджень в цій групі пацієнтів вкрай мало.

У пацієнтів з комбінацією легеневого фіброзу та емфіземи має місце підвищений ризик розвитку ЛГ і злоякісних пухлин легень. Додатковий кисень та інгаляційна бронходилатативна терапія можуть допомогти полегшити задишку у деяких пацієнтів. У підгрупі хворих, у яких ступінь фіброзу більше, ніж ступінь емфіземи, і $\text{O}_2/\text{FJEL} > 80\%$, є підстави припускати користь від антифібротичної терапії.

Немедикаментозне лікування

Потреба в кисні в стані спокою, а також ступінь гіпоксемії, пов'язаної з фізичним навантаженням і сном, є прогностичними факторами несприятливих наслідків при ІЛФ [110–112]. Наразі невідомо, чи допомагає профілактика гіпоксемії за допомогою додаткового кисню у таких обставинах знизити підвищений ризик смертності.

Непрямі докази про користь кисневої терапії при ІЛФ засновані на даних, отриманих для хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [113, 114]. Тому при проведенні кисневої терапії ми рекомендуємо використовувати принципи, наведені в адаптованій клінічній настанові, присвяченій ХОЗЛ [115].

1. Показаннями для киснетерапії є: $\text{PaO}_2 \leq 55$ мм рт. ст. або $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ в спокої.

Показання для киснетерапії хворих з хронічним легеним серцем або з гіперкапнією — $\text{PaO}_2 \leq 59$ мм рт. ст. або $\text{SaO}_2 \leq 89\%$ в спокої.

Якщо рівень гіпоксемії не досягає вказаних значень, киснетерапію не слід призначати «на всякий випадок». Необхідно пам'ятати, що O_2 і CO_2 в крові є потужними регуляторами режиму легеневої вентиляції. Інгаляція кисню неминуче втручається в усталений стереотип автономної регуляції дихання і призводить до гіповентиляції із затримкою вуглекислоти в організмі.

2. З цієї ж причини киснетерапія повинна бути тривалою (не менше 15 годин на добу), застосування коротких сеансів неприпустимо.

3. Задача киснетерапії є корекція газового складу крові і досягнення значень $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст. і $\text{SaO}_2 > 90\%$. Оптимальним вважається підтримання PaO_2 в межах 60–65 мм рт. ст. і SaO_2 в межах 90–95 %.

4. Ефективність оксигенації повинна контролюватися за допомогою показників пульсоксиметрії або газового складу крові. Відповідно до цих даних повинна встановлюватися концентрація O_2 і інші параметри киснетерапії. У будь-якому випадку концентрація кисню у суміші не повинна перевищувати 40 %, що відповідає величині потоку кисню 5 л/хв при вдиханні через носові канюлі. У більшості пацієнтів для ефективної киснетерапії досить потоку 1–3 л/хв. 40 % концентрація O_2 є безпечною у хворих з нормальним вмістом CO_2 в крові. У хворих з гіперкапнією киснетерапію слід починати з мінімальної величини потоку — 1 л/хв під строгим моніторингом газового складу крові.

5. Інгаляційна киснетерапія вимагає обов'язкового зволоження сумішей, що вдихаються. Сучасні лікувальні установи мають централізоване розведення кисню, що може застосовуватися для тривалої киснетерапії при наявності пристосування для зволоження суміші і дози метра величини потоку.

Тривала киснетерапія в домашніх умовах вимагає застосування автономних і портативних джерел кисню і є досить дорогим методом. Разом з тим у значній частині випадків — це єдиний спосіб продовжити життя хворого.

Вентиляційна підтримка

Неінвазивна механічна вентиляція легень (НМВЛ) все частіше застосовується у пацієнтів із стабільним тяжким перебігом захворювання. Для широкого застосування цього метода лікування поки недостатньо доказів. Комбінація НМВЛ з довготривалою киснетерапією може покращити стан окремих пацієнтів, особливо з вираженою гіперкапнією в денний час. Це може подовжити виживаність, але не покращує якість життя. Крім того, у хворих із поєднаною патологією ІЛФ та СОАГС застосування вентиляції із постійним позитивним тиском покращує виживаність та зменшує ризик госпіталізацій.

Неінвазивна допоміжна вентиляція легень — найефективніший спосіб лікування СОАГС. За висновками експертів Американської Академії Медицини Сну позитивний тиск в дихальних шляхах — це терапія вибору при всіх формах синдрому обструктивного апное-гіпноное сну і повинна бути запропонована кожному хворому з вказаною патологією.

Типи приладів, що створюють позитивний тиск в дихальних шляхах:

А. CPAP — доставка повітряного потоку з фіксованим тиском в дихальні шляхи пацієнта протягом ночі (CPAP — continuous positive airway pressure — постійний позитивний тиск в дихальних шляхах). Прилади CPAP мають блок, що генерує повітряний потік, який спрямовують у дихальні шляхи пацієнта через маску. Створений позитивний тиск перешкоджає спаданню верхніх дихальних шляхів.

В. BiPAP (bilevel positive airway pressure — дворівневий позитивний тиск в дихальних шляхах) — доставка більш високого IPAP (inspiratory positive airway pressure) під час вдиху та більш низького EPAP (expiratory positive airway pressure) під час видиху в дихальні шляхи пацієнта. BiPAP-терапія використовується у пацієнтів з поєднанням СОАГС та тяжкого перебігу ІЛФ, гіповентиляційним синдромом, а також при поганій переносимості CPAP-терапії пацієнтом.

С. AutoCPAP — режим з автоматичними змінами тиску для підтримки прохідності дихальних шляхів в залежності від респіраторних потреб пацієнта.

Неінвазивна вентиляція легень (НИВЛ) є методом вентиляційної підтримки, який не вимагає використання ендотрахеальної трубки. Зазвичай проводиться через маску, яка покриває ніс, але іноді використовується повнолицьова маска, що покриває ніс і рот. Апарати є компактними і портативними, деякі з них можуть працювати як від електричної мережі, так і від автомобільної батареї. Застосовується при гострій легеневої недостатності під час загострення ІЛФ.

Існує безліч практичних питань, які необхідно врахувати при призначенні кисню, особливо в амбулаторних умовах. Важливими чинниками є вартість портативних концентраторів, фізичні труднощі, пов'язані з перенесенням або транспортуванням пристрою доставки, а також обмежена тривалість доставки кисню в балоні і необхідність частого повторного використання. Наразі невідомо, чи однаково задовольняють потреби пацієнтів безперервна та імпульсна подача кисню, особливо при прогресуючому захворюванні. Місцеві органи, які фінансують забезпечення киснем, по-різному надають обладнання для тих, хто відповідає критеріям, і це також буде впливати на вибір способу доставки. Відповідно до міжнародних рекомендацій, лікарі повинні пропонувати тривалу кисневу терапію пацієнтам з ІЛФ з гіпоксемією у стані спокою і розглядати можливість додаткового кисню для пацієнтів зі значною десатурацією кисню при фізичному навантаженні та уві сні.

