



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

## Идиопатический легочный фиброз

МКБ 10: **J84.1**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: **KP1**

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Российское Респираторное Общество**

**Утверждены**

Российским Респираторным Обществом

**Согласованы**

Научным советом Министерства Здраво-  
охранения Российской Федерации  
— \_\_\_\_\_ 201\_ г.

## Оглавление

Ключевые слова .....	3
Список сокращений .....	4
Термины и определения .....	5
1. Определение ИЛФ .....	6
2. Потенциальные факторы риска ИЛФ .....	6
3. Частота и распространенность ИЛФ .....	8
4. Клиническая картина ИЛФ .....	9
5. Диагностика .....	10
6. Диагностические критерии ИЛФ .....	11
7. Методы визуализации ИЛФ .....	12
8. Функциональная диагностика ИЛФ .....	17
9. Морфологические признаки ИЛФ .....	18
10. Естественное течение и прогноз ИЛФ .....	20
11. Обострение ИЛФ .....	21
12. Осложнения и сопутствующие заболевания при ИЛФ .....	23
13. Биомаркеры ИЛФ .....	24
14. Медикаментозная терапия ИЛФ .....	25
15. Немедикаментозная терапия ИЛФ .....	28
16. Лечение отдельных осложнений и сопутствующих заболеваний при ИЛФ .....	29
17. Мониторирование клинического течения ИЛФ .....	30
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	32
Список литературы .....	33
Приложение А1. Состав рабочей группы .....	38
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	39
Приложение В. Информация для пациента .....	42
Приложение С. Шкалы оценки, опросники .....	44

## **Ключевые слова**

- интерстициальные заболевания легких
- диффузные паренхиматозные заболевания легких
- идиопатические интерстициальные пневмонии
- идиопатический легочный фиброз
- обычная интерстициальная пневмония

## Список сокращений

ИЗЛ - интерстициальные заболевания легких

ДПЗЛ - диффузные паренхиматозные заболевания легких

ИИП - идиопатические интерстициальные пневмонии

ИЛФ - идиопатический легочный фиброз

ОИП - обычная интерстициальная пневмония

НСИП - неспецифическая интерстициальная пневмония

КЛФЭ - комбинация легочного фиброза и эмфиземы

ФВД - функция внешнего дыхания

ЗСТ - заболевания соединительной ткани

ФР - факторы риска

ГЭР - гастро-эзофагеальный рефлюкс

КТ - компьютерная томография

ВРКТ - высокоразрешающая компьютерная томография

ВАТС - видео-ассистированная торакоскопия

ТББ - трансбронхиальная биопсия

БАЛ - бронхоальвеолярный лаваж

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких

ОЕЛ - общая емкость легких

DL<sub>CO</sub> - диффузионная способность легких для монооксида углерода

МКЗР - минимальная клинически значимая разница

ДАП - диффузное альвеолярное повреждение

6-МТ - тест с 6-минутной ходьбой

ГКС - глюкокортикостероиды

ЛГ - легочная гипертензия

НАС - N-ацетилцистеин

ДКТ - длительная кислородотерапия

## Термины и определения

- **Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) или диффузные паренхиматозные заболевания легких (ДПЗЛ)** – гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний известной и неизвестной природы, характеризующаяся распространенным, как правило, двусторонним поражением респираторных отделов легких (альвеол, респираторных бронхиол).
- **Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП)** – группа интерстициальных заболеваний легких неизвестной этиологии, сходными признаками которых являются: преимущественное поражение интерстициальной ткани, прогрессирующий фиброзирующий процесс в легких, сопровождающийся нарастающей с течением времени инспираторной одышкой и рестриктивными нарушениями вентиляционной способности легких.
- **Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ)** – особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии; возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП).
- **Обычная интерстициальная пневмония (ОИП)** – гистологический паттерн, основными признаками которого является наличие фибробластических фокусов, интерстициального хронического воспаления, фиброза преимущественно в зонах бронхиоло-альвеолярных переходов, в подплевральных/парасептальных зонах с формированием «сот».
- **Обычная интерстициальная пневмония (ОИП)** – компьютерно-томографический паттерн, объединяющий распространенные двухсторонние ретикулярные изменения, признаки «сотового легкого» и/или тракционных бронхоэктазов с преобладанием изменений в кортикальных и базальных отделах легких.
- **Неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП)** – одна из форм идиопатических интерстициальных пневмоний, характеризующаяся разнообразными гистологическими и компьютерно-томографическими признаками со схожей с ИЛФ клинической картиной, положительным эффектом от глюкокортикостероидов и более благоприятным прогнозом.
- **Дискордантная ОИП** – форма ОИП, при которой в разных участках легочной ткани, полученных для гистологической верификации диагноза, выявляются различные паттерны идиопатических интерстициальных пневмоний, чаще всего – ОИП и НСИП. Дискордантная ОИП встречается примерно у четверти всех пациентов с ИЛФ и характеризуется прогнозом, сходным с таковым при ОИП (т.е. менее благоприятным, чем при НСИП).

- **Конкордантная ОИП** – наиболее частая форма ОИП, диагностируется на основании сходных (униформных) гистологических проявлений при биопсии нескольких различных участков легочной ткани.
- **Сотовое легкое** – формирование в легочной ткани воздушных кист размером от 2-3 до 10 мм, расположенных субплеврально и имеющих четко очерченные стенки.
- **Тракционные бронхоэктазы** – неравномерное расширение просветов бронхов и бронхиол, вызванное сморщиванием легочной ткани и растяжением (тракцией) просвета бронхов легочной ткани в результате прогрессирующего фиброза.
- **Ретикулярные изменения** – гистологический феномен при ВРКТ, представляет собой сеть из относительно тонких перекрещивающихся линий, которые могут иметь форму колец, многоугольников или параллельных линий.
- **Матовое стекло** – гистологический феномен при ВРКТ, который характеризуется умеренно выраженным повышением плотности легочной ткани, на фоне которого видны просветы и стенки бронхов, внутрилегочные сосуды, а также очаги и ретикулярные изменения, при их наличии.
- **Обострение ИЛФ** – нарастание одышки в течение последних 30 дней и появление новых билатеральных изменений при ВРКТ по типу «матового стекла» и/или консолидатов при исключении других альтернативных причин (инфекция и др.).
- **Комбинация легочного фиброза и эмфиземы (КЛФЭ, CPFE – Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema)** – синдром, объединяющий признаки двух заболеваний: легочного фиброза (преимущественно в нижних отделах легких) и эмфиземы (преимущественно в верхних долях).

## 1. Определение идиопатического легочного фиброза.

ИЛФ – особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей пожилого возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и / или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [1-3]. Диагностика ИЛФ требует исключения других известных причин интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), например, профессиональных и бытовых воздействий, заболеваний соединительной ткани (ЗСТ), лекарственной токсичности [1-4].

## 2. Потенциальные факторы риска ИЛФ.

ИЛФ следует рассматривать не как причину возникновения заболевания (которая пока неизвестна), а как факторы усугубляющие течение ИЛФ.

Выделяют внешнесредовые и генетические факторы риска (ФР), которые при ИЛФ являются взаимосвязанными. Неблагоприятная роль внешних ФР реализуется в условиях геномных нарушений, обуславливающих аномальные реакции альвеолярного эпителия и развитие избыточного легочного фиброза у отдельных индивидуумов.

*Курение.* Воздействие табачного дыма на органы дыхания относится к одному из наиболее частых ФР, при которых доказана достоверная связь с ИЛФ. По результатам мета-анализа 5 исследований показатель OR (отношение шансов) у курильщиков, страдающих ИЛФ, составил 1,58 (95% ДИ 1,27-1,97). [5]. Возрастает значимость данного ФР у пациентов с анамнезом курения более 20 пачка-лет.

*Внешнесредовые ингаляционные воздействия,* не связанные с курением. Повышенный риск развития ИЛФ ассоциируется с широким спектром неорганических и органических пылей, с которыми человек контактирует как в профессиональных, так и непрофессиональных условиях [5]. Риск формирования ИЛФ возрастает в условиях промышленного производства при контакте с металлической (OR=2,44; 95% ДИ 1,74-3,40), древесной (OR=1,94; 95% ДИ 1,34-2,81) и каменной пылью (OR=1,97; 95% ДИ 1,09-3,55). Так же в качестве потенциального ФР рассматривается органическая пыль (растительная или животная), ингаляционное воздействие которой возможно в сельском хозяйстве или бытовых условиях (OR=1,65; 95% ДИ 1,20-2,26).

*Вирусная инфекция.* Изучалась возможная этиологическая роль при ИЛФ различных вирусов (Эпштейн-Барр, цитомегаловирусы, вирусы гепатита С, герпес-вирусы и др.). Однако полученные результаты оказались противоречивыми. Кроме того, оценка роли вирусов затрудняется их высокой распространенностью не только среди больных ИЛФ, но и в человеческой популяции в целом. В то же время широкое использование иммуносупрессивной терапии у этих больных позволяет рассматривать

вирусную инфекцию в качестве возможного осложнения. Таким образом, в настоящее время невозможна однозначная оценка роли вирусной инфекции в качестве ФР развития ИЛФ [1].

*Гастро-эзофагеальный рефлюкс (ГЭР).* ГЭР ассоциируется с широким кругом заболеваний легких, включая легочный фиброз, при котором показатель OR составил 1,36 (95% ДИ 1,25-1,48) [6] что позволяет рассматривать ГЭР в качестве ФР ИЛФ. С учетом повышенного содержания пепсина в жидкости БАЛ у больных в период обострения, высказано предположение о возможной роли ГЭР как ФР обострения ИЛФ [7].

*Сахарный диабет* рассматривается в последние годы как независимый ФР ИЛФ. В частности, сахарный диабет II типа отмечен у 11,3% больных ИЛФ, тогда как в контрольной группе только в 2,9% случаев: OR 4,3 (95%ДИ 1,9–9,8) [8]. Аналогичные данные получены для инсулинзависимого диабета.

*Генетические факторы.* Повышенная частота полиморфизмов генов, кодирующих ряд цитокинов, профибротических факторов, матриксных металлопротеиназ, которая была показана при первоначальном изучении генетического компонента ИЛФ, в дальнейшем не подтвердилась. Современные геномные исследования позволили оценить распространенность генетических мутаций, предрасполагающих к ИЛФ. Наиболее частой (35%) является мутация MUC5B (муцин 5B), реже (в пределах 3%) регистрируются мутации, касающиеся сурфактантных протеинов С и А (SPC и SPA), а также теломераз [9]. Гены теломераз – обратной транскриптазы теломеразы (TERT) и теломеразы мРНК для синтеза теломер (TERC) – имеют очень важное значение, поскольку биологическая роль теломер состоит в защите хромосом от повреждения. Укорочение теломер, возникающее при геномных нарушениях TERT/TERC, сопровождается апоптозом альвеолярного эпителия, являющимся одним из патогенетических механизмов ИЛФ.

Вариант семейного легочного фиброза (ИЛФ среди кровных родственников) составляющий менее 5% от всей популяции больных подтверждает значимость генетических факторов при ИЛФ на клиническом уровне. При семейном ИЛФ предполагается аутосомно-доминантное наследование гена легочного фиброза. Кроме выше перечисленных геномных факторов в качестве одного из предрасполагающих при семейном ИЛФ рассматривается ген ELMOD2, локализованный в хромосоме 4q31 и экспрессируемый в легочных эпителиоцитах и альвеолярных макрофагах [10]. Уровень экспрессии мРНК ELMOD2 значительно снижен в легочной ткани больных ИЛФ, что ассоциируется с повреждением эпителиоцитов и фиброгенезом.

