

Идиопатический легочный фиброз

IDIOPATHIC
PULMONARY
FIBROSIS

Врач-терапевт,
аллерголог-иммунолог,
к.м.н.

А.Н. Латышева

2020

Определение

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ)

► хроническое прогрессирующее фиброзное интерстициальное заболевание легких, характеризующееся накоплением рубцовой ткани и, следовательно, утолщением нормальных стенок легкого, что приводит к нарушению газообмена и ограниченной вентиляции, а также наличием гистологического и / или рентгенологического паттерна обычной интерстициальной пневмонии

Код МКБ -10

| МКБ - 10 | |
|----------|--|
| Код | Название |
| J 84.1 | Другие интерстициальные легочные болезни с упоминанием о фиброзе |

ИЛФ



составляет от 20% до 50% всех случаев интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ)

представляет собой наиболее частую и тяжелую из идиопатических интерстициальных пневмоний, группу ИЗЛ неизвестной этиологии

считается редким заболеванием (встречается менее чем в 5 случаях на 10 000 человеко-лет)

средняя продолжительность жизни у пациентов, не получающих антифибротическую терапию, составляет всего 3-4 года

около 20% людей с этим заболеванием выживают в течение 5 лет



Течение заболевания для отдельного пациента в настоящее время предсказать невозможно

НО данные из клинических испытаний полезны для характеристики прогрессирования ИФЛ на уровне популяции

Является заболеванием неизвестной этиологии, что делает разработку эффективных лекарственных препаратов сложной задачей

Лишь около 60% пациентов с ИФЛ получают нинтеданиб или пирфенидон (данные из Европы и США)

Период относительной стабильности в форсированной жизненной емкости (FVC) не означает, что FVC останется стабильной в ближайшем будущем

По мере прогрессирования заболевания функция легких снижается, что сопровождается усилением одышки и функциональных возможностей и ухудшением качества жизни

Обострения ИФЛ (ухудшение дыхания с признаками нового двустороннего помутнения или признаками маточного стекла при проведении КТ) могут происходить в любое время в течение заболевания и приводят к высоким показателям смертности

Большинство пациентов с ИФЛ умирают от обострений или дыхательной недостаточности



Больной ИФЛ, кто он?

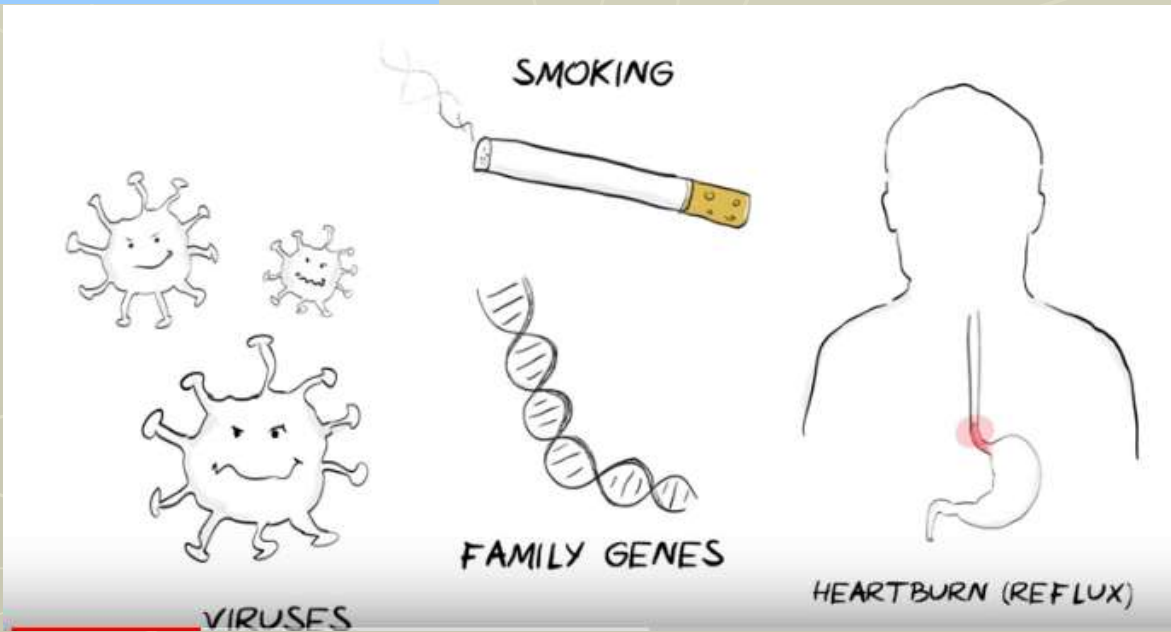
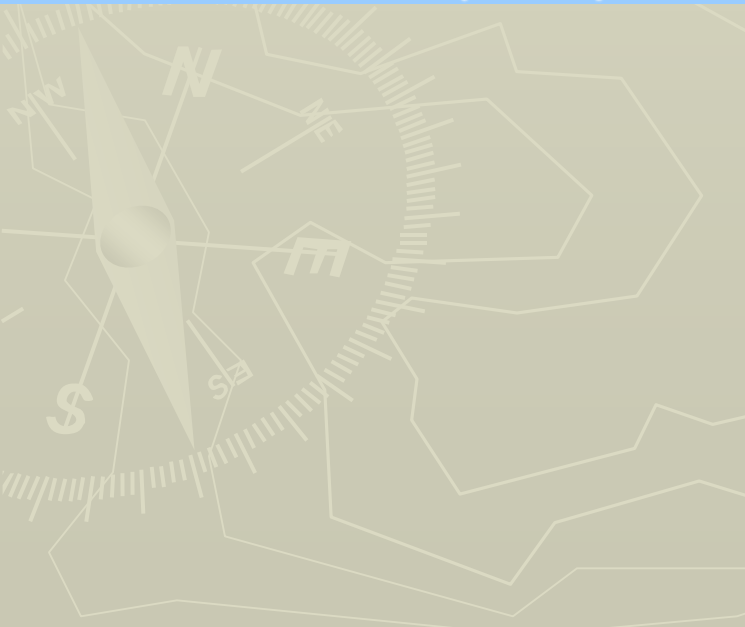
Развитие ИФЛ может быть вызвано сложным взаимодействием между