Легенева реабілітація

Керівництво ATS/ERS/JRS/ALAT дає слабку рекомендацію на користь легеневої реабілітації при ІЛФ, проте визнано, що вона повинна застосовуватися у всіх пацієнтів з цим захворюванням, причому об'єм її визначається тяжкістю перебігу захворювання [1, 116]. Направлення на легеневу реабілітацію повинно здійснюватися як можна раніше, оскільки пацієнти з більш легкою формою ІЛФ мають більш стійкий ефект [117].

Програми легеневої реабілітації повинні включати тренування на витривалість всього тіла (ходьба або їзда на велосипеді) та по можливості тренування з опором (силові), а також навчання, консультування з питань харчування і психосоціальної підтримки. Вправи у пацієнтів з ІЛФ, як правило, не відрізняються від стандартних протоколів, які вже багато років використовуються для пацієнтів з ХОЗЛ. Даний контингент хворих стикається з такими самими перешкодами при проведенні легеневої реабілітації, що й інші пацієнти з хронічними захворюваннями легень, включаючи страх

перед фізичними вправами і пов'язану з ними задишку, тягар регулярних поїздок для відвідування програми і відсутність відчутної користі. Ці перешкоди повинні бути чітко розглянуті під час направлення на відновлювальне лікування, бажано лікуючим лікарем, оскільки заохочення з його боку є ключовим фактором, що сприяє проходженню легеневої реабілітації [118]. Оскільки пацієнти з ІЛФ часто використовують додатковий кисень доцільно, щоб легенева реабілітація проводилася в програмах, які мають можливість подачі кисню під час тренувань.

Легенева реабілітація у пацієнтів з ІЛФ дає значні переваги в плані здатності до фізичного навантаження, симптомів та якості життя, обумовленої станом здоров'я, особливо у хворих з більш легкою формою захворювання. Пацієнтів з ІЛФ можна успішно лікувати в рамках існуючих програм легеневої реабілітації і треба це здійснювати на ранніх етапах розвитку хвороби.

Хірургічне лікування

Трансплантація легень залишається єдиним ефективним методом лікування для окремих пацієнтів з ІЛФ. Час звернення до лікаря для розгляду питання про трансплантацію легень має велике значення, і це слід зробити на ранніх стадіях захворювання. Трансплантацію легень слід розглядати для пацієнтів з ІЛФ, які відповідають наступним загальним критеріям [119]:

- високий (> 50 %) ризик смерті від захворювання легень протягом 2 років, якщо трансплантація легень не проведена;

- висока (> 80 %) ймовірність 5-річного виживання після трансплантації із загальної медичної точки зору за умов адекватної функції трансплантату.

Показаннями для цього хірургічного втручання є будь-яка форм легеневого фіброзу з однією з наступних ознак за останні 6 місяців, незважаючи на відповідне лікування [119]:

- абсолютне зниження FVC > 10 %;
- абсолютне зниження DLCO > 10 %;
- абсолютне зниження FVC > 5 % з рентгенологічним прогресуванням;

- $SpO_2 < 88\%$ або зниження > 50 м у тесті 6-хвилинної ходьби;

- легенева гіпертензія при катетеризації правих відділів серця або двовимірної ехокардіографії;

- госпіталізація у зв'язку з погіршенням функції дихання, пневмотораксом або загостренням ІЛФ.

Протипоказання для трансплантації легень наведені в таблиці 7 [119].

Результати після трансплантації легень далекі від ідеальних: медіана виживаності після трансплантації легень при ІЛФ становить 4,5 роки. Це набагато нижче, ніж при трансплантації легень при муковісцидозі і ХОЗЛ (7,8 і 5,4 роки, відповідно) [120].

Трансплантація легень є доцільним варіантом для обраних пацієнтів з ІЛФ і дає переваги в плані виживаності. Відповідно до міжнародного консенсусного документа з трансплантації легень, раннє звернення до центру трансплантації має важливе значення, оскільки важко точно передбачити перебіг цієї хвороби.

Таблиця 7.

Протипоказання до трансплантації легень

Абсолютні протипоказання	Відносні протипоказання
<p>Злоякісна пухлина протягом останніх 2-5 років.</p> <p>Інша невиліковна дисфункція життєво важливих органів.</p> <p>Атеросклеротичне захворювання з дисфункцією органу-мішені, що не піддається корекції.</p> <p>Гостра медична нестабільність або геморагічний діатез.</p> <p>Хронічна інфекція високо вірулентними та/або стійкими мікробами, включаючи активну інфекцію <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p> <p>ІМТ > 35.0 кг/м².</p> <p>Недотримання медикаментозної терапії.</p> <p>Психіатричні або психологічні стани, що роблять неможливим співпрацю з командою лікарів.</p> <p>Відсутність системи соціального забезпечення.</p> <p>Важке обмеження функціонального статусу з низьким потенціалом реабілітації.</p> <p>Алкогольна/наркотична залежність.</p>	<p>Вік > 65 років з низьким фізіологічним резервом.</p> <p>Механічна вентиляція та/або екстракорпоральне життєзабезпечення.</p> <p>Прогресуючий або тяжкий розлад харчування.</p> <p>Тяжкий симптоматичний остеопороз.</p> <p>Колонізація або інфікування дуже стійкими або вірулентними мікробами.</p> <p>ІМТ > 30 кг/м².</p> <p>Перенесена велика операція на грудній порожнині з резекцією легень.</p> <p>Гепатит В та/або С.</p> <p>Інфекція ВІЛ.</p> <p>Субоптимальна терапія захворювань з можливістю ураження органів-мішеней.</p>

Таким чином, лікування ІЛФ сьогодні має перспективи, оскільки з'явилися нові методи лікування з використанням нінтеданібу та пірфенідону, які, як було показано, зменшують темпи прогресування захворювання. Однак ентузіазм стосовно призначення цих препаратів доводиться стримувати у зв'язку з відсутністю доказової бази в багатьох підгрупах, а також місцевих правил державного фінансування даних методів лікування. Терапія пацієнтів з ІЛФ не обмежується антифібротичною терапією, важливо усунути супутні захворювання і впоратися з симптомами, використовуючи фармакологічні та немедикаментозні методи лікування. Незважаючи на певні успіхи в лікуванні, ІЛФ залишається прогресуючим і смертельно небезпечним захворюванням, тому легенева реабілітація та розгляд можливості трансплантації легень мають важливе значення для комплексного догляду за пацієнтами з ІЛФ.

ЧАСТИНА II: ПРОГРЕСУЮЧИЙ ЛЕГЕНЕВИЙ ФІБРОЗ (ПЛФ)

Визначення ПЛФ [4]

У пацієнта з ІЗЛ (крім ІЛФ) відомої або невідомої етіології, у якого спостерігаються рентгенологічні ознаки легеневого фіброзу, ПЛФ визначають щонайменше за двома з таких трьох критеріїв, які виникли протягом останнього року і не мають альтернативного пояснення (таблиця 8):

1. Погіршення респіраторних симптомів.
2. Фізіологічні ознаки прогресування захворювання.
3. Радіологічні ознаки прогресування захворювання.