### **3. Частота и распространенность ИЛФ.**

Считается, что в последние годы число больных ИЛФ увеличилось. Следует, однако, отметить, что показатели заболеваемости и распространенности ИЛФ в исследованиях разных авторов существенно отличаются. Эти различия можно объяснить следующими причинами: отсутствие четких и общеприня-



тых диагностических критериев (не только рентгенологических, но и морфологических), отличия в дизайнах исследования (использование узкой или широкой дефиниции ИЛФ), возрастной состав пациентов и др. [11] сообщают о том, что заболеваемость ИЛФ составляет 6,8 и 16,3 на 100 000 населения в зависимости от использования узкой или широкой дефиниции ИЛФ соответственно. Исследования, проведенные в New Mexico с 1997 по 2005 гг. показали заболеваемость 11 и 7 на 100 000 населения среди мужчин и женщин соответственно [12]. Показатели распространенности ИЛФ в США варьируют от 14 до 27,9 случаев и от 42,7 до 63 случаев на 100 000 населения при использовании узкой и широкой дефиниции ИЛФ, соответственно [13]. Отмечено повышение показателей заболеваемости в зависимости от возраста: болезнь возникает чаще в шестой и седьмой декадах жизни. Большинство заболевших курильщики или экс-курильщики.

Согласно предварительным расчетным данным, полученным на основе результатов опроса в крупных пульмонологических центрах РФ, распространенность ИЛФ в РФ составляет около 9-11 случаев на 100.000 населения, а заболеваемость ИЛФ в других странах – 4-6 случаев на 100.000 населения [14].

Заболеваемость ИЛФ в европейских странах на 100 000 населения: Чешская Республика – 0,94, Дания – 2,17, Испания – 3,0, Норвегия – 4,3, Великобритания – 7,9. Распространенность ИЛФ в европейских странах на 100 000 населения составила соответственно: Чешская Республика – от 6,5 до 12,1, Финляндия – от 16 до 18, Норвегия – 23,4 [13].

#### **4. Клиническая картина.**

Заболевание чаще всего встречается у пациентов в возрасте старше 50 лет. Частота заболевания увеличивается с возрастом и преобладает после 60–70 лет [4]. Отмечается преобладание заболевания у мужчин, соотношение полов составляет примерно 1,7 : 1 в пользу мужчин [15]. Большинство пациентов на момент обследования имеют анамнез заболевания длительностью до 1-3 лет, и очень редко – менее 3-х месяцев [16].

Основной жалобой больных является одышка во время физических нагрузок. По мере развития заболевания отмечается нарастание одышки, вплоть до полной инвалидизации больного: из-за одышки больной не способен произнести фразу, не может ходить, обслуживать себя [4,16]. Так как болезнь прогрессирует довольно медленно, пациенты успевают адаптироваться к своей одышке, постепенно снижая свою активность и переходя к более пассивному образу жизни.

Частым симптомом ИЛФ является сухой кашель (около 75%), иногда – продуктивный (до 20-30%), а так же продукция гнойной мокроты, особенно у больных с тяжелыми формами ИЛФ [4].

Лихорадка и кровохарканье не характерны для ИЛФ. Другими симптомами могут быть общая слабость, изменение ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек» (50-90%), снижение массы тела [4,16].

Характерным аускультативным признаком при ИЛФ является конечно-инспираторная крепитация, которую сравнивают с застежкой (хрипы «Velcro»). Крепитация при ИЛФ выслушивается на высоте вдоха, т.е. в конечно-инспираторный период. На ранних стадиях она негромкая и высокая по частоте (fine crackles), на поздних – грубая (coarse crackles) [17].

По мере прогрессирования заболевания появляются признаки дыхательной недостаточности и легочной гипертензии: диффузный серо-пепельный цианоз, усиление II-го тона над легочной артерией, тахикардия, S3 галоп, набухание шейных вен, периферические отеки [1].

Следует подчеркнуть, что описанная клиническая картина может наблюдаться и при других диффузных заболеваниях легких, и поэтому клинических признаков недостаточно для установления диагноза ИЛФ [1].

Лабораторные тесты обычно не имеют большого значения при ИЛФ. До 50% больных имеют умеренное повышение СОЭ и сывороточного уровня общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ), примерно до 20% больных ИЛФ имеют умеренно повышенные титры ревматоидного фактора и антинуклеарного фактора [15].

## 5. Диагностика.

Диагностические критерии и алгоритм для взрослых больных с ИЗЛ и подозрением на ИЛФ представлены на **рис.1**. Необходимым для постановки точного диагноза является тщательное исключение альтернативных заболеваний при многопрофильном (мультидисциплинарном) обсуждении с участием пульмонологов, рентгенологов и морфологов, имеющих опыт диагностики ИЗЛ. Если такое обсуждение невозможно, рекомендуется направить пациента на консультацию к соответствующим экспертам [1,3].

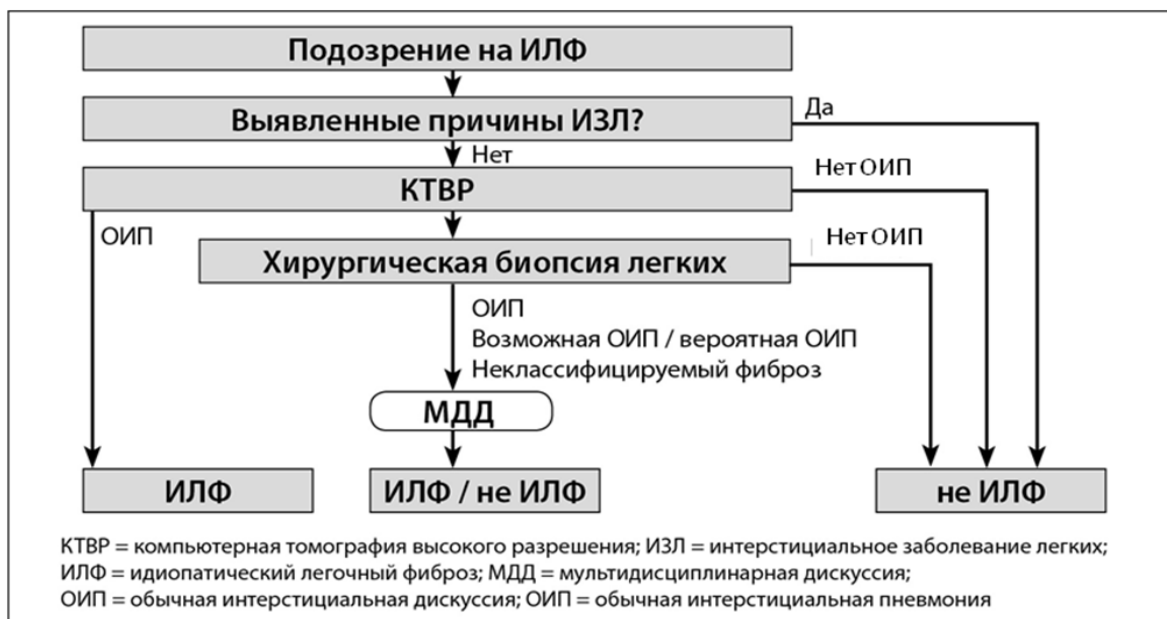


Рисунок 1. Диагностический алгоритм ИЛФ

## 6. Диагностические критерии ИЛФ.

Диагноз ИЛФ требует наличия следующих признаков:

1. исключения других известных причин ИЗЛ, например, профессиональных и бытовых воздействий, ЗСТ и проявлений лекарственной токсичности.
2. наличие паттерна ОИП на КТВР у больных, которым не показана хирургическая биопсия легких (табл.3).
3. специфическое сочетание признаков ОИП на КТВР и при хирургической биопсии легких у больных, которым эта процедура была проведена.

Таким образом, точность диагноза ИЛФ возрастает при клиническом, рентгенологическом и гистологическом совпадении и завершается многопрофильным (мультидисциплинарным) обсуждением специалистами, имеющими опыт диагностики ИЗЛ [18]. Это особенно касается случаев, в которых гистологические и рентгенологические признаки не совпадают (например, КТВР не соответствует ОИП, но гистологически обнаруживается именно ОИП). Выявление паттерна ОИП при КТВР или гистологическом исследовании не обладает 100% специфичностью для ИЛФ [1,3]. Описаны случаи разных гистологических паттернов при хирургической биопсии, полученной из разных участков легочной ткани. Случаи сочетания паттерна ОИП и фиброзной НСИП (дискордантная ОИП) протекают аналогично случаям с паттерном ОИП во всех отделах легкого (конкордантная ОИП) [19,20]. Это подтверждает необходимость получения хирургических биоптатов при подозрении на ИЛФ из нескольких долей легкого.

Учитывая высококачественные доказательства, касающиеся специфичности КТВР в выявлении гистологического паттерна ОИП, хирургическая биопсия легкого не является обязательной [1,3].

В нескольких исследованиях сравнивали видео-ассистированную торакоскопию (ВАТС) с открытой торакотомией [21,22]. Диагностическая ценность биоптатов, полученных обоими методами, одинаковая, однако ВАТС сопровождается меньшим числом осложнений и меньшей длительностью пребывания больных в стационаре, чем открытая торакотомия, поэтому выбор методики биопсии зависит от хирургического опыта в конкретном стационаре и индивидуальных характеристик пациента. При тяжелых функциональных нарушениях или значительных сопутствующих заболеваниях риск, связанный с хирургической биопсией, может перевесить преимущества гистологического подтверждения диагноза ИЛФ. Не следует проводить биопсию легких у пациентов старше 65 лет или с  $DL_{CO} \leq 45\%$ . Окончательное решение о проведении хирургической биопсии легкого принимается с учетом клинической ситуации конкретного больного [1,3].

В современных руководствах рекомендуется проведение хирургической биопсии легкого только при «возможном ИЛФ» [1,3]. По данным современных исследований 30-дневная смертность при биопсии

легких составляет около 3-4% (диапазон 1.7%-22%), что связано с повышенным риском развития обострения ИЛФ после проведения биопсии. Трансбронхиальная биопсия (ТББ) не является адекватным методом морфологической верификации ОИП, но ТББ и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) позволяют исключить другие заболевания из группы ИЗЛ, например, саркоидоз, экзогенный аллергический альвеолит, и др. [4,23].

## **7. Методы визуализации при ИЛФ.**

Визуализация изменений в грудной полости у больных ИЛФ основана на обзорной рентгенографии и компьютерной томографии (КТ). Другие методы и методики используются только после КТ по специальным показаниям, обычно в связи с возникновением осложнений или для проведения углубленной дифференциальной диагностики.

### ***Рентгенография***

1. Первичная диагностика изменений в легких осуществляется при обзорной рентгенографии [24]. Выявленные изменения обычно имеют неспецифичный характер, и требуют уточнения с помощью КТ.

2. Важной задачей рентгенографии является разграничение диффузных изменений в грудной полости, характерных для ИЛФ, от локальных изменений при наличии одиночных округлых образованиях, долевого и сегментарного поражения, плевритов и пневмотораксов, и других патологических состояний [1]

3. Примерно у 10% больных ИЛФ изменения в легочной ткани могут не выявляться при рентгенографии.

4. В типичных случаях при рентгенографии выявляют диффузные изменения легочной ткани в виде мелкосетчатой (мелкоячеистой) деформации легочного рисунка за счет интерстициального компонента [24]. Обычно они носят двухсторонний характер, более выражены в кортикальных отделах легких, прежде всего над диафрагмой. Типичным является уменьшение объема легких, что проявляется более высоким расположением купола диафрагмы и более горизонтальным расположением сердечной тени. Корни легких могут быть расширены за счет нескольких факторов, в том числе более высокого, чем в норме, расположения диафрагмы, расширения крупных легочных артерий при развитии артериальной легочной гипертензии, небольшого увеличения бронхопульмональных лимфатических узлов.

### ***Компьютерная томография***

Компьютерная томография позволяет более точно, чем рентгенография и линейная томография, оценить состояние легочной ткани при ИЛФ, выявить характерные признаки заболевания и выбрать место для биопсии, если в этом есть необходимость [1]. Поэтому КТ является обязательным исследованием для всех пациентов с предполагаемым ИЛФ.