- генетической предрасположенностью,**
- факторами окружающей среды,**
- наличием гатроэзофагеального рефлюкса**
- и легочной инфекцией**

Потенциальные факторы риска ИЛФ



- Курение (более 20 пачка\лет)
- Внешнесредовые ингаляционные воздействия, не связанные с курением
- Вирусная инфекция
- Гастро-эзофагеальный рефлюкс
- Семейный фиброз легких
- Генетические факторы



Факторы риска развития идиопатического легочного фиброза

1. Возраст и пол

✍ Средний возраст пациента 65 лет

✍ Старение является основным фактором риска ИФЛ:

- Аномальные короткие теломеры наблюдались в альвеолярном эпителии пациентов с ИФЛ

- мутации теломеразы (фермент, который поддерживает длину теломер) были обнаружены при семейном анамнезе ИФЛ

- Старение эффективно не приводит к сворачиванию белка в ER 40

- патологическое накопление развернутого белка увеличивает стресс и апоптоз.

- старение окисляет белки, такие как глутатион, и модифицирует функцию мезенхимальных стволовых клеток, что приводит к нарушениям регенерации альвеолярного эпителия

✍ Частота и распространенность ИФЛ выше у мужчин, чем у женщин

от 1,6 : 1

до 2 : 1

✍ но у женщин прогноз лучше



Факторы риска развития идиопатического легочного фиброза

Вполне вероятно, что ИФЛ у мужчин встречается чаще, потому что они имеют высокий уровень курения и занимаются профессиями, которые подвергают их воздействию вдыхаемых веществ

2. Экологический фактор

Курение

- риск ИФЛ увеличивается с более чем 20 пачками лет курения
- риск ИФЛ из-за курения высокий как семейной, так и спорадической ИФЛ
- риск IPF сохраняется после прекращения курения, особенно у взрослых в возрасте от 60 до 70 лет

Другие вредные воздействия: домашний скот, древесная и металлическая пыль, каменные и дизельные частицы

- у пациентов с IPF, подвергшихся воздействию пыли, диагностируется IPF в более раннем возрасте



Факторы риска развития идиопатического легочного фиброза

3. Другие заболевания

IPF связан с другими заболеваниями:

- ✍ рефлюкс-эзофагит,
- ✍ сахарный диабет,
- ✍ туберкулез легких,
- ✍ нетуберкулезные заболевания,
- ✍ болезни сердца,
- ✍ рак легких,
- ✍ ХОБЛ

✍ предложена связь с вирусными заболеваниями (герпесвирусами (вирус Эпштейна-Барр, ЦМВ часто обнаруживались в легочной при IPF, обнаружение антител к вирусу гепатита С в сыворотке крови часто обнаруживается)

4. Семейный легочный фиброз и генетическая предрасположенность



Современные вопросы патогенеза

В основе ИФЛ лежит разрастание соединительной ткани

Первой концепцией патогенеза ИЛФ была концепция воспаления альвеолярной стенки, ведущего к продукции фиброгенных медиаторов.