Більш детально визначення ПЛФ представлено у таблиці 8.

У настанові 2022 року підкреслюється, що ПЛФ не є діагнозом, ПЛФ лише доповнює формулу діагнозу фіброзуючого ІЗЛ.

У таблиці 9 представлені основні форми фіброзуючих ІЗЛ, які можуть призводити до розвитку ПЛФ.

Крім терміну «прогресуючий легеневиий фіброз», комітет з розробки настанови розглянув і інші. Комітет не підтримав термін «прогресуюче фіброзуюче ІЗЛ»,

Визначення ПЛФ

Таблиця 8.

У пацієнта з ІЗЛ (крім ІЛФ) відомої або невідомої етіології, у якого є радіологічні ознаки легеневого фіброзу, ПЛФ визначають щонайменше за двома з таких трьох критеріїв, які виникли протягом останнього року і не мають альтернативного пояснення

1. Погіршення респіраторних симптомів
2. Фізіологічні докази прогресування захворювання (будь-який з наступних):
 - a. абсолютне зниження FVC $\geq 5\%$ належного протягом 1 року спостереження
 - b. абсолютне зниження DLCO (з поправкою на гемоглобін) $\geq 10\%$ належного протягом 1 року спостереження
3. Радіологічні докази прогресування захворювання (один або більше з наступних):
 - a. Збільшення протяжності або тяжкості тракційних бронхоектазів та бронхіолоектазів
 - b. Нові ділянки зниження прозорості за типом матового скла з тракційними бронхоектазами
 - c. Нові ділянки м'якої ретикуляції
 - d. Збільшення протяжності чи ступеня вираженості грубої ретикулярної деформації
 - e. Нові ділянки або збільшення ступеня стільникових змін
 - f. Збільшення втрати обсягу частки

Примітка: FVC - форсована життєва ємність легень, DLCO - дифузійна здатність легень за монооксидом вуглецю.

оскільки прогресування хвороби є результатом ПЛФ за межами інтерстиційного простору в легеневій паренхімі. Експерти також розглянули і не підтримали термін «фенотип» (наприклад, прогресуючий фіброзуючий фенотип), оскільки фенотип передбачає наявність ідентифікованого генотипу — генотип, асоційований з ПЛФ, в даний час невідомий.

Фізіологічні критерії діагностики ПЛФ

Абсолютне зниження FVC

FVC — фізіологічний параметр, який найчастіше використовується для спостереження за пацієнтами з ІЛФ, оскільки цей параметр асоційований з прогнозом [129]. Комітет експертів вибрав абсолютне зниження FVC на 5% і більше протягом 1 року як один із критеріїв діагностики ПЛФ, який був екстрапольований з літератури про ІЛФ.

Фіброзуючі захворювання легень, які можуть маніфестувати як ПЛФ

Потенційно фіброзуючі інтерстиційні захворювання легень (ІЗЛ)	Гістологічні патерни
Ідіопатична фіброзуюча неспецифічна інтерстиційна пневмонія (F-INSIP)	• F-INSIP [121]
Плевро-паренхімальний фіброеластоз (PPFE)	• Інтраальвеолярний фіброз та еластоз (IAFE) [121] • Може співіснувати з іншими патернами, такими як звичайна інтерстиційна пневмонія (UIP) у хворих з іншими формами супутніх ІЗЛ (наприклад, ІЛФ) [122]
Фіброзуюча організуюча пневмонія (FOP)	• Рубцова організуюча пневмонія [123] • Організуюча пневмонія з супутнім інтерстиційним фіброзом (іноді вторинна по відношенню до дифузного альвеолярного пошкодження/гострої інтерстиційної пневмонії) [121–124]
Фіброзуюче ІЗЛ, асоційоване із захворюванням сполучної тканини (CTD-related ILD)	• F-INSIP, FOP, UIP (використовуються гістопатологічні критерії для ідіопатичних хвороб) [121]
Фіброзуючий гіперсенситивний пневмоніт (HP)	• HP або ймовірний HP [125] • Фібротичний елемент може бути таким, як при UIP, F-INSIP або бронхоцентричний фіброз
Фіброзуюче професійне ІЗЛ	• Залежить від характеру професійного захворювання легень (асбестоз, фіброзуючий HP, силікоз, пневмоконіоз та ін.) [126]
Фіброзуючий Лангерганс-клітинний гістіоцитоз (F-LCH)	• F-LCH [127]
Фіброзуючий саркоїдоз	• Ненекротичні гранульоми з перилімфатичним розподілом та супутнім фіброзом [128]
Некласифіковане фіброзуюче ІЗЛ	• Випадки, позначені терміном «некласифікований», можуть бути визнані тільки після мультидисциплінарної дискусії. Більшість випадків представлені комбінованими або паралельними патернами інтерстиційних пневмоній, що класифікуються, і повинні розглядатися як такі.
Інші ІЗЛ	• Фіброз в асоціації з уродженими дефектами метаболізму, порушення сурфактантного білка, легенева залучення системних порушень та ін.

Хоча в деяких клінічних дослідженнях використовувалася відносна зміна FVC для оцінки прогресування легеневого фіброзу, комітет надав перевагу використанню абсолютної зміни, тому що вона прогнозує найгірші результати і розглядається як важливий предиктор при ІЛФ [130].

Важливо розуміти, що абсолютні та відносні зміни FVC виявляють різні популяції. Наприклад, пацієнт має початковий показник FVC = 60 % належного. Через 1 рік спостереження зниження FVC досягло 55 %. Абсолютне зниження FVC (60–55 % = 5 %) у комплексі з іншими критеріями дає підстави для діагнозу ПЛФ. Якщо використовувати відносне зниження FVC, то 5 % зниження показника можна отримати вже за зниження FVC до 57 % ((60–57 %) : 60 = 5 %), тобто абсолютне зниження є більш жорстким критерієм діагнозу ПЛФ.

Абсолютне зниження DLCO

На думку експертів, DLCO не була успішною кінцевою точкою в клінічних випробуваннях INBUILD «Ефективність та безпека нінтеданібу у пацієнтів з прогресуючим фіброзуючим інтерстиційним захворюванням легень» [131], RELIEF «Вивчення ефективності та безпеки перорального пірфенідону при прогресуючому та у дослідженні з вивчення пацієнтів з некласифікованим ІЗЛ» [132, 133]. Це зумовлено варіабельністю вимірів при використанні різних методик, а також відсутністю специфічності щодо прогресування легеневого фіброзу. Незважаючи на ці обмеження, зміна DLCO (з поправкою на гемоглобін) є послідовним і сильним предиктором смертності у пацієнтів із різними фіброзуючими захворюваннями легень [134, 135].

рюваннями легень [134, 135].