### ***Показания к компьютерной томографии***

1. Детальная оценка характера изменений в грудной полости, выявленных при рентгенографии у пациентов с клиническими признаками ИЛФ
2. Выявление изменений в грудной полости у пациентов с клиническими признаками ИЛФ (одышка, рестрикция и др.) при отсутствии изменений при рентгенографии или сомнительной рентгенологической картине. Несоответствие рентгенологической и клинической картины заболевания.
3. Определение места биопсии легочной ткани у пациентов с возможным ИЛФ
4. Оценка динамики процесса на фоне лечения в сравнении с предшествующими КТ исследованиями
5. Дифференциальная диагностика диффузных изменений в легких, выявленных при рентгенографии грудной полости

#### *Методика компьютерная томографии*

Для оценки состояния легких у больных с ИЛФ проводится так называемая высокоразрешающая КТ (ВРКТ). Эта методика заключается в выполнении тонких, менее 1.5 мм, томографических срезов, и использования высокоразрешающего алгоритма для реконструкции изображений. В настоящее время возможны две технологии сканирования для проведения ВРКТ легких: пошаговая и спиральная.

#### *Сканирование в положении на животе*

Применяется для устранения так называемого гравитационного эффекта, при котором ниже расположенные участки легких вследствие действия силы тяжести могут не достаточно заполняться воздухом. Это приводит к снижению воздушности легочной ткани и появлению феномена «матового стекла». Исследование обязательно при сомнительных результатах сканирования в положении на спине, особенно у пациентов с предполагаемым ИЛФ.

#### *Внутривенное контрастирование*

Стандартная ВРКТ проводится без внутривенного контрастирования. Показания для внутривенного введения водорастворимых контрастных препаратов при обследовании пациентов с ИЛФ включают: подозрение на развитие тромбоэмболии ветвей легочной артерии, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, новообразование в области средостения или корня легкого, а также дифференциальную диагностику локальных изменений в легких ткани (например округлое образование или ателектаз). Исследование с внутривенным контрастированием проводится в виде КТ ангиографии, с отображением артериальной и венозной фазы.

#### *Семиотика ИЛФ по данным ВРКТ*

Диагноз ИЛФ является клиническим. Рентгенологическая и ВРКТ картина отражает морфологические изменения в легких, которые определяются как обычная интерстициальная пневмония. Наибольшее диагностическое значение имеет сочетание основных признаков, создающих классическую ВРКТ картину заболевания (табл.3). Поскольку не все признаки ОИП могут быть одинаково выражены у кон-

кретного пациента на данном этапе течения заболевания, заключение по результатам ВРКТ носит вероятностный характер.

Основными признаками ОИП при ВРКТ являются диффузные двухсторонние ретикулярные изменения; в сочетании с мелкими субплевральными воздушными кистами (сотовое легкое) и/или тракционными бронхоэктазами; преобладание изменений в кортикальных и базальных отделах легких (**рис.2**) [1].



**Рисунок 2.** Обычная интерстициальная пневмония, типичная ВРКТ картина. а) аксиальный срез, б) фронтальная реформация, в) сагиттальная реформация, д) аксиальный срез в положении на животе. Кортикальное распределение изменений с нарастанием их от вершечек к диафрагме, сотовое легкое, ретикулярные изменения, отсутствие матового стекла. Исследование в положении на животе подтверждает отсутствие матового стекла.

При отсутствии сотового легкого и наличии остальных признаков рентгенологическая картина ОИП становится лишь "возможной", что может потребовать проведения открытой биопсии, если нет противопоказаний со стороны пациента.

Дополнительными признаками, указывающими на высокую вероятность ОИП, являются: увеличение объема медиастинального жира, высокое расположение купола диафрагмы, расширение правых камер сердца и крупных ветвей легочной артерии.

Признаками, нетипичными для ОИП или противоречащими такой патологии, являются: симптом матового стекла, участки консолидации, одиночные очаги и очаговые диссеминации, преобладание изменений в верхних с средних отделах легких, периброховаскулярное распределение изменений, воздушные кисты вне кортикальных отделов, буллезная эмфизема.

**Таблица 3. ВРКТ признаки обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [1].**

Картина ОИП	Возможная картина ОИП	Признаки, противоречащие картине ОИП
-------------	-----------------------	--------------------------------------

Преобладание в базальных, кортикальных отделах легких Диффузные ретикулярные изменения Сотовое легкое, с/без тракционных бронхоэктазов Отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии	Преобладание в базальных, кортикальных отделах легких Диффузные ретикулярные изменения Отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии	Преобладание симптома матового стекла Участки консолидации Одиночные очаги Очаговые диссеминации Преобладание изменений в верхних с средних отделах Периброховаскулярное распределение изменений Воздушные кисты вне кортикальных отделов
---	--	---

*Сотовое легкое* – группа воздушных кист, обычно сходного размера от 2-3 до 10 мм, расположенные субплеврально и имеющие четко отчерченные стенки [25]. Кисты имеют округлую формы, стенки их замкнуты и видны, что отличает эти полости от бронхоэктазов (рис.3).



**Рисунок 3.** Обычная интерстициальная пневмония, типичная картина. Сотовое легкое на аксиальном срезе (а), при реформации во фронтальной (б) и сагиттальной (в) плоскостях.

Толщина стенок и размеры кист могут существенно различаться, но обычно такие полости выглядят однотипно. Иногда размеры кист могут достигать 2-3 см, что затрудняет их разграничение с буллезной эмфиземой. Симптом сотового легкого является основным и наиболее достоверным ВРКТ признаком легочного фиброза. Расположение кист вдоль висцеральной плевры в несколько рядов является исключительно характерным признаком ОИП, в том числе у пациентов с ИЛФ.

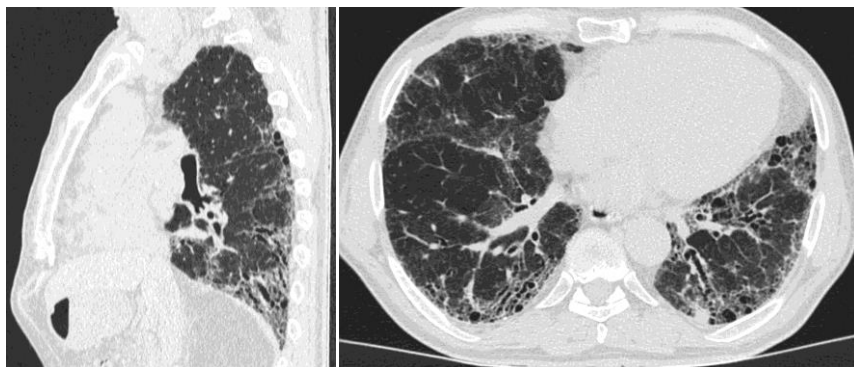
Тракционные бронхоэктазы - представляют собой неравномерное расширение просветов бронхов и бронхиол, вызванное сморщиванием и растяжением (тракцией) легочной ткани в результате фиброза [25].

Расширенные бронхи в продольном сечении отображаются как полоски воздуха с тонкими волнистыми стенками (рис.4).

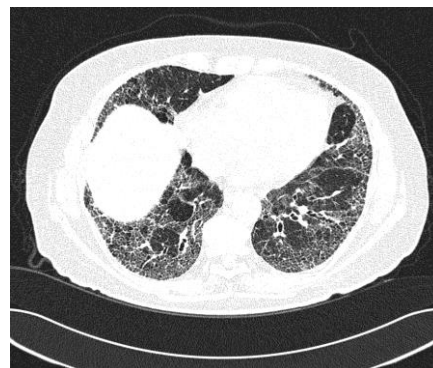
В поперечном сечении они могут определяться в виде воздушных кист. Это может создавать трудности в дифференциальной диагностике тракционных бронхоэктазов с симптомом «сотового легкого». Для понимания морфологического субстрата целесообразно пользоваться многоплоскостными реформациями.

*Ретикулярные изменения* – скиалогический феномен при ВРКТ, представляет сеть из относительно тонких перекрещивающихся линий, которые могут иметь форму колец, многоугольников или параллельных линий [25].

Изменения возникают на фоне неизменной или уплотненной по типу матового стекла легочной ткани (**рис.5**).



**Рисунок 4.** Обычная интерстициальная пневмония, типичная картина. Тракционные бронхоэктазы в кортикальных отделах легких на реформации в косой плоскости (а) и аксиальном срезе (б)



**Рисунок 5.** Обычная интерстициальная пневмония, типичная картина. Ретикулярные изменения в кортикальных отделах, обусловленные утолщением внутримальевых перегородок, умеренно выраженное сотовое легкое

Анатомически ретикулярная сеть представлена измененным легочным интерстицием. При ОИП эти изменения обусловлены преимущественным утолщением внутримальевых интерстициальных структур, диаметр отдельных ячеек не превышает 1 см. Обычно так отображаются фрагменты межационозных перегородок. Более крупные сетчатые структуры диаметром 1-2 см представлены междольковыми перегородками. Они также могут быть выявлены в зонах ретикулярных изменений, но их выраженность всегда меньше мелких сетчатых структур.

*Матовое стекло* – скиалогический феномен при ВРКТ, который характеризуется умеренно выраженным повышением плотности легочной ткани, на фоне которого видны просветы бронхов, стенки бронхов и внутримальевые сосуды, а также очаги и ретикулярные изменения, если они присутствуют. Морфологической основой симптома матового стекла являются изменения анатомических структур за пределами разрешающей способности КТ при сохранении воздушности легочной ткани. К ним относятся: утолщение межальвеолярных перегородок любой природы, частичное заполнение просветов альвеол любым содержимым, уменьшение объема альвеол за счет гиповентиляции, повышение перфузии легочной ткани при избыточном количестве крови в капиллярах. При отсутствии сотового легкого и тракционных бронхоэктазов, матовое стекло может быть одним из признаков активного воспалительного процесса. При наличии сотового легкого и тракционных бронхоэктазов матовое стекло обычно является признаком интерстициального фиброза.



Выявление трех основных признаков ОИП (кортикальное/базальное распределение, ретикулярные изменения и сотовое легкое/тракционные бронхоэктазы), при отсутствии или малой выраженности признаков, противоречащих этому патологическому процессу, позволяет правильно определить характер изменений более чем у 90% пациентов [26]. В большинстве случаев такая типичная ВРКТ картина в сочетании с клинической симптоматикой позволяет избежать выполнения открытой биопсии легкого.

Типичная ВРКТ картина ОИП у больных с ИЛФ наблюдается в 30-50% наблюдений [27]. В остальных случаях неопределенные данные ВРКТ могут быть поводом для проведения открытой биопсии

Изменения, характерные для ОИП, выявляются при ВРКТ вне зависимости от причины развития легочного фиброза. В связи с этим, указывать в рентгенологическом заключении на идиопатический характер изменений или определять их как проявление ИЛФ, не целесообразно.

## **8. Функциональная диагностика ИЛФ .**

Легочные функциональные тесты используются для диагностики вентиляционных нарушений при ИЛФ, прогнозирования и мониторинга течения заболевания.

Морфологические изменения в легких, характерные для ИЛФ, приводят к обширным патофизиологическим нарушениям, которые затрагивают интерстициальную легочную ткань, эндотелий капилляров и альвеолярный эпителий. Фиброзные изменения межальвеолярных перегородок и мест перехода респираторных бронхиол в альвеолы обуславливают изменения эластических свойств легкого, снижают их растяжимость, легкие становятся ригидными. Как следствие этого происходит снижение легочного объема, увеличение энергозатрат на вентиляцию. Для ИЛФ характерна гетерогенность изменений в легких: чередование зон фиброза с нормальной легочной тканью. Возникает неравномерность вентиляции. В тоже время редуция капиллярного русла также отличается неоднородностью, которая не связана с легочными изменениями. Это приводит к вентиляционно-перфузионным нарушениям. При выраженности неравномерности распределения вентиляционно-перфузионных отношений снижается парциальное напряжение кислорода. Все вышеперечисленные причины обуславливают нарушение диффузионной способности легких. Поэтому минимальный объем исследований должен включать в себя обязательное определение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (при возможности лучше измерить общую емкость легких (ОЕЛ), которая является суммой ЖЕЛ и остаточного объема легких) и измерение диффузионной способности легких для монооксида углерода (СО) методом однократного вдоха с задержкой дыхания ( $DL_{CO}$ ).