Однако применение стероидных противовоспалительных препаратов не дало желаемых результатов и приводило только к прогрессированию заболевания.

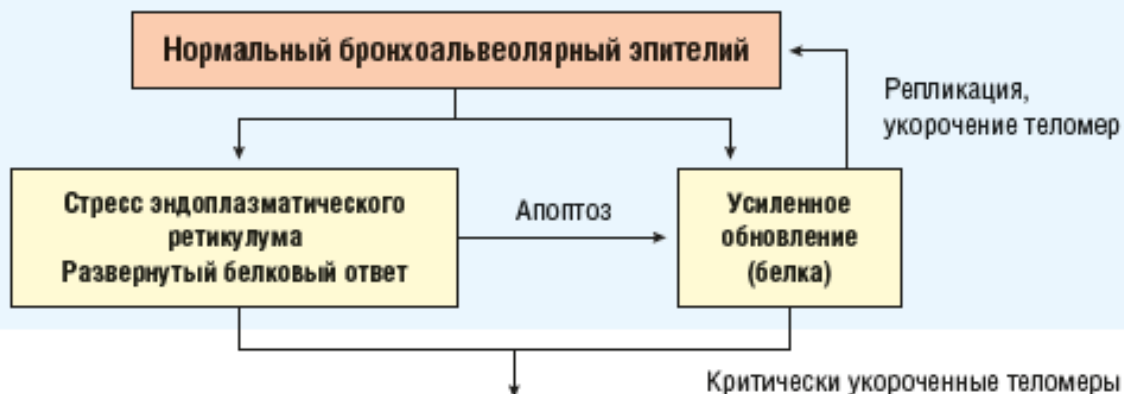
**Постепенно концепция повреждения альвеолярного эпителия вылилась в теорию о 3-стадийном развитии ИЛФ
заболевание вызвано стойким микро-повреждением альвеолярного эпителия в сочетании с патологическим процессом восстановления**

Продолжающаяся замена альвеолярной ткани на фиброзные поражения искажает структуру легких, что приводит к уменьшению объема легких, нарушению газообмена и, в конечном итоге, к смерти

3-х стадийное развитие ИЛФ

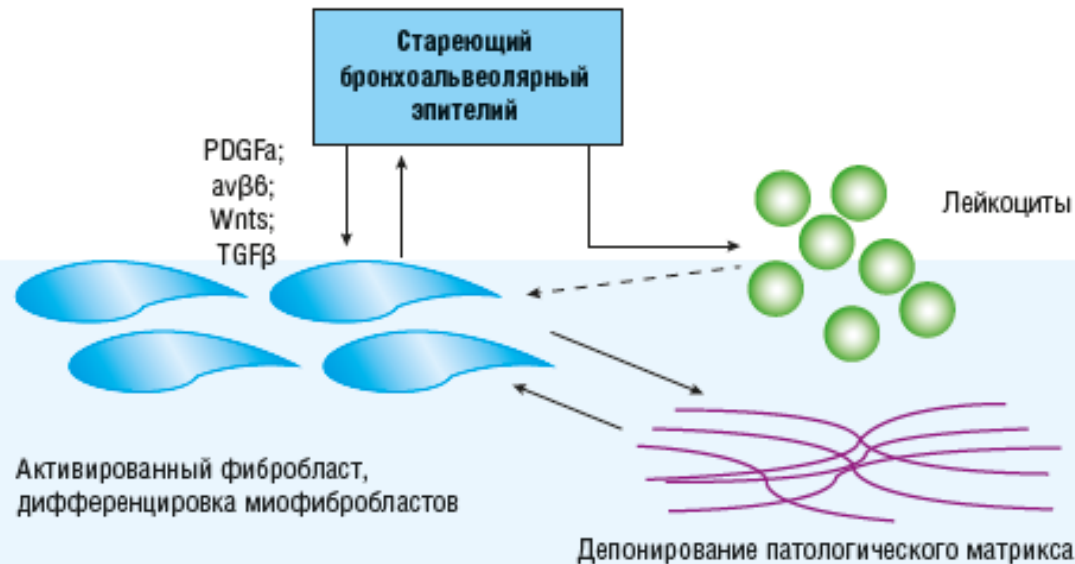
Стадия предрасположенности

I. Рецидивирующие экологические факторы приводят к ускоренному делению альвеолоцитов II типа у генетически предрасположенных лиц