Включення комітетом динаміки DLCO як одного з критеріїв ПЛФ потребує виключення альтернативних причин погіршення DLCO, що передбачає проведення аналізу в комплексі з оцінкою даних КТВРЗ.

Комітет визначив клінічно значуще зниження DLCO як абсолютне зниження на 10 % і більше, що виправдовує більш високий поріг у зв'язку з технічними обмеженнями, що впливає на відтворюваність цього виміру. Як у випадку з FVC, комітет вважає за краще використовувати абсолютну зміну величини показника.

Рентгенологічні критерії ПЛФ**Візуальне визначення прогресування легеневого фіброзу**

Прогресування фіброзу зазвичай оцінюють візуально, спираючись на відсоток об'єму легень, що містить фіброзні ознаки у верхній, середній та нижній зонах. Порівнюють розташовані поруч поперечні, фронтальні та сагітальні суміжні зрізи початкового та подальшого КТ-досліджень. Збільшення ступеня фіброзних ознак свідчить про прогресування. До них можуть належати збільшення тракційних бронхоектазів і бронхіолоектазів, нова непрозорість за типом матового скла з тракційними бронхоектазами, нова ретикуляція, підвищена жорсткість ретикулярних змін, нова стільниковість або збільшення колишньої та збільшення втрати об'єму часток.

При ІЛФ прогресування зазвичай проявляється збільшенням ступеня UIP-патерну як у поперечних, так і в корональних зрізах [136–138]. Розмір та кількість стільникових кіст часто збільшуються у міру прогресування

хвороби. Розвиток тракційних бронхоектазів та бронхіолоектазів є сильним незалежним предиктором смертності при ІЛФ [139]. Однак при ІЗЛ, відмінних від ІЛФ, характер прогресування варіабельний і може включати еволюцію змін за типом матового скла до ретикулярних змін [137, 140], еволюцію ретикулярності до утворення стільників [29] та/або збільшення тракційних бронхоектазів/бронхіолоектазів. Пацієнти з неспецифічною інтерстиційною пневмонією можуть прогресувати до ЗІП-подібного патерну зі стільниковою структурою на КТ [140, 141] (рисунок 16).

Наступна КТВРЗ показана, коли є клінічна підозра прогресування фіброзу. Оптимальний інтервал спостереження з використанням КТВРЗ для визначення прогресування захворювання невідомий. Обмежені дані свідчать про те, що у хворих на системну склеродермію та стабільну функцію легень повторна КТВР протягом 12–24 місяців може бути корисною для швидкого виявлення прогресування, і, можливо, здатна вплинути на прогноз [142]. Щорічну КТВРЗ можна вважати скринінгом на наявність ускладнень, особливо раку легень.

Важко передбачити пропорцію пацієнтів із ІЗЛ без ІЛФ, у яких розвиватиметься прогресуючий фіброз, проте деякі результати КТВРЗ розглядаються як предиктори прогресування захворювання. Наприклад, на додаток до наявності стільниковості та тракційних бронхоектазів, які асоціюються з поганим прогнозом, відомо, що велика довжина фіброзних змін також є прогностичним

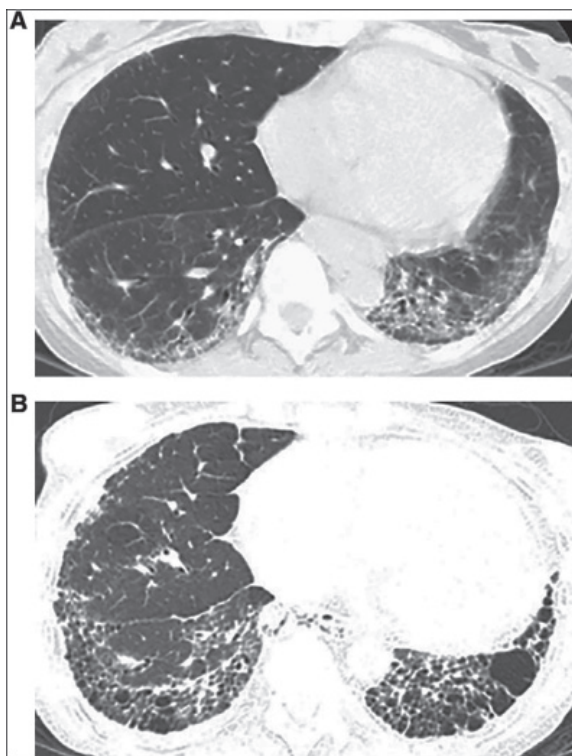


Рис. 16. Прогресуючий легеневий фіброз внаслідок неспецифічної інтерстиційної пневмонії (НСІП).

(А) Комп'ютерна томографія у 45-річної жінки зі склеродермією показує переважання змін у нижніх відділах легень, типові для НСІП — ретикулярна аномалія, зміни за типом матового скла із субплевральним збереженням паренхіми. В) Через дев'ять років фіброз прогресував зі збільшенням ступеня ретикулярної аномалії, посиленням тракційних бронхоектазів та еволюцією ретикулярної аномалії в стільникову структуру. Наявні невеликі двосторонні плевральні випоти.

фактором смертності при ІЛФ, ІЗЛ при ревматоїдному артриті, системному склерозі, фібротичному гіперсенситивному пневмоніті та некласифікованому ІЗЛ [143].

КТ-ознаки раннього фіброзу легень включають м'яку ретикуляцію, внутрішньодолькові лінії, спотворення архітекτονіки (неправильні звивисті легеневи судин та дрібних дихальних шляхів, спотворена долькова анатомія) — ізольовані або накладені на ділянки матового скла. Цей патерн, який передбачає інтерстиційні зміни в ранній стадії, може бути виявлений випадково при грудному або черевному КТ-скануванні, виконаному для інших цілей, включаючи скринінг на рак легені (часто асоціюється з гістологічними ознаками фіброзу [144]). Ці випадково ідентифіковані інтерстиційні аномалії легень є незалежним фактором ризику смертності [145]. Принаймні не менше 40 % суб'єктів з такими змінами показують їх прогресування при подальшому КТ-дослідженні через 4–6 років [144].

Перспективним методом оцінки прогресування легеневого фіброзу є кількісна КТ, яка об'єктивніша порівняно з візуальною оцінкою [146, 147]. Потрібна подальша перевірка методу з розробкою стандартизованих протоколів до того, як кількісна КТ буде широко впроваджена у практику.

Доказові рекомендації щодо лікування ПЛФ, крім ІЛФ [4].

Пірфенідон. Комітет з розробки настанови рекомендує подальше дослідження ефективності, результативності та безпеки пірфенідону як при 1) ІЗЛ, крім ІЛФ, що маніфестують ПЛФ в цілому, так і при 2) специфічних типах ІЗЛ, крім ІЛФ, що викликають ПЛФ.

В обґрунтуванні такого рішення Комітет зазначає таке.