При проведении легочных функциональных тестов у больных с ИЛФ обычно выявляют рестриктивные вентиляционные нарушения с уменьшением легочных объемов и снижением  $DL_{CO}$  [28]. На ранних

стадиях ИЛФ может быть выявлено изолированное снижение  $DL_{CO}$  при нормальных легочных объемах. При сочетании ИЛФ и эмфиземы может наблюдаться смешанный тип вентиляционных нарушений (сохранение уровня легочных объемов, получаемых при бодиплетизмографическом исследовании, при непропорциональном снижении  $DL_{CO}$ ) [29,30].

Прогностическая значимость ФЖЕЛ, измеренной при диагностике ИЛФ, изучена не до конца, тогда как значение  $DL_{CO}$  (с коррекцией по гемоглобину) позволяет оценить выживаемость больных с ИЛФ:  $DL_{CO}$  ниже 40 % от должного значения (% долж.) является достоверным фактором риска смерти [1]. Также было доказано, что десатурация (т.е. снижение насыщения гемоглобина кислородом ниже 88 %) при 6-минутной ходьбе, выявленная при постановке ИЛФ, является достоверным прогностическим фактором при ИЛФ [1]. Тем не менее, требуются дополнительные исследования для определения роли других показателей (пройденного расстояния и частоты сердечных сокращений) нагрузочного тестирования.

ФЖЕЛ позволяет эффективно мониторировать течение ИЛФ: минимальная клинически значимая разница (МКЗР) для ФЖЕЛ составляет 3-5% [32]. Расстояние, пройденное за 6 минут, также дает объективную и клинически значимую информацию о функциональном состоянии больных с ИЛФ, МКЗР составляет 22-37 м [33]. Изменения функциональных показателей во времени являются важными прогностическими факторами смертности при ИЛФ. Снижение ФЖЕЛ  $\geq 10\%$  от исходного значения или  $DL_{CO} \geq 15\%$  в течение 6-12 месяцев позволяет выявить больных с более высокой вероятностью смертельного исхода [1].

На ранних этапах заболевания газовый анализ артериальной крови, выполненный в покое, практически не изменен, хотя при физической нагрузке уже происходит десатурация, что отражается снижением парциального напряжения кислорода артериальной крови  $PaO_2$  и расширением  $AaPO_2$ . По мере прогрессирования заболевания гипоксемия появляется и в покое, и сопровождается гипокапнией, отражающей особенности дыхательного паттерна больных - частого поверхностного дыхания (rapid shallow breathing), гиперкапния появляется только на терминальных этапах ИЛФ. Основным механизмом гипоксемии при ИЛФ является вентиляционно-перфузионный дисбаланс, в то время как вклад снижения  $DL_{CO}$  в покое составляет лишь 10% и при интенсивной физической нагрузке до 30%.

## **9. Морфологические признаки ИЛФ.**

Морфологическим субстратом ИЛФ является обычная интерстициальная пневмония (ОИП), которая характеризуется совокупностью морфологических признаков: хроническое воспаление, в период обострения - нарушение репарации и прогрессирующий фиброзом легочного интерстиция респираторных отделов легкого, что приводит к нарушению газообмена, прогрессирующей хронической дыхатель-

ной недостаточности. В 12-14% наблюдений развивается периферический рак легких с преобладанием аденокарциномы со стелющимся ростом (старый термин – бронхиолоальвеолярный рак). Изменения ткани легких носит двусторонний, мозаичный характер с чередованием пораженных и участков обычного строения [1].

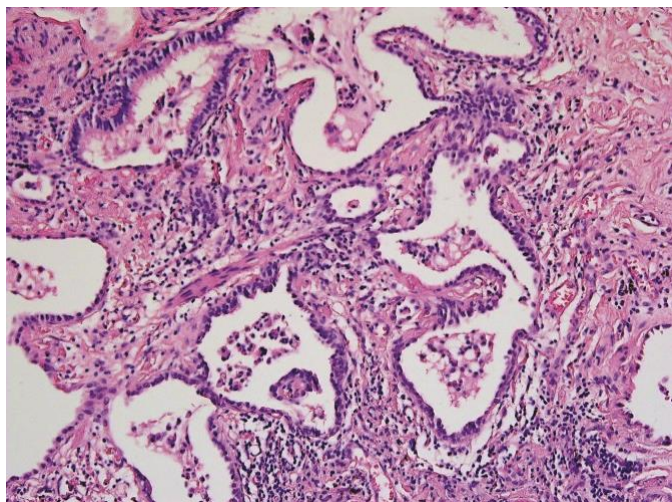
Гистологические признаки обычной интерстициальной пневмонии разделяют на две группы – «большие» и «малые». К «большим» признакам относят: фибробластические (миофибробластические) фокусы с участками интерстициального хронического воспаления и фиброза (**рис.6**), формирующиеся преимущественно в зонах бронхиоло-альвеолярных переходов; очаговое вовлечение ткани легкого преимущественно в подплевральных/парасептальных зонах; при прогрессировании – формирование «сот» (**рис.7**). К «малым» признакам относят: внутриальвеолярное скопление макрофагов; фолликулярная гиперплазия; гиперплазия/гипертрофия гладких мышц; эндартериит; внутриальвеолярное скопление нейтрофилов; бронхиолярная и плоскоклеточная метаплазия эпителия, костная и жировая метаплазия интерстиция; эндогенная липидная пневмония; минимальные проявления плеврита, фиброза плевры; субплевральные буллы; эозинофильная инфильтрация; очаговые внутриальвеолярные скопления фибрина. Для ИЛФ нехарактерно наличие неорганической пыли; гранулем; клеток Лангерганса [34].

Фибробластические (миофибробластические) фокусы не являются строго специфичным признаком ОИП, однако их наличие важно для установления диагноза. «Сотовые» изменения обнаруживают в большинстве операционных биопсий ткани легких, они представляют собой воздушные пространства разной формы и размеров, обычно выстланные кубическим эпителием, среди очагов фиброза. Участки фиброза, не связанные с «сотами», – еще один типичный гистологический признак ОИП. В очагах фиброза и в стенках «сот» часто можно наблюдать гиперплазию гладких мышц, разной степени выраженности, чаще встречается у более молодых пациентов.

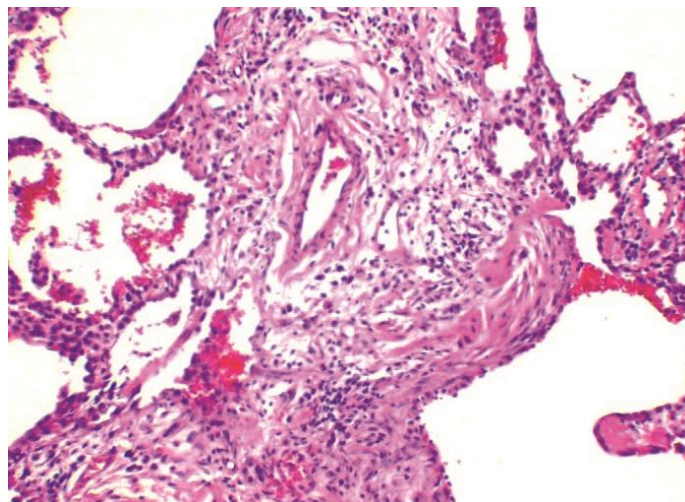
При ОИП встречаются аденоматозные изменения, плоскоклеточная метаплазия бронхиолярного эпителия и эпителия, выстилающего аденоматозные «сотовые» структуры, реже встречаются очаги оссификации и облитерирующий эндартериит. У части пациентов описывают очаговую эозинофильную пневмонию.

Среди морфологических проявлений ОИП выделяют изменения, соответствующие ранней и поздней стадии, которые варьируют в зависимости от стадии заболевания. При классической ОИП дисрегенераторные и фиброзные изменения обычно превалируют над воспалительной инфильтрацией и характеризуются отложением коллагена. Воспалительная инфильтрация представлена мелкими лимфоцитами, иногда В-лимфоцитами с примесью плазматических клеток. Фибробластические (миофибробластические) фокусы это мелкие очаги состоящие из фибробластов и миофибробластов с нежно окрашенным межклеточным веществом.

Проявлением обострения ОИП является диффузное альвеолярное повреждение (ДАП), реже – организуемая пневмония. ДАП наблюдается вне зон фиброза и носит мозаичный характер. Осложнением ОИП является вирусное и бактериальное воспаление в неповрежденной ткани легких. При вирусных осложнениях морфологические изменения в легких напоминают ДАП, при бактериальных – картина экссудативной бактериальной бронхопневмонии вне зон фиброза [35].



**Рисунок 6.** Обычная интерстициальная пневмония: фиброз, «В-лимфоцитов микросоты», бронхиолоэктазы.



**Рисунок 7.** Обычная интерстициальная пневмония: миофибробластический фокус в месте перехода респираторной бронхиолы в альвеолы.

## 10. Естественное течение и прогноз ИЛФ.

Естественное течение ИЛФ обусловлено постепенным ремоделированием легочной ткани, в основе которого лежит прогрессирующее фибротическое повреждение, начинающееся с микроскопических субплевральных фибробластических фокусов, постепенно распространяющееся по легочной ткани в виде фиброза и заканчивающееся макроскопическими изменениями, характерными для сотового легкого. Нарастающий фиброз легких является патобиологической основой прогрессирующего субъективного и объективного ухудшения функционального статуса больных вплоть до летального исхода, обусловленного дыхательной недостаточностью или другими осложнениями ИЛФ. Клиническим эквивалентом естественного течения ИЛФ является нарастание респираторных симптомов (в первую очередь одышки и кашля), снижение показателей легочной функции, увеличение фиброзных изменений на КТВР, развитие острой дыхательной недостаточности и наступление смерти. Наиболее частой ее причиной при ИЛФ (60%) является прогрессирующая дыхательная недостаточность [36]. Кроме того, причинами летальных исходов таких больных являются ИБС, ТЭЛА и рак легкого. Помимо прогрессирующего течения характерной особенностью естественного течения ИЛФ является возраст больных: в большинстве случаев манифестация болезни отмечается у лиц старше 60 лет, что, очевидно, связано с механизмами старения.

Ретроспективные исследования, проведенные среди больных ИЛФ, показывают, что медиана выживаемости от момента постановки диагноза составляет от 2 до 3 лет [1]. Вместе с тем, у больных с сохранной легочной функцией этот показатель может быть выше. Так, от момента появления первых симптомов ИЛФ (в том числе при отсутствии у пациентов респираторных симптомов и с нормальной легочной функцией, но с характерными КТ изменениями) медиана выживаемости значительно выше, составляя около 6 лет [37]. Различия продолжительности жизни в зависимости от времени появления первых симптомов или постановки диагноза свидетельствуют с одной стороны о гиподиагностике ИЛФ, а с другой – о возможной субклинической стадии заболевания, когда морфологические изменения опережают клинико-функциональные нарушения.