Стадия активации

II. Патологические изменения легочного эпителия, физиологическое старение клеток, активация фибробластов

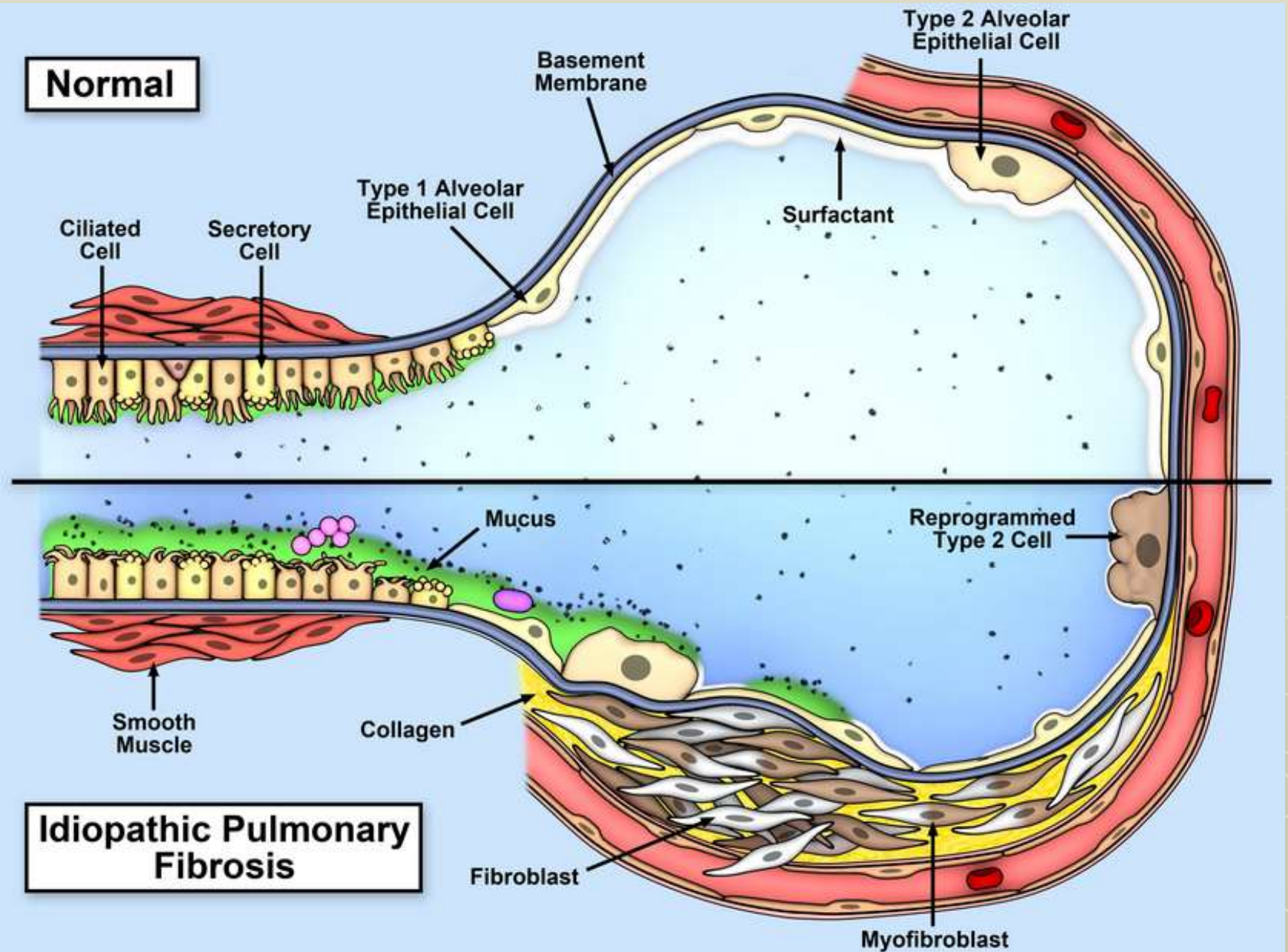


Стадия развития

III. Дифференцировка фибробластов в миофибробласты приводит к ремоделированию ткани легкого

PDGFa — тромбоцитарный фактор роста, лиганд α ; $\alpha v \beta 6$ — интегрин $\alpha v \beta 6$; Wnts — Wnt-лиганды; TGF β — трансформирующий ростовой фактор β

Патогенез



Патогенез ИЗЛ