Цілком ймовірно, що антифібротичні препарати, які уповільнюють прогресування хвороби ІЛФ, також можуть уповільнити і прогресування ПЛФ. Один з таких препаратів — пірфенідон — пероральний засіб з протизапальними, антиоксидантними та антипрофілеративними властивостями, який рекомендується для лікування ІЛФ у попередніх настановах [3].

В результаті систематичного огляду [148] виявлено два рандомізовані дослідження, до яких були включені пацієнти з ПЛФ без ІЛФ з оцінкою ефектів пірфенідону [132, 133]. В одне випробування рандомізували 253 пацієнти з фіброзуючим некласифікованим ІЗЛ для прийому пірфенідону та плацебо з подальшим спостереженням за пацієнтами протягом 24 тижнів [133]. В інше дослідження RELIEF рандомізували 127 пацієнтів з ПЛФ, які отримували пірфенідон та плацебо з періодом подальшого спостереження 48 тижнів [132]. До дослідження RELIEF було включено пацієнтів з хронічним гіперсенситивним пневмонітом; ІЗЛ, асоційованим із захворюваннями сполучної тканини; неспецифічною інтерстиційною пневмонією та фіброзом, спричиненим азбестозом. Це випробування було припинено достроково через повільний набір пацієнтів.

Якість доказів усіх результатів була оцінена комітетом експертів як дуже низька, тому експерти відзначили

низьку впевненість в оцінці ефективності пірфенідону і необхідність інтерпретувати результати з обережністю.

Члени Комітету визнали, що пірфенідон є перспективним препаратом у лікуванні ПЛФ без ІЛФ, але висловив два основні побоювання. По-перше, вони були стурбовані тим, що позитивне рішення могло б бути засноване на оцінці ефектів пірфенідону, проведеної тільки у 127 пацієнтів з ПЛФ внаслідок ІЗЛ (крім фіброзуючої неklasифікованої ІЗЛ). По-друге, вони були стурбовані тим, що рекомендація до застосування пірфенідону у пацієнтів з неklasифікованою ІЗЛ може демотивувати клініцистів у визначенні основного типу ІЗЛ до початку терапії.

Нінтеданіб.

Щодо нінтеданіба комітет із розробки настанови 2022 року зробив такі рекомендації:

• **Ми пропонуємо нінтеданіб для лікування ПЛФ у пацієнтів з безуспішним веденням фіброзуючих ІЗЛ, відмінних від ІЛФ (умовна рекомендація, низька якість доказів).**

• **Ми рекомендуємо досліджувати ефективність, результативність та безпеку нінтеданібу при певних типах ІЗЛ без ІЛФ, що виявляються ПЛФ.**

Систематичний огляд [149] виявив одне рандомізоване дослідження [77] та post hoc аналіз дослідження [150]. У рандомізоване дослідження (INBUILD) було включено 663 пацієнти з ПЛФ для прийому нінтеданібу та плацебо протягом 52 тижнів.

Серед усіх пацієнтів з ПЛФ FVC знижувалася як у групі з нінтеданібом, так і у групі з плацебо, але середньорічне зниження було значно менше (107 мл) в основній групі (нінтеданіб).

Препарат знижував ризик прогресування ІЗЛ у 2,4 рази. Різниця в щорічному зниженні FVC у групах з нінтеданібом і плацебо становила 128 мл/рік серед пацієнтів, які мали радіологічний патерн UIP, тоді як у пацієнтів з КТ-картиною без UIP-патерну вона дорівнювала 75,3 мл/рік [77]. Нінтеданіб зменшив ризик прогресування ІЗЛ у 2,3 рази у пацієнтів з КТ-патерном UIP і не вплинув на цей показник у осіб без UIP.

Пацієнти з ПЛФ, які отримували нінтеданіб, мали менше річне зниження FVC, якщо в основі ІЗЛ лежить ІЗЛ, пов'язане із захворюваннями сполучної тканини (на 106,2 мл/рік менше), фіброзуюча неспецифічна інтерстиційна пневмонія (на 141,7 мл/рік), або фіброзуюча професійна хвороба легень (на 252,8 мл/рік). Однак не було суттєвої різниці у прогресуванні ІЗЛ для будь-якого типу захворювань. Дослідження INBUILD не показало суттєвої смертності серед усіх пацієнтів із ПЛФ.

Серед усіх побічних ефектів у пацієнтів з ПЛФ нінтеданіб підвищував частоту абдомінальних болів (4,2 рази), нудоти (3,1 рази), блювання (3,6 рази), діареї (2,8 рази) зниження маси тіла (3,7 рази) підвищення рівня аспартамінотрансферази (3,2 рази), аланінамінотрансферази (3,6 рази) та припинення лікування (в 1,9 рази).

Якість доказів для усіх результатів було оцінено як низьку. Це означає, що комітет мав мало впевненості в очікуваних ефектах, тому описані ефекти слід інтерпретувати з обережністю. Загальний рейтинг низької якості ґрунтується на найнижчому рейтингу якості доказів серед критичних результатів та помірній якості доказів для прогресування хвороби.

Рішення експертів зробити умовну рекомендацію для нінтеданібу у пацієнтів з ПЛФ було засноване на двох основних факторах: 1) мало місце статистично значуще зменшення прогресування захворювання, що вимірюється як щорічне зниження FVC, і 2) побічні ефекти зворотні при припиненні прийому медикаменту.

Комітет визнав, що ефект терапії може відрізнитися залежно від типів ІЗЛ, що лежать в основі ПЛФ, і ведення хворих може бути засноване з урахуванням цього. Однак на даний момент недостатньо даних для підтримки цілеспрямованого підходу. Отже, комітет зробив дослідницьку рекомендацію — вивчити ефективність, результативність та безпеку нінтеданібу у пацієнтів із ПЛФ, обумовленим певними типами ІЗЛ.

На закінчення слід підкреслити, що рекомендації не можуть враховувати всі унікальні клінічні обставини, і їх слід переглядати в міру того, як нові докази будуть опубліковані.

ЛІТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. Am. J. of Respir. Crit. Care Med. 2022;205(9): e18–e47.
5. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Adults: Diagnosis and Management. NICE Guideline. 2013. Available at: www.nice.org.uk/guidance/cg163
6. 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.
7. Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:605–614.
8. 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.
9. Fernandez-Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2010;137: 129–137.

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. Am. J. of Respir. Crit. Care Med. 2022;205(9): e18–e47.
5. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Adults: Diagnosis and Management. NICE Guideline. 2013. Available at: www.nice.org.uk/guidance/cg163
6. 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.
7. Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:605–614.
8. 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.
9. Fernandez-Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2010;137: 129–137.