Выделяют несколько вариантов течения ИЛФ [38]. Наиболее частым из них является медленное, постепенное прогрессирование болезни в течение нескольких лет. У небольшой части больных состояние остается стабильным на протяжении достаточно длительного времени, и, наконец, наименее благоприятный вариант ИЛФ характеризуется быстрым прогрессированием заболевания. При каждом из этих вариантов заболевания возможно развитие эпизодов острого ухудшения клинического состояния – обострений ИЛФ, которые могут быть смертельными или сопровождаться необратимым снижением легочной функции. Относительная частота указанных вариантов ИЛФ неизвестна. На течение ИЛФ могут влиять такие сопутствующие заболевания как эмфизема, легочная гипертензия, ГЭРБ.

Прогноз ИЛФ является абсолютно неблагоприятным, поскольку заболевание характеризуется прогрессирующим течением с фатальным исходом. Вместе с тем, эксперты считают важным выделение больных с высоким риском летального исхода в течение ближайших 2 лет, что диктуется необходимостью своевременного обсуждения вопроса о трансплантации легких.

Ниже приводятся клинико-функциональные параметры, рекомендуемые в качестве предикторов высокого риска смертности [1].

- Усиление одышки
- Снижение ФЖЕЛ  $\geq 10\%$  в течение 6-12 месяцев
- $DL_{CO} \leq 40\%$  должного или снижение в динамике  $\geq 15\%$
- Повышение  $P(A-a)O_2 > 15$  мм рт.ст.
- Тест с 6-минутной ходьбой (6-МТ): десатурация кислорода ниже 88%, снижение пройденного расстояния, увеличение длительности восстановления ЧСС
- $срДЛА > 25$  мм рт.ст. в покое.

## 11. Обострение ИЛФ.

Клиническое течение ИЛФ обычно является хроническим и медленно прогрессирующим, однако, у некоторых пациентов наблюдается быстрое прогрессирование заболевания. Недавние наблюдения пока-

зали, что у небольшого числа больных ИЛФ (около 5-15%) могут развиваться острые ухудшения клинического состояния [39]. Эти эпизоды могут развиваться на фоне пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), пневмоторакса, сердечной недостаточности [40]. Если причина острого ухудшения не установлена, используют термин «обострение ИЛФ» [39,41]. В настоящее время неясно, является обострение ИЛФ простым проявлением недиагностированного осложнения, такого как вирусная инфекция или ТЭЛА, или представляет собой прогрессирование патологического процесса, лежащего в основе собственно ИЛФ. В недавнем исследовании экспрессии генов у больных с обострением ИЛФ инфекционная этиология этого события не подтверждена [42].

Исторически критериями обострения ИЛФ являются беспричинное нарастание одышки в течение 1 мес, документированная гипоксемия (ухудшение или тяжелое нарушение газообмена), свежие альвеолярные инфильтраты на рентгенограмме легких и отсутствие другого объяснения, такого как экстрапаренхиматозные причины (пневмоторакс, плевральный выпот, ТЭЛА) или сердечная недостаточность и объемная перегрузка (табл.4) [39]. Обострение может возникать в любой момент заболевания и иногда становится первым проявлением ИЛФ [43]. Обострение ИЛФ сопровождается усилением кашля, лихорадкой, увеличением объема мокроты [41,43]. Факторы риска обострения ИЛФ не установлены, но сообщается о развитии острой дыхательной декомпенсации после торакальных хирургических операций [44], БАЛ [45], назначения некоторых лекарственных препаратов (противоопухолевые препараты, интерфероны, биологические препараты и др.) [39], хотя остается неясным, провоцируют ли эти события истинное обострение ИЛФ или являются причиной соответствующих осложнений.

Прогноз обострения ИЛФ, как правило, неблагоприятный, летальность во время госпитализации достигает 65%, и более 90% – в течение 6 месяцев от начала развития обострения [39].

Гистологически при обострении ИЛФ развивается острое или организуемое диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) или, реже, организуемая пневмония в участках относительно сохранной легочной ткани, в стороне от наиболее фиброзированных зон [39]. В отдельных случаях в биоптатах больных с обострением ИЛФ находили только неосложненную ОИП или организуемую фазу ДАП без гистологических признаков ОИП [46].

**Таблица 4. Определение и диагностические критерии обострения ИЛФ [39].**

<b>Определение</b>
Острое, клинически значимое респираторное ухудшение, характеризующееся новыми, распространенными альвеолярными нарушениями
<b>Диагностические критерии</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Установленный ранее или конкурентный диагноз ИЛФ</li> <li>• Острое ухудшение или развитие одышки – типично меньше одного месяца</li> <li>• КТ: новые билатеральные инфильтраты по типу матового стекла и/или консолидации на фоне картины обычной</li> </ul>

- Ухудшения не могут быть полностью объяснены сердечной недостаточностью или перегрузкой объемом

В настоящее время нет доказанных, эффективных методов терапии обострений ИЛФ. Это оставляет пациенту и клиницисту рассматривать лишь поддерживающую терапию (кислородотерапия, респираторная поддержка) и вмешательства, не имеющие доказательную базу. Многие пациенты с обострением ИЛФ по-прежнему получают системные ГКС, но нет доказательной базы такого подхода. Поэтому в настоящее время невозможно предоставить специфические рекомендации о дозах, пути введения и длительности терапии ГКС при обострении ИЛФ [1]. Также необходим тщательный поиск всех возможных причин обострения ИЛФ и их коррекция [39].

## 12. Осложнения и сопутствующие заболевания при ИЛФ.

Среди наиболее вероятных осложнений ИЛФ следует отметить вторичную легочную гипертензию (ЛГ), формирование «легочного» сердца, гастроэзофагеальный рефлюкс, эмфизему легких [1]. Течение ИЛФ могут ухудшать и такие внешние стимулы как курение, вирусная инфекция и др.

ЛГ (повышение среднего давления в легочной артерии  $\geq 25$  мм рт.ст. по данным Допплер-Эхокардиографии или катетеризации правых камер сердца) наиболее частое осложнение ИЛФ (20-84 % по данным разных авторов). Однако следует исключить и другие причины повышения давления в легочной артерии: ТЭЛА, застойная сердечная недостаточность. Формирование ЛГ ведет к усилению одышки, снижению физических резервов пациента, повышению вероятности летального исхода [1].

Наличие у пациента гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), сопровождается микроаспирацией и может рассматриваться как фактор, ухудшающий течение болезни.

Рак легкого встречается у больных ИЛФ приблизительно в 3-12% [1]. ИЛФ многими авторами рассматривается как фактор риска возникновения рака легкого (предположительно сходные эпигенетические aberrации и патогенетические механизмы развития и прогрессирования, в частности, т.н. aberrантное «заживление раны» при обоих заболеваниях). В то же время существуют и различия: противоопухолевые препараты, применяемые при раке легкого, лучевая терапия и хирургическое вмешательство могут вести к обострению и утяжелению течения ИЛФ. Общим для обоих заболеваний является положительный эффект от применения т.н. молекулярных таргетных препаратов (нинтеданиб).

Особого внимания заслуживает сочетание ИЛФ и эмфиземы, получившего в англоязычной литературе название отдельного синдрома сочетания легочного фиброза и эмфиземы (CPFE – Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema) [47]. Основанием для выделения упомянутого синдрома послужили присущие ему четкие клинические, функциональные, рентгенологические и морфологические характеристики. В синдроме CPFE объединены два разных заболевания: легочный фиброз (преимущественно в

нижних отделах легких) и эмфизема (преимущественно в верхних долях). Отмечено, что синдром CPFE встречается у 8-50% больных ИЛФ (по данным разных авторов), преимущественно у лиц мужского пола старших возрастных групп (старше 65 лет), курильщиков и экс-курильщиков со стажем курения более 40 пачко-лет [47]. Клинической особенностью синдрома CPFE является наличие выраженной одышки при нередко нормальных спирографических показателях. Признаки эмфиземы, выявляемые в верхних долях, включают центрилобулярные, парасептальные и буллезные изменения.

Одним из наиболее частых осложнений синдрома CPFE является легочная гипертензия, которая определяется почти в половине случаев (47%), т.е. чаще, чем при ИЛФ и протекает тяжелее. Наличие ЛГ – плохой прогностический признак: 5-ти летняя выживаемость у больных с синдромом CPFE в сочетании с ЛГ составляет лишь 25, без ЛГ – 75% [47]. Формирование ЛГ у больных с синдромом CPFE (более 75 мм рт.ст.), выявляемое при Допплер-ЭхоКГ, является предиктором летального исхода.

У больных с синдромом CPFE отмечен также высокий риск развития рака легкого (около 33%), что резко ухудшает прогноз. Не исключено, что синдром CPFE является независимым фактором риска развития рака легкого.

Влияние на течение и исход ИЛФ таких сопутствующих заболеваний как ожирение, обструктивное апноэ сна до конца не изучено [1].

### **13. Биомаркеры ИЛФ .**

Данные о прогностическом значении маркеров БАЛ и сыворотки крови немногочисленны и носят ретроспективный характер. С другой стороны, эти биомаркеры недоступны для повседневного клинического использования. Высокмолекулярный гликопротеин KL-6 (Krebs von den Lunden-6) относится в человеческому муцину MUC1, который продуцируется регенерирующими альвеолоцитами II типа [48]. Концентрация KL-6 в сыворотке крови, как было показано, повышается у больных ИЛФ и коррелирует с повышением риска летальности [49]. Маркером, сходным с KL-6, является отечественный маркер альвеоломуцин (ZEG5) [50]. Сывороточные концентрации сурфактантных протеинов SP-A и SP-D также повышаются при ИЛФ и могут прогнозировать выживаемость [51]. Также продемонстрирована взаимосвязь между сывороточным SCL18, другими цитокинами, сывороточным мозговым натрийуретическим пептидом и летальностью [52,53]. Исследование ММП в крови и БАЛ позволяют предположить, что ММП1 и ММП7 тоже повышаются у больных ИЛФ, и уровень ММП7 может коррелировать с тяжестью заболевания [54]. Концентрация SP-A может прогнозировать летальность [55]. Прогностическое значение цитологического анализа БАЛ при ИЛФ не установлено [56]. Согласно предварительным доказательствам, наличие циркулирующих фиброцитов (мезенхимальных клеток-предшественников) связано с более низкой краткосрочной выживаемостью больных ИЛФ [57].



## **14. Медикаментозная терапия ИЛФ.**

### ***Монотерапия кортикостероидами***

Рандомизированные контролируемые исследования монотерапии глюкокортикостероидами (ГКС) не проводились [58,59]. В ретроспективных неконтролируемых исследованиях не достигнуто увеличения выживаемости при монотерапии кортикостероидами, однако допускалось, что у некоторых больных на фоне монотерапии ГКС может улучшиться легочная функция [60,61]. Длительная терапия ГКС сопровождается развитием значительных нежелательных явлений [60].

*Рекомендации:* Больные с ИЛФ не должны получать монотерапию кортикостероидами (**A, 1+**).

### ***Комбинированная терапия ГКС и иммуносупрессантами***

В настоящее время нет убедительных доказательств об улучшении выживаемости больных ИЛФ при терапии комбинированной терапией ГКС и иммуносупрессантами (например, азатиоприном или циклофосфамидом). Однако, риск развития побочных эффектов комбинированной терапии перевешивают вероятность улучшения легочной функции на фоне комбинированной терапии [58].

*Рекомендации:* Больные ИЛФ не должны лечиться комбинацией ГКС и иммуносупрессантами (**A, 1+**).

### ***Монотерапия N-ацетилцистеином***

Положительные результаты о монотерапии N-ацетилцистеином (НАС) получены в рандомизированном контролируемом исследовании, при оценке лечения ГКС, азатиоприном и пероральным ацетилцистеином [62]. В недавно опубликованном исследовании PANTHER-IPF не было получено достоверных различий между группами НАС и плацебо по большинству конечных показателей, включая DL<sub>CO</sub> и ФЖЕЛ. По данным последних исследований, терапия НАС может быть высоко эффективной у пациентов ИЛФ с определенными генетическими полиморфизмами (например, TT генотипом TOLLIP) [63].