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:293–298.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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. *Hepatol. Res.* 2003;27:89–94.
20. 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.
21. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2006;27:136–142.
22. 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.
23. Patti MG, Tedesco P, Golden J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J. Gastrointest. Surg.* 2005;9:1053–1056.
24. 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.
25. Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, et al. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the UK. *Thorax.* 2000;55:143–146.
26. 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.
27. Allam JS, Limper AH. Idiopathic pulmonary fibrosis: is it a familial disease? *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:312–317.
28. Lee H, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest.* 2005;127:2034–2041.
29. du Bois RM. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010;9(2):129–140.
30. 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.
31. 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;9–34.
32. Фещенко ЮІ, Гаврисюк ВК, Моногарова НЕ, і др. Національна угода: Ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії: клініка, діагностика, лікування. *Укр. пульмонол. журнал.* 2008;(3, Додаток):38–46.
33. Sgalla G, Walsh SLF, Sverzellati N, et al. “Velcro-type” crackles predict specific radiologic features of fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med.* 2018; 18 (1): 103. doi: 10.1186/s12890-018-0670-0.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246:697–722.
38. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology.* 2013;266:936–944.
39. 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.
40. 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.
41. Edey AJ, Devaraj AA, Barker RP, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur. Radiol.* 2011;21:1586–1593.
42. 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.
43. 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.
44. Fukihara J, Kondoh Y, Brown KK, et al. Probable usual interstitial pneumonia pattern on chest CT: is it sufficient for a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J* 2020;55:1802465.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:293–298.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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. *Hepatol. Res.* 2003;27:89–94.
20. 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.
21. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2006;27:136–142.
22. 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.
23. Patti MG, Tedesco P, Golden J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J. Gastrointest. Surg.* 2005;9:1053–1056.
24. 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.
25. Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, et al. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the UK. *Thorax.* 2000;55:143–146.
26. 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.
27. Allam JS, Limper AH. Idiopathic pulmonary fibrosis: is it a familial disease? *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:312–317.
28. Lee H, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest.* 2005;127:2034–2041.
29. du Bois RM. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010;9(2):129–140.
30. 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.
31. 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;9–34.
32. Feshchenko Yul, Gavrysyuk VK, Monogorova NYe, et al. *Natsionalna ugod: Idiopatichni interstitsialni pnevmoniiyi: klinika, diagnostyka, likuvannya* (National agreement: Idiopathic interstitial pneumonia: clinic, diagnosis, treatment). *Ukr. pulmonol. zhurnal.* 2008;(3 Suppl):38–46.
33. Sgalla G, Walsh SLF, Sverzellati N, et al. “Velcro-type” crackles predict specific radiologic features of fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med.* 2018; 18 (1): 103. doi: 10.1186/s12890-018-0670-0.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246:697–722.
38. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology.* 2013;266:936–944.
39. 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.
40. 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.
41. Edey AJ, Devaraj AA, Barker RP, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur. Radiol.* 2011;21:1586–1593.
42. 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.
43. 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.
44. Fukihara J, Kondoh Y, Brown KK, et al. Probable usual interstitial pneumonia pattern on chest CT: is it sufficient for a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J* 2020;55:1802465.

45. Kwon BS, Choe J, Do KH, et al. Computed tomography patterns predict clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2020;21:295.
46. Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:78–85.
47. Chung JH, Chawla A, Peljto AL, et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest* 2015; 147:450–459.
48. Chung JH, Oldham JM, Montner SM, et al. CT-pathologic correlation of major types of pulmonary fibrosis: insights for revisions to current guidelines. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 210:1034–1041.
49. Jo HE, Randhawa S, Corte TJ, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and the elderly: diagnosis and management considerations. *Drugs Aging*. 2016;33:321–34.
50. De Vries J, Kessels BL, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 2001;17:954–961.
51. Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, et al. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest* 2011;139:609–616.
52. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:726–735.
53. Behr J, Kolb M, Cox G. Treating IPF—all or nothing? A PRO-CON debate. *Respirology.* 2009;14(8):1072–1081.
54. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2229–2242.
55. Mapel DW, Samet JM, Coultas DB. Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Past, present, and future. *Chest* 1996;110(4):1058–1067.
56. Hanson D, Winterbauer RH, Kirtland SH, et al. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1995;108(2):305–310.
57. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161: 172–178.
58. Raghu G, Depaso WJ, Cain K, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(2):291–296.
59. Flaherty K.R., Toews G.B., Lynch J.P. et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001;110:278–282.
60. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:2093–2101.
61. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:1968–1977.
62. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:88–95.
63. Jackson RM, Glassberg MK, Ramos CF, et al. Sildenafil therapy and exercise tolerance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2010;188:115–123.
64. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2010;363:620–628.
65. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. ARTEMIS-IPF Investigators. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;158:641–649.
66. King TE Jr, Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:92–99.
67. King TE Jr, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:75–81.
68. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al. MUSIC Study Group. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J.* 2013;42:1622–1632.
69. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. BPHIT Study Group. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:208–217.
70. Wollin L, Maillat 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.
71. Wollin L, Wex E, Pautsch A, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1434–1445.
72. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1079–1087.
73. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370:2071–2082.
74. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. *Respir Med.* 2016;113:74–79.
75. Collard HR, Richeldi L, Kim DS, et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1601339.
76. Distler O, Highland KB, 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.
77. 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.
78. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760–1769.
79. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083–2092.
45. Kwon BS, Choe J, Do KH, et al. Computed tomography patterns predict clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2020;21:295.
46. Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:78–85.
47. Chung JH, Chawla A, Peljto AL, et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest* 2015; 147:450–459.
48. Chung JH, Oldham JM, Montner SM, et al. CT-pathologic correlation of major types of pulmonary fibrosis: insights for revisions to current guidelines. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 210:1034–1041.
49. Jo HE, Randhawa S, Corte TJ, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and the elderly: diagnosis and management considerations. *Drugs Aging*. 2016;33:321–34.
50. De Vries J, Kessels BL, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 2001;17:954–961.
51. Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, et al. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest* 2011;139:609–616.
52. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:726–735.
53. Behr J, Kolb M, Cox G. Treating IPF—all or nothing? A PRO-CON debate. *Respirology.* 2009;14(8):1072–1081.
54. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2229–2242.
55. Mapel DW, Samet JM, Coultas DB. Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Past, present, and future. *Chest* 1996;110(4):1058–1067.
56. Hanson D, Winterbauer RH, Kirtland SH, et al. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1995;108(2):305–310.
57. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161: 172–178.
58. Raghu G, Depaso WJ, Cain K, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(2):291–296.
59. Flaherty K.R., Toews G.B., Lynch J.P. et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001;110:278–282.
60. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:2093–2101.
61. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:1968–1977.
62. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:88–95.
63. Jackson RM, Glassberg MK, Ramos CF, et al. Sildenafil therapy and exercise tolerance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2010;188:115–123.
64. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2010;363:620–628.
65. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. ARTEMIS-IPF Investigators. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;158:641–649.
66. King TE Jr, Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:92–99.
67. King TE Jr, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:75–81.
68. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al. MUSIC Study Group. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J.* 2013;42:1622–1632.
69. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. BPHIT Study Group. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:208–217.
70. Wollin L, Maillat 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.
71. Wollin L, Wex E, Pautsch A, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1434–1445.
72. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1079–1087.
73. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370:2071–2082.
74. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. *Respir Med.* 2016;113:74–79.
75. Collard HR, Richeldi L, Kim DS, et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1601339.
76. Distler O, Highland KB, 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.
77. 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.
78. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760–1769.
79. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083–2092.

80. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35(4):821–829.
81. Nathan SD, Alberca C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):33–41.
82. 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)
83. Richeldi L, Kolb M, Jouneau S, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):3.
84. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2013;1(5):369–376.
85. Tran T, Suissa S. The effect of anti-acid therapy on survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a methodological review of observational studies. *Eur Respir J*. 2018;51:1800376.
86. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183:310–319.
87. Gaude GS. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Med*. 2009;4:115–123.
88. Hermos JA, Young MM, Fonda JR, et al. Risk of community-acquired pneumonia in veteran patients to whom proton pump inhibitors were dispensed. *Clin Infect Dis*. 2012;54:33–42.
89. Filion KB, Chateau D, Targownik LE, et al; CNODES Investigators. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut*. 2014;63:552–558.
90. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:265–275.
91. Raghu G, Amatto VC, Behr J, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J*. 2015;46:1113–1130.
92. Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF Registry. *Eur Respir J*. 2015;46:186–196.
93. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009;136:772–778.
94. Collard HR, Ward AJ, Lanes S, et al. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Econ*. 2012;15:829–835.
95. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006;129:746–752.
96. Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;132:998–1006.
97. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J*. 2007;30:715–721.
98. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363:620–628.
99. King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2017;5:72–84.
100. Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breath*. 2010;14:387–390.
101. Aydogdu M, Ciftci B, Firat Guven S, et al. Assessment of sleep with polysomnography in patients with interstitial lung disease. *Tuberk Toraks*. 2006;54:213–221.
102. Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, et al. Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9:593–601.
103. Cano-Jiménez E, Hernández González F, Bermudo Peloché G. Comorbidities and complications in idiopathic pulmonary fibrosis. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(3):71.
104. Cottin V, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: an experimental and clinically relevant phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1605
105. Jankowich MD, Polsky M, Klein M, Rounds S. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiration*. 2008;75:411–417.
106. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, et al. Pulmonary function impairment in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema with and without airflow obstruction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:805–811.
107. Jankowich MD, Rounds S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema alters physiology but has similar mortality to pulmonary fibrosis without emphysema. *Lung*. 2010;188:365–373.
108. Mejia M, Carrillo, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;136:10–15.
109. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26:586–593.
110. Hook JL, Arcasoy SM, Zimmel D, et al. Titrated oxygen requirement and prognostication in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;39:359–365.
111. Collard HR, King TE Jr., Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:538–542.
112. Egan TM, Murray S, Bustami RT, et al. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant*. 2006;6:1212–1227.
113. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981;1:681–686.
114. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. 1980;93:391–398.
80. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35(4):821–829.
81. Nathan SD, Alberca C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):33–41.
82. 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)
83. Richeldi L, Kolb M, Jouneau S, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):3.
84. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2013;1(5):369–376.
85. Tran T, Suissa S. The effect of anti-acid therapy on survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a methodological review of observational studies. *Eur Respir J*. 2018;51:1800376.
86. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183:310–319.
87. Gaude GS. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Med*. 2009;4:115–123.
88. Hermos JA, Young MM, Fonda JR, et al. Risk of community-acquired pneumonia in veteran patients to whom proton pump inhibitors were dispensed. *Clin Infect Dis*. 2012;54:33–42.
89. Filion KB, Chateau D, Targownik LE, et al; CNODES Investigators. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut*. 2014;63:552–558.
90. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:265–275.
91. Raghu G, Amatto VC, Behr J, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J*. 2015;46:1113–1130.
92. Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF Registry. *Eur Respir J*. 2015;46:186–196.
93. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009;136:772–778.
94. Collard HR, Ward AJ, Lanes S, et al. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Econ*. 2012;15:829–835.
95. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006;129:746–752.
96. Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;132:998–1006.
97. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J*. 2007;30:715–721.
98. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363:620–628.
99. King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2017;5:72–84.
100. Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breath*. 2010;14:387–390.
101. Aydogdu M, Ciftci B, Firat Guven S, et al. Assessment of sleep with polysomnography in patients with interstitial lung disease. *Tuberk Toraks*. 2006;54:213–221.
102. Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, et al. Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9:593–601.
103. Cano-Jiménez E, Hernández González F, Bermudo Peloché G. Comorbidities and complications in idiopathic pulmonary fibrosis. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(3):71.
104. Cottin V, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: an experimental and clinically relevant phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1605
105. Jankowich MD, Polsky M, Klein M, Rounds S. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiration*. 2008;75:411–417.
106. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, et al. Pulmonary function impairment in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema with and without airflow obstruction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:805–811.
107. Jankowich MD, Rounds S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema alters physiology but has similar mortality to pulmonary fibrosis without emphysema. *Lung*. 2010;188:365–373.
108. Mejia M, Carrillo, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;136:10–15.
109. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26:586–593.
110. Hook JL, Arcasoy SM, Zimmel D, et al. Titrated oxygen requirement and prognostication in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;39:359–365.
111. Collard HR, King TE Jr., Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:538–542.
112. Egan TM, Murray S, Bustami RT, et al. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant*. 2006;6:1212–1227.
113. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981;1:681–686.
114. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. 1980;93:391–398.

115. Фещенко ЮІ, Гаврисюк ВК, Дзюблик ОЯ, та інші. Адаптована клінічна настанова: хронічне обструктивне захворювання легень. Укр. пульмон. журнал. 2020;3:5–36.
116. Hanada M, Kasawara KT, Mathur S, et al. Aerobic and breathing exercises improve dyspnea, exercise capacity and quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis patients: systematic review and meta-analysis. *J. Thorac. Dis.* 2020;12(3):1041–1055.
117. Holland AE, Hill CJ, Glaspole I, et al. Predictors of benefit following pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Respir. Med.* 2012;106:429–435.
118. Keating A, Lee A, Holland AE. What prevents people with chronic obstructive pulmonary disease from attending pulmonary rehabilitation? A systematic review. *Chron. Respir. Dis.* 2011;8:89–99.
119. Leard LE, Holm AM, Valapour M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40(11):1349–1379.
120. Yusen RD, Edwards B, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-Second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2015; focus theme: early graft failure. *J. Heart Lung Transplant.* 2015;34:1264–1277.
121. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;188:733–748.
122. Khiroya R, Macaluso C, Montero M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a review of histopathological features and the relationship between histologic parameters and survival. *Am. J. Surg. Pathol.* 2017;41:1683–1689.
123. Yousem SA. Cicatricial variant of cryptogenic organizing pneumonia. *Hum. Pathol.* 2017;64:76–82.
124. Beardsley B, Rassel D. Fibrosing organising pneumonia. *J. Clin. Pathol.* 2013;66:875–881.
125. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: an official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;202:e36–e69.
126. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al. Pathology of asbestosis—an update of the diagnostic criteria: report of the Asbestosis Committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:462–480.
127. Larsen BT, Smith ML, Elicker BM, et al. Diagnostic approach to advanced fibrotic interstitial lung disease: bringing together clinical, radiologic, and histologic clues. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2017;141:901–915.
128. Zhang C, Chan KM, Schmidt LA, et al. Histopathology of explanted lungs from patients with a diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2016;149:499–507.
129. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis—FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1189–1191.
130. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;184:1382–1389.
131. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:1718–1727.
132. Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al. RELIEF Investigators. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir. Med.* 2021;9:476–486.
133. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2020;8:147–157.
134. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;168:538–542.
135. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2013;42:750–757.
136. Akira M, Inoue Y, Arai T, et al. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax.* 2011;66:61–65.
137. Lee HY, Lee KS, Jeong YJ, et al. High-resolution CT findings in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias with little honeycombing: serial changes and prognostic implications. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012;199:982–989.
138. Yamauchi H, Bando M, Baba T, et al. Clinical course and changes in high-resolution computed tomography findings in patients with idiopathic pulmonary fibrosis without honeycombing. *PLoS One.* 2016;11:e0166168.
139. Jacob J, Akman L, Mogulkoc N, et al. Serial CT analysis in idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of visual features that determine patient outcome. *Thorax.* 2020;75:648–654.
140. Silva CIS, Muller NL, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: changes in pattern and distribution of disease over time. *Radiology.* 2008;247:251–259.
141. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2018;52:1800443.
142. Carnevale A, Silva M, Maietti E, et al. Longitudinal change during follow-up of systemic sclerosis: correlation between high-resolution computed tomography and pulmonary function tests. *Clin. Rheumatol.* 2021;40:213–219.
143. Kolb M, Vasakova M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019;20:57.
144. Putman RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, et al. Imaging patterns are associated with interstitial lung abnormality progression and mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;200:175–183.
145. Hatabu H, Hunninghake GM, Lynch DA. Interstitial lung abnormality: recognition and perspectives. *Radiology.* 2019;291:1–3.
146. Hansell DM, Goldin JG, King TE Jr, et al. CT staging and monitoring of fibrotic interstitial lung diseases in clinical practice and treatment trials: a position paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir. Med.* 2015;3:483–496.
115. Feshchenko Yul, Gavrysyuk VK, Dzyublyk OYa, et al. *Adaptovana klinichna nastanova: khronichne obstruktywne zakhvoryuvannya legen* (Adapted clinical guideline: chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr. pulmon. zhurnal.* 2020;3:5–36.
116. Hanada M, Kasawara KT, Mathur S, et al. Aerobic and breathing exercises improve dyspnea, exercise capacity and quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis patients: systematic review and meta-analysis. *J. Thorac. Dis.* 2020;12(3):1041–1055.
117. Holland AE, Hill CJ, Glaspole I, et al. Predictors of benefit following pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Respir. Med.* 2012;106:429–435.
118. Keating A, Lee A, Holland AE. What prevents people with chronic obstructive pulmonary disease from attending pulmonary rehabilitation? A systematic review. *Chron. Respir. Dis.* 2011;8:89–99.
119. Leard LE, Holm AM, Valapour M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40(11):1349–1379.
120. Yusen RD, Edwards B, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-Second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2015; focus theme: early graft failure. *J. Heart Lung Transplant.* 2015;34:1264–1277.
121. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;188:733–748.
122. Khiroya R, Macaluso C, Montero M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a review of histopathological features and the relationship between histologic parameters and survival. *Am. J. Surg. Pathol.* 2017;41:1683–1689.
123. Yousem SA. Cicatricial variant of cryptogenic organizing pneumonia. *Hum. Pathol.* 2017;64:76–82.
124. Beardsley B, Rassel D. Fibrosing organising pneumonia. *J. Clin. Pathol.* 2013;66:875–881.
125. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: an official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;202:e36–e69.
126. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al. Pathology of asbestosis—an update of the diagnostic criteria: report of the Asbestosis Committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:462–480.
127. Larsen BT, Smith ML, Elicker BM, et al. Diagnostic approach to advanced fibrotic interstitial lung disease: bringing together clinical, radiologic, and histologic clues. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2017;141:901–915.
128. Zhang C, Chan KM, Schmidt LA, et al. Histopathology of explanted lungs from patients with a diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2016;149:499–507.
129. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis—FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1189–1191.
130. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;184:1382–1389.
131. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:1718–1727.
132. Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al. RELIEF Investigators. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir. Med.* 2021;9:476–486.
133. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2020;8:147–157.
134. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;168:538–542.
135. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2013;42:750–757.
136. Akira M, Inoue Y, Arai T, et al. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax.* 2011;66:61–65.
137. Lee HY, Lee KS, Jeong YJ, et al. High-resolution CT findings in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias with little honeycombing: serial changes and prognostic implications. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012;199:982–989.
138. Yamauchi H, Bando M, Baba T, et al. Clinical course and changes in high-resolution computed tomography findings in patients with idiopathic pulmonary fibrosis without honeycombing. *PLoS One.* 2016;11:e0166168.
139. Jacob J, Akman L, Mogulkoc N, et al. Serial CT analysis in idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of visual features that determine patient outcome. *Thorax.* 2020;75:648–654.
140. Silva CIS, Muller NL, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: changes in pattern and distribution of disease over time. *Radiology.* 2008;247:251–259.
141. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2018;52:1800443.
142. Carnevale A, Silva M, Maietti E, et al. Longitudinal change during follow-up of systemic sclerosis: correlation between high-resolution computed tomography and pulmonary function tests. *Clin. Rheumatol.* 2021;40:213–219.
143. Kolb M, Vasakova M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019;20:57.
144. Putman RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, et al. Imaging patterns are associated with interstitial lung abnormality progression and mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;200:175–183.
145. Hatabu H, Hunninghake GM, Lynch DA. Interstitial lung abnormality: recognition and perspectives. *Radiology.* 2019;291:1–3.
146. Hansell DM, Goldin JG, King TE Jr, et al. CT staging and monitoring of fibrotic interstitial lung diseases in clinical practice and treatment trials: a position paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir. Med.* 2015;3:483–496.

-
147. Wu X, Kim GH, Salisbury ML, et al. Computed tomographic biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: the future of quantitative analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;199:12–21.
148. Ghazipura MHT, Mammen MJ, Bissell B, et al. Pirfeni done in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(6):1031–1039.
149. Ghazipura MHM, Mammen MJ, Herman DD, et al. Nintedanib in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2022;19(6):1040–1049.
150. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8:453–460.
147. Wu X, Kim GH, Salisbury ML, et al. Computed tomographic biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: the future of quantitative analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;199:12–21.
148. Ghazipura MHT, Mammen MJ, Bissell B, et al. Pirfeni done in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(6):1031–1039.
149. Ghazipura MHM, Mammen MJ, Herman DD, et al. Nintedanib in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2022;19(6):1040–1049.
150. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8:453–460.
-