*Рекомендации:* Монотерапия N-ацетилцистеином не должна назначаться на рутинной основе всем больным ИЛФ (**B, 1-**).

### ***Комбинация преднизолона, азатиоприна и N-ацетилцистеина***

Ранее иммуносупрессанты считались важной составной частью терапии ИЛФ [1]. Считалось, что терапия двумя препаратами (ГКС плюс азатиоприн или циклофосфамид) может быть эффективнее, чем монотерапия ГКС [1]. Недавно было выполнено повторное исследование со сравнением тройной комбинированной терапии с плацебо для всех трех компонентов [64]. Это многоцентровое рандомизированное клиническое исследование было прекращено досрочно после выявления того, что в группе тройной терапии летальность (риск неблагоприятного исхода hazard ratio (HR) 9,26; 95%ДИ 1,16–74,1) и частота госпитализаций (p<0,001) были выше, чем в группе плацебо.

*Рекомендации:* Не рекомендовано использование комбинации N-ацетилцистеина, азатиоприна и преднизолона в лечении больных ИЛФ (А, 1++).

**Таблица 5. Рекомендации по фармакологической терапии ИЛФ**

Не назначать	Терапия не рекомендована	Терапия возможна	Терапия рекомендована
Тройная комбинация Антикоагулянты Амбризентан	ГКС Цитостатики Колхицин Циклоспорин А Интерферон-γ-1b Бозентан Мацитентан Этанерцепт Силденафил Иматиниб NAC	Антирефлюксная терапия	Нинтеданиб Пирфенидон*

\*Не зарегистрирован в РФ

Также в настоящее время в лечении больных ИЛФ не рекомендовано использование таких препаратов, как варфарин и амбризентан – в клинических исследованиях продемонстрировано ухудшение прогноза пациентов ИЛФ при их назначении (табл.5). Не выявлено положительных эффектов таких препаратов как: иматиниб, силденафил, бозентан и мацитентан, поэтому их использование также не рекомендовано при ИЛФ (табл.5).

К препаратам с доказанной эффективностью при лечении ИЛФ относятся только два препарата: пирфенидон и нинтеданиб.

#### ***Ингибитор тирозинкиназ нинтеданиб***

Нинтеданиб, ранее известный как молекула BIBF 1120, является внутриклеточным ингибитором тирозинкиназ, воздействующих на рецепторы нескольких факторов роста, в том числе фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3), фактора роста фибробластов (FGFR-1, FGFR-2 и FGFR-3) и фактора роста тромбоцитов (PDGFR-α и PDGFR-β), которые играют важную роль в патогенезе ИЛФ. Блокада данных рецепторов приводит к подавлению нескольких профибротических сигнальных каскадов, включая пролиферацию, миграцию и дифференцировку фибробластов и секрецию компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Антифибротическая и противовоспалительная активность нинтеданиба подтверждена в нескольких доклинических исследованиях.

Терапия больных ИЛФ нинтеданибом оценивалась в трех рандомизированных контролируемых исследованиях [65,66]. Целью первого исследования TOMORROW (II фаза) было изучение эффективности и безопасности, в котором 4 разные дозы препарата (50 мг/сут, 100 мг/сут, 150 мг/сут и 150 мг 2 раза в сутки) сравнивали с плацебо [65]. Не было получено различий в летальности между этими группами.

Процент больных со снижением ФЖЕЛ более чем на 10% за 12 мес наблюдения был ниже в группе с самой высокой дозой нинтеданиба ( $p=0,004$ ), при других дозах не отличался по сравнению с плацебо. Больные, получавшие нинтеданиб в любой дозе, переносили меньше обострений ИЛФ (HR 0,16; 95% ДИ 0,04–0,70).

Исследования INPULSIS-1 и INPULSIS-2 представляли собой два зеркальных рандомизированных контролируемых исследования III фазы с участием в общей сложности 1066 больных, которые в соотношении 3:2 получали 150 мг нинтеданиба 2 раза в день или плацебо [66]. В исследование также включались пациенты с проявлениями эмфиземы по КТВР и отношением  $ОФВ_1/ФЖЕЛ \geq 0,7$  [66]. Длительность наблюдения в обоих исследованиях составила 52 нед. На фоне лечения за период исследования у меньшего числа больных произошло абсолютное снижение ФЖЕЛ более чем на 10% (RR 1,16; 95%ДИ 1,06–1,27). Кроме того, скорректированная среднегодовая скорость снижения ФЖЕЛ в группе нинтеданиба оставила 114,7 мл, а в группе плацебо 239,9 мл (разница 125,2 мл, 95%ДИ 77,7–172,8). (RR 1,07; 95%ДИ 1,03–1,11). По данным суммарного анализа всех трех исследований [65,66] было сделано заключение о том, что терапия нинтеданибом приводит к удлинению времени до первого обострения ИЛФ (ОР 0.53; 95%ДИ 0.34-0.83) и увеличению времени до смерти от всех причин (ОР 0.70, 95%ДИ 0.46-1.08) и смерти во время терапии (ОР 0.57, 95%ДИ 0.34-0.97;  $p = 0.0274$ ), соответственно.

Побочные эффекты встречались значительно чаще в группе нинтеданиба (чаще всего - диарея и тошнота), которые, однако, обычно не приводили к прекращению приема препарата. Рекомендации при возникновении побочных явлений при приеме нинтеданиба – уменьшение дозы и прерывание курса терапии для устранения неблагоприятных явлений:

- Временное прекращение (остановка) терапии препаратом, затем
- Повторное начало с сокращенной дозой 100 мг 2 раза в день; и при удовлетворительной переносимости вернуться к дозе 150 мг 2 раза в день
- Уменьшение дозы до 100 мг 2 раза в день без предварительного прерывания лечения;
- Симптоматическая терапия (лоперамид в случае диареи, метоклопромид или ондансетрон в случае тошноты и/или рвоты).
- Рекомендации по режиму питания

*Рекомендации:* Нинтеданиб рекомендован для лечения пациентов ИЛФ (А, 1+).

### **Пирфенидон**

Пирфенидон является пероральным антифибротическим препаратом с множественными эффектами (регуляция профибротических и провоспалительных каскадов цитокинов, уменьшение пролиферации фибробластов и синтеза коллагена) [67]. В исследовании ASCEND пирфенидон существенно уменьшил число больных со снижением ФЖЕЛ более чем на 10% за 52-недельный период [68].

*В настоящее время препарат не зарегистрирован в РФ.*

## 15. Немедикаментозная терапия ИЛФ.

### *Длительная кислородотерапия (ДКТ)*

На сегодня пока отсутствуют исследования, непосредственно изучавшие использование ДКТ у больных с ИЛФ. В одном исследовании ретроспективно сравнивали выживаемость в когорте больных ИЛФ, среди которых 27% получали ДКТ [69]. Многофакторный анализ показал, что кислород не повлиял на выживаемость этих больных. Недостатком данного исследования является его ретроспективный дизайн. Опубликованы некоторые доказательства улучшения физической толерантности на фоне кислородотерапии у больных с гипоксемией покоя [70]. Косвенные доказательства о пользе кислородотерапии при ИЛФ основаны на данных, полученных в двух крупных рандомизированных исследованиях у больных ХОБЛ с гипоксемией (PaO<sub>2</sub> 55–60 мм рт.ст.), где было показано достоверное улучшение выживаемости на фоне ДКТ [71,72].

*Рекомендации.* Больные с ИЛФ и клинически значимой гипоксемией в покое (SpO<sub>2</sub> в покое < 88%; PaO<sub>2</sub> ≤ 55 мм рт.ст.) должны получать ДКТ (С, 2++).

### *Трансплантация легких*

Пятилетняя выживаемость больных с ИЛФ после трансплантации легких составляет от 50 до 56% [73,74]. В одном из исследований с участием 46 больных ИЛФ, направленных на трансплантацию легких, продемонстрировано снижение риска летального исхода в течение 5 лет после трансплантации [75].

Отсутствуют точные данные о наиболее оптимальном времени трансплантации, хотя в целом критерии основаны на диффузионной способности легких и прогрессировании заболевания [76]. Показания к трансплантации легких при ИЛФ представлены в **таблице 6**.

Также остается неясным, есть ли разница в выживаемости после трансплантации одного и обоих легких [77].

### **Таблица 6. Показания к трансплантации легких при идиопатическом легочном фиброзе.**

Гистологический или КТ паттерн обычной интерстициальной пневмонии и один из признаков:

- DL<sub>CO</sub> ниже 40% от должных
- Снижение ФЖЕЛ на 10% и более в течение 6 мес наблюдения
- Снижение SpO<sub>2</sub> ниже 88% во время 6-MWT.
- Сотовое легкое на ВРКТ (счет фиброза > 2).

*Рекомендации:* Больным с ИЛФ при наличии показаний должна выполняться трансплантация легких (С, 2++).

### **ИВЛ при развитии дыхательной недостаточности**

Опубликовано несколько небольших исследований ИВЛ у больных с ИЛФ и дыхательной недостаточностью, во всех получена высокая внутрибольничная летальность [78-80]. В этих исследованиях бы-

ли разные критерии включения, некоторые исследования включали больных с дыхательной недостаточностью неуточненной этиологии [79]. В систематическом обзоре ИВЛ у больных с ИЛФ и дыхательной недостаточностью внутрибольничная летальность составила 87% среди 135 опубликованных наблюдений [81]. Для некоторых больных может быть оправдана неинвазивная вентиляция легких с положительным давлением (в редких случаях ИВЛ может использоваться как «мостик» перед трансплантацией легких).

**Рекомендации.** Большинству больных с дыхательной недостаточностью, обусловленной ИЛФ, ИВЛ не должна проводиться, но этот метод может быть целесообразным у некоторых больных (**C, 2++**).

### ***Легочная реабилитация***

Программы легочной реабилитации включают аэробные и силовые тренировки, тренировки гибкости, обучающие лекции, нутритивную поддержку и психологическую помощь. Недавно легочная реабилитация была изучена у больных ИЛФ. В двух контролируемых исследованиях легочной реабилитации при ИЛФ продемонстрировано увеличение пройденного расстояния, уменьшение симптомов и повышение качества жизни [82,83]. В других неконтролируемых исследованиях получены аналогичные результаты [84-86]. Положительное воздействие легочной реабилитации может быть более значимым у больных с более выраженным ухудшением функционального статуса [84].

**Рекомендация.** Большинству больных с ИЛФ должна проводиться легочная реабилитация (**B, 1+**).

## **16. Лечение осложнений и сопутствующих заболеваний.**

### ***Терапия легочной гипертензии***

Данные о лечении ЛГ (которая обычно определяется как повышение срДЛА > 25 мм рт.ст. при катетеризации правых отделов сердца) у больных ИЛФ весьма ограничены. В целом, наиболее обоснованным методом терапии ЛГ при заболеваниях легких остается длительная кислородотерапия в домашних условиях. У больных с тяжелой ЛГ, подтвержденной при катетеризации правых отделов сердца (то есть при срДЛА > 35 мм рт.ст.), возможна пробная терапия препаратами, созданными для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). В ряде исследований у пациентов с ЛГ на фоне ИЛФ показаны положительные эффекты силденафила – улучшение легочной гемодинамики без ухудшения оксигенации [87] и улучшение дистанции при 6-минутном тесте [88,89]. Также есть данные о положительных эффектах внутривенного эпопростенола у 8 больных (улучшение легочной гемодинамики) [90] и бозентана (увеличение дистанции при проведении 6-МТ и повышение качества жизни) [91]. Необходимы специальные клинические исследования препаратов для лечения ЛГ у данной категории больных.

### ***Терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни***

Сегодня имеются свидетельства того, что медикаментозная или хирургическая терапия ГЭРБ позволяет стабилизировать функцию легких [92,93]. В крупном когортном исследовании продемонстрировано, что использование препаратов для терапии ГЭРБ (ингибиторов протонной помпы или H<sub>2</sub>-блокаторов) у пациентов ИЛФ ассоциировано с меньшей выраженностью легочного фиброза по данным ВРКТ и лучшим прогнозом больных [94]. Кроме того, в этом же исследовании было выявлено, что фундопликация желудка по Ниссену, которая уменьшает не только кислотный рефлюкс, но и некислотный рефлюкс и микроаспирацию, также улучшает выживаемость пациентов ИЛФ [95]. Однако, регулярный прием ингибиторов протонной помпы ассоциирован с повышенным риском переломов шейки бедра и внебольничной пневмонии [96,97]. Модификация образа жизни (прием малых порций пищи, подъем головного конца кровати и др.) являются оправданными рекомендациями для пациентов ИЛФ с симптомами ГЭР.

### **17. Мониторирование клинического течения заболевания.**

Наблюдение за больными ИЛФ необходимо для активного выявления случаев прогрессирующего течения заболевания, для оценки динамики симптомов и выявления осложнений терапии.

#### ***Мониторирование прогрессирования заболевания***

Прогрессирование ИЛФ может проявляться нарастанием респираторной симптоматики, снижением легочной функции, усилением фиброзных изменений на КТВР или эпизодами острого респираторного ухудшения.

При отсутствии других причин прогрессирование ИЛФ определяется по появлению любого из следующих критериев:

- прогрессирование одышки (при объективной оценке);
- прогрессирующее неуклонное снижение ФЖЕЛ (в абсолютных значениях) по сравнению с исходным уровнем;
- прогрессирующее неуклонное снижение DL<sub>CO</sub> (в абсолютных значениях, с коррекцией по гемоглобину) по сравнению с исходным уровнем;
- прогрессирование фиброза или нарастание отека по КТВР по сравнению с исходным уровнем;
- обострения;
- смерть от дыхательной недостаточности.

В нескольких когортных клинических исследованиях подтверждено, что снижение абсолютных значений ФЖЕЛ на 10% (с одновременным снижением DL<sub>CO</sub> или без) либо снижение абсолютных значений DL<sub>CO</sub> на 15% (с одновременным снижением ФЖЕЛ или без) является суррогатным маркером летальности и, при отсутствии других объяснений, маркером прогрессирования заболевания [98,99]. Про-

грессирование болезни также может отражать меньшее (на 5-10%), но неуклонное снижение ФЖЕЛ [100]. В группах плацебо в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что в целом в популяции больных ИЛФ с исходным легким или умеренным нарушением легочной функции среднегодовое снижение ФЖЕЛ составляет около 200 мл [101,102].

Рекомендуется измерять ФЖЕЛ и  $DL_{CO}$  для мониторинга течения ИЛФ в повседневной врачебной практике с интервалом в 3–6 мес.

### ***Мониторирование симптомов***

Важно выявить больных ИЛФ с нарастанием клинических симптомов, в первую очередь, одышки. При нарастании респираторной симптоматики следует оценить прогрессирование заболевания, измерить оксигенацию в покое и при нагрузке и исключить развитие осложнений, например тромбоза глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА.

### ***Мониторирование оксигенации***

Оксигенация с помощью пульсоксиметра должна оцениваться в покое и при физической нагрузке у всех больных вне зависимости от симптомов, для выявления потребности в кислородотерапии, как исходно, так и в процессе наблюдения. В целом, десатурация ниже 88% во время 6-МТ или эквивалентного нагрузочного тестирования является показанием к кислородотерапии [103]. Такие измерения следует выполнять исходно и через каждые 3–6 мес наблюдения.

### ***Мониторирование осложнений и сопутствующих состояний***

У больных ИЛФ могут развиваться такие сопутствующие состояния, как ЛГ, ТЭЛА, рак легкого, ИБС, которые влияют на выживаемость. Однако роль рутинного скрининга для диагностики этих состояний и заболеваний у больных ИЛФ (например, ежегодная КТВР для ранней диагностики рака легкого) не изучена.

При развитии быстрого ухудшения респираторных симптомов следует думать о развитии обострения ИЛФ при исключении других причин такого ухудшения, например ТЭЛА, пневмоторакса, респираторных инфекций или аспирации.

## Критерии (индикаторы) оценки качества медицинской помощи, оказанной пациенту ИЛФ.

### Группа заболеваний или состояний

Код/коды по МКБ-10: J 84.1

#### 1. Событийные (смысловые, содержательные, процессные) критерии качества

- Определена ли тактика ведения больного, сделаны назначения да  или нет
- Проведено ли обследование ФВД больного да  или нет
- Проведено ли обследование ВРКТ больного да  или нет
- Проведено ли обследование больного в динамике да  или нет
- Даны ли рекомендацию по назначению длительной кислородотерапии пациенту с гипоксемией ( $PaO_2 < 55$  мм рт.ст. или  $SpO_2 < 88\%$ ) да  или нет

#### 2. Временные критерии качества

- Полное обследование не позже 10 суток от обращения пациента да  или нет
- Проведена ли пульсоксиметрия не позже 1 суток от поступления пациента да  или нет
- Контроль состояния больного не реже, чем каждые 6 месяцев да  или нет

#### 3. Результативные критерии качества

- диагностические исследования выполнены в полном объёме да  или нет
- даны ли рекомендации по проведению вакцинации от гриппа или от пневмококковой инфекции да  или нет
- даны ли рекомендации по отказу от курения да  или нет

### Порядок обновления клинических рекомендаций

Обновление клинических рекомендаций проводится не реже 1 раза в 12 месяцев. Обновлённый вариант клинических рекомендаций утверждается на заседании исполнительного комитета Российского Респираторного общества.



## Рекомендуемая литература.

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ and ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 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. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Cuello Garcia CA, Azuma A, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Executive Summary An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3–e19.
3. Travis WD, Costabe U, Hansell DM, and 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.
4. Ryu JH, Moua T, Daniels CE, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Evolving concepts. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1130–42.
5. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3: 293–8.
6. El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997; 113: 755–60.
7. Lee J.S., Song JW, Wolters PJ, et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2012; 39: 352–8.
8. Garcia-Sancho Figueroa MC, Carrillo G, Perez-Padilla R, et al. Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case–control study. *Respir Med* 2010; 104: 305–9.
9. Wolters P.J., Collard H.R., Jones K.D. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol.* 2014; 9: 157–79.
10. Hodgson U, Pulkkinen V, Dixon M, et al. ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 149–154.
11. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810–816.
12. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967–972.
13. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 355–361.
14. Richeldi L, Rubin AS, Avdeev S, Udwardia ZF, Xu ZJ. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Medicine* 2015; 13: 237.
15. Johnston IDA, Prescott RJ, Chalmers JC, et al. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax* 1997; 52: 38–44.
16. du Bois RM, Wells AU. Cryptogenic fibrosing alveolitis/idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 32, 43s–55s.
17. Piirila P, Sovijarvi ARA. Crackles: recording, analysis and clinical significance. *Eur Respir J* 1995; 8: 2139–2148.
18. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, Lynch JP III, Colby TV, Travis WD, Gross BH, Kazerooni EA, Toews GB, Long Q, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 904–910.
19. Monaghan H, Wells AU, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Nicholson AG. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2004; 125: 522–526.
20. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, Jain A, Strawderman RL, Flint A, Lynch JP, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1722–1727.
21. Miller JD, Urschel JD, Cox G, Olak J, Young JE, Kay JM, McDonald E. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1647–1650.

22. Carnochan FM, Walker WS, Cameron EW. Efficacy of video assisted thoracoscopic lung biopsy: an historical comparison with open lung biopsy. *Thorax* 1994; 49: 361–363.
23. Leslie KO, Gruden JF, Parish JM, Scholand MB. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 407–423.
24. Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastang C. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 1991; 179: 123-132
25. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246: 697–722.
26. Johkoh T, Sakai F, Noma S, et al. Honeycombing on CT: its definitions, pathologic correlation, and future direction of its diagnosis. *Eur J Radiol* 2014; 83: 27–31.
27. Sverzellati N, Wells AU, Tomassetti S, et al. Biopsy-proved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnostic thin-section CT diagnoses. *Radiology* 2010; 254: 957–964.
28. Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, Wirtz H, Klotsche J, Koschel D, Andreas S, Claussen M, Grohé C, Wilkens H, Randerath W, Skowasch D, Meyer FJ, Kirschner J, Gläser S, Herth FJ, Welte T, Huber RM, Neuhof C, Schwaiblmair M, Kohlhäufel M, Höffken G, Held M, Koch A, Bahmer T, Pittrow D. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J* 2015; 46: 186-196.
29. Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. - Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med*. 1990. 84: 365-369.
30. Doherty MJ, Pearson MG, O’Grady EA, et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax*. 1997. 52: 998-1002.
31. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538-542.
32. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, King TE Jr, Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Thomeer M, Valeyre D, Wells AU. 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.
33. Nathan SD, du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, Noble PW, Sahn SA, Valeyre D, Weycker D, King TE Jr. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2015; 109: 914-922.
34. Nicholson A.G. Interstitial pneumonias. In: Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. Third Edition. /Ed. Philip T. Cagle, Armando E. Fraire, Joseph F. Tomashefski, Jr., Carol F. Farver. Springer Science+Business Media, LLC. 2008: 695-721.
35. Agarwal R, Jindal SK. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 227–235.
36. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 517–525.
37. King TE, Toose JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171–1181.
38. Kim D.S., Collard H.R., King T.E. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 285-92.
39. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265–275.
40. Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C, Nishioka M, Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 79–83.
41. Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, Zompatori M, Trisolini R, Saragoni L, Poletti V. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003; 22: 821–826.
42. Konishi K, Gibson KF, Lindell KO, Richards TJ, Zhang Y, Dhir R, Bisceglia M, Gilbert S, Yousem SA, Song JW, et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 167–175.

43. Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006; 27: 143–150.
44. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, Yokoi T, Johkoh T, Oishi T, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, du Bois RM. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med* 2006; 100: 1753–1759.
45. Hiwatari N, Shimura S, Takishima T, Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J Exp Med* 1994; 174: 379–386.
46. Parambil JG, Myers JL, Ryu JH. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest* 2005; 128: 3310–3315.
47. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF; 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.
48. Stahel RA, Gilks WR, Lehmann HP, Schenker T. Third International Workshop on Lung Tumor and Differentiation Antigens: overview of the results of the central data analysis. *Int J Cancer Suppl* 1994; 8: 6–26.
49. Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, Fukuhara H, Yamakido M, Akiyama M. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity: sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest* 1989; 96: 68–73.
50. Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С., Авдеев С.Н., Чуканов С., Черняк А.В., Самсонова М.В., Чучалин А.Г. Гликозилированный муцин-антиген ЗЕГ5 – сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких. *Пульмонология* 1998; №2: 22-27.
51. Greene KE, King TE Jr, Kuroki Y, Bucher-Bartelson B, Hunninghake GW, Newman LS, Nagae H, Mason RJ. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 19: 439–446.
52. Shinoda H, Tasaka S, Fujishima S, Yamasawa W, Miyamoto K, Nakano Y, Kamata H, Hasegawa N, Ishizaka A. Elevated CC chemokine level in bronchoalveolar lavage fluid is predictive of a poor outcome of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2009; 78: 285–292.
53. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M, Behr J. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 744–750.
54. Rosas IO, Richards TJ, Konishi K, Zhang Y, Gibson K, Lokshin AE, Lindell KO, Cisneros J, Macdonald SD, Pardo A, et al. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med* 2008; 5: e93.
55. Phelps DS, Umstead TM, Mejia M, Carrillo G, Pardo A, Selman M. Increased surfactant protein-A levels in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004; 125: 617–625.
56. McCormack FX, King TE Jr, Bucher BL, Nielsen L, Mason RJ. Surfactant protein A predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 751–759.
57. Moeller A, Gilpin SE, Ask K, Cox G, Cook D, Gauldie J, Margetts PJ, Farkas L, Dobranowski J, Boylan C, et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 588–594.
58. Davies HR, Richeldi L, Walters EH. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003134.
59. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD002880.
60. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch JP III, Gross BH, Cascade PN, Spizarny DL, Flint A, Schork MA, Whyte RI, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1063–1072.
61. Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP III, Kazerooni EA, Gross BH, Strawderman RL, Hariharan K, Flint A, Martinez FJ. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001; 110: 278–282.
62. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B, Laurent F, et al. IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353 2229–2242.

63. Oldham JM, Ma S-F, Martinez FJ, et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1475–1482.
64. Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968–1977.
65. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079–1087.
66. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, et al.; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–2082.
67. Oku H, Shimizu T, Kawabata T, Nagira M, Hikita I, Ueyama A, Matsushima S, Torii M, Arimura A. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2008; 590: 400–408.
68. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, et al. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–2092.
69. 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: 1172–1178.
70. Morrison DA, Stovall JR. Increased exercise capacity in hypoxemic patients after long-term oxygen therapy. *Chest* 1992; 102: 542–550.
71. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391–398.
72. 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.
73. Mason DP, Brizzio ME, Alster JM, McNeill AM, Murthy SC, Budev MM, Mehta AC, Minai OA, Pettersson GB, Blackstone EH. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1121–1128.
74. Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, Whitford H, Westall G, Williams T, Snell G. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant Proc* 2009; 41: 289–291.
75. Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugiere O, Marrash-Chahla R, Leseche G, Fournier M. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 469–475.
76. Egan JJ, Martinez FJ, Wells AU, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax* 2005; 60: 270–273.
77. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Dauriat G, Jebrak G, Fournier M, Leseche G, Porcher R, Mal H. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2009; 151: 767–774.
78. Stern JB, Mal H, Groussard O, Brugiere O, Marceau A, Jebrak G, Fournier M. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2001; 120: 213–219.
79. Al-Hameed FM, Sharma S. Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J* 2004; 11: 117–122.
80. Mollica C, Paone G, Conti V, Ceccarelli D, Schmid G, Mattia P, Perrone N, Petroianni A, Sebastiani A, Cecchini L, et al. Mechanical ventilation in patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2010; 79: 209–215.
81. Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir Med* 2008; 102: 1355–1359.
82. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* 2008; 63: 549–554.

83. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S, Nishimura K, Taniguchi H. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008; 13: 394–399.
84. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, Hilling L, Rigler J, Farrell S, Cayou C, Shariat C, Collard HR. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009; 135: 442–447.
85. Jastrzebski D, Gumola A, Gawlik R, Kozielski J. Dyspnea and quality of life in patients with pulmonary fibrosis after six weeks of respiratory rehabilitation. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 139–148.
86. Naji NA, Connor MC, Donnelly SC, McDonnell TJ. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in restrictive lung disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2006; 26: 237–243.
87. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895–900.
88. Madden BP, Allenby M, Loke T, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol* 2006; 44: 372–376.
89. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 897–899.
90. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbruck B, Grimminger F, Seeger W. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 600–607.
91. Minai OA, Sahoo D, Chapman JT, Mehta AC. Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir Med* 2008; 102: 1015–1020.
92. Raghu G., Yang S.T., Spada C., et al. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006; 129: 794–800.
93. Linden P.A., Gilbert R.J., Yeap B.Y., et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 438–446.
94. Lee J.S., Ryu J.H., Elicker B.M., et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:1390–4.
95. Savarino E., Bazzica M., Zentilin P., et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 408–413.
96. Gulmez S.E., Holm A., Frederiksen H., et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 950–955.
97. Yang Y.X., Lewis J.D., Epstein S., et al: Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947–2953.
98. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538–542.
99. King TE Jr, Safrin S, Starko KM, Brown KK, Noble PW, Raghu G, Schwartz DA. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 127: 171–177.
100. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA, Hansell DM, du Bois RM, Wells AU. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 830–836.
101. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, King TE Jr, Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 125–133.
102. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040–1047.
103. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–117.

## Приложение А1. Состав рабочей группы

<b>Чучалин А.Г.</b>	Директор ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава РФ, академик РАН, профессор, д.м.н.
<b>Авдеев С.Н.</b>	Заведующий клиническим отделом, заместитель директора по научной работе, ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н.
<b>Айсанов З.Р.</b>	Заведующий отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, профессор, д.м.н.
<b>Белевский А.С.</b>	Заведующий кафедрой пульмонологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, профессор, д.м.н.
<b>Демура С.А.</b>	Ассистент кафедры патологической анатомии имени А.И. Струкова ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, к.м.н.
<b>Илькович М.М.</b>	Директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, зав. кафедрой пульмонологии ФПО ПСПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, профессор, д.м.н.
<b>Коган Е.А.</b>	Заведующая кафедрой патологической анатомии имени А.И. Струкова ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, профессор, д.м.н.
<b>Самсонова М.В.</b>	Заведующая лаборатории патологической анатомии и иммунологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, д.м.н.
<b>Сперанская А.А.</b>	Доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, профессор, д.м.н.
<b>Тюрин И.Е.</b>	Заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ, главный внештатный специалист по лучевой диагностике Минздрава РФ, профессор, д.м.н.
<b>Черняев А.Л.</b>	Заведующий отделом патологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, профессор, д.м.н.
<b>Черняк Б.А.</b>	Заведующий кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии ГБОУ ДПО «Иркутская медицинская академия последипломного образования», профессор, д.м.н.
<b>Черняк А.В.</b>	Заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, к.м.н.
<b>Шмелев Е.И.</b>	Заведующий отделом дифференциальной диагностики ЦНИИТ РАМН, профессор, д.м.н., заслуженный деятель науки РФ

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

### Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

**Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций.**

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

### Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

### Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. Был использован вопросник MERGE, разработанный и предназначенный для детальной оценки и адаптации в соответствии с требованиями Российского Респираторного Общества (РРО) для соблюдения оптимального баланса между методологической строгостью и возможностью практического применения.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

#### **Таблицы доказательств:**

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

#### **Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

консенсус экспертов.

**Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций.**

<b>Сила</b>	<b>Описание</b>
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов <i>или</i> группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов <i>или</i> экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; <i>или</i> экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; <i>или</i> экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

#### **Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):**



Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

#### **Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

#### **Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

#### **Описание метода валидации рекомендаций:**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов. Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

#### **Консультация и экспертная оценка:**

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РРО для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций. Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

#### **Рабочая группа:**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

#### **Основные рекомендации:**

Сила рекомендаций (A – D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

## Приложение В. Информация для пациента.

Идиопатический легочный фиброз – заболевание легких, при котором происходит повреждение и утолщение стенок легочных альвеол. Альвеолы – это такие маленькие «мешочки», через стенки которых происходит проникновение кислорода из воздуха в кровь. При поражении альвеол легочная ткань уплотняется (фиброзируется), что приводит к необратимому прогрессирующему снижению функции легких. Синонимами идиопатического легочного фиброза являются: идиопатический фиброзирующий альвеолит, фиброзирующий альвеолит. Как правило, заболевание возникает в возрасте старше 40 лет. К сожалению, до сих пор причина этой болезни не известна.

У кого может возникнуть идиопатический легочный фиброз (ИЛФ)?

В группе риска находятся:

- курильщики;
- люди, работающие во вредных производственных условиях;
- пациенты с отягощенной наследственностью (если ИЛФ есть у близких родственников).

Симптомы идиопатического легочного фиброза.

Как правило, заболевание начинается медленно и незаметно для больного. Для ИЛФ характерны следующие симптомы:

- одышка при физической нагрузке (сначала при выраженной нагрузке, затем и в покое).
- сухой кашель;
- утомляемость;
- головокружение;
- тревога;
- снижение веса.

Для подтверждения диагноза доктору обязательно нужно исключить заболевания легких известной природы, которые могут также проявляться кашлем и прогрессирующей одышкой. Если в результате тщательного обследования явной причины этих симптомов не найдено, то заболевание считают идиопатическим (неизвестной природы).

При подозрении на идиопатический легочный фиброз минимальный план обследования включает:

- анализ крови;
- исследование функции внешнего дыхания (спирография), которая помогает более точно определить причину одышки, т.к. она чаще всего встречается при ХОБЛ, эмфиземе легких, бронхиальной астме и других заболеваниях;
- компьютерную томографию легких. В настоящее время компьютерная томография легких является одной из самых точных методик диагностики идиопатического легочного фиброза.

Если после тщательно проведенного расспроса, осмотра и проведенных исследований у доктора остаются сомнения в диагнозе, то проводится биопсия легких. Биопсия – процедура, при которой хирург оперативным путем получает маленький участок ткани пациента (в данном случае - легочной ткани). Затем полученный образец под микроскопом исследует врач-морфолог, для того чтобы найти признаки идиопатического легочного фиброза.

### **Лечение идиопатического легочного фиброза.**

К препаратам с доказанной эффективностью при лечении ИЛФ относятся только два препарата с антифибротической активностью: нинтеданиб и пирфенидон. Данные препараты позволяют приостановить прогрессирование заболевания и, возможно, продлить жизнь пациента. При быстром ухудшении самочувствия, внезапном нарастании одышки необходимо срочно обратиться к Вашему доктору. Такая ситуация часто требует госпитализации в больницу. Для профилактики обострений Ваш лечащий доктор может рекомендовать противогриппозную вакцинацию 1 раз в год и однократную антипневмококковую вакцинацию (для профилактики развития воспаления легких).

Самым эффективным способом лечения ИЛФ является трансплантация легких – хирургическая операция по замене поврежденных легких на легкие здорового донора.

### **При ИЛФ больному необходимо:**

- обязательно прекратить курение (в том числе пассивное), т.к. оно способствует прогрессированию болезни;
- участвовать в программах легочной реабилитации. Инструктор лечебной физкультуры расскажет Вам о различных дыхательных упражнениях, которые способствуют уменьшению одышки и общей слабости;
- лечить рефлюксную болезнь (при ее наличии). Гастроэзофагеальная (желудочно-пищеводная) рефлюксная болезнь – заболевание, при котором происходит заброс небольшого количества кислоты из желудка в пищевод и дыхательные пути. Доказано, что это заболевание способствует прогрессированию ИЛФ. Лечение рефлюксной болезни поможет уменьшить повреждение легких при ИЛФ;
- регулярно принимать лекарственные препараты, которые назначил Ваш лечащий доктор. В последние годы ведется активная разработка перспективных препаратов для лечения больных с ИЛФ. Уточните у своего лечащего врача о возможности наблюдения и лечения в крупном научно-исследовательском учреждении (например, НИИ пульмонологии), где могут быть доступны современные препараты;
- проводить длительную кислородотерапию. При ИЛФ, со временем, возникает гипоксемия (низкое содержание кислорода в крови).

**Приложение С. Шкалы оценки, опросники.**

**Шкала GАР\*.**

	<b>Предикторы</b>	<b>Баллы</b>
<b>G</b>	<b>Пол</b>	
	Женщины	0
	Мужчины	1
<b>A</b>	<b>Возраст, лет</b>	
	≤60	0
	61-65	1
	≥65	2
<b>P</b>	<b>Физиология</b>	
	<b>ФЖЕЛ, % должных</b>	
	>75	0
	50-75	1
	<50	2
	<b>DLCO, % должны</b>	
	>55	0
	36-55	1
	≤35	2
Не могут выполнить	3	

**Стадии ИЛФ по шкале GАР и риск летального исхода\*.**

<b>Стадии</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>Баллы</b>	0-3	4-5	6-8
<b>Летальность</b>			
1 год	5.6	16.2	39.2
2 года	10.9	29.2	62.1
3 года	16.3	42.1	76.8

\* Ley et al. Ann Intern Med 2012; 156: 684–91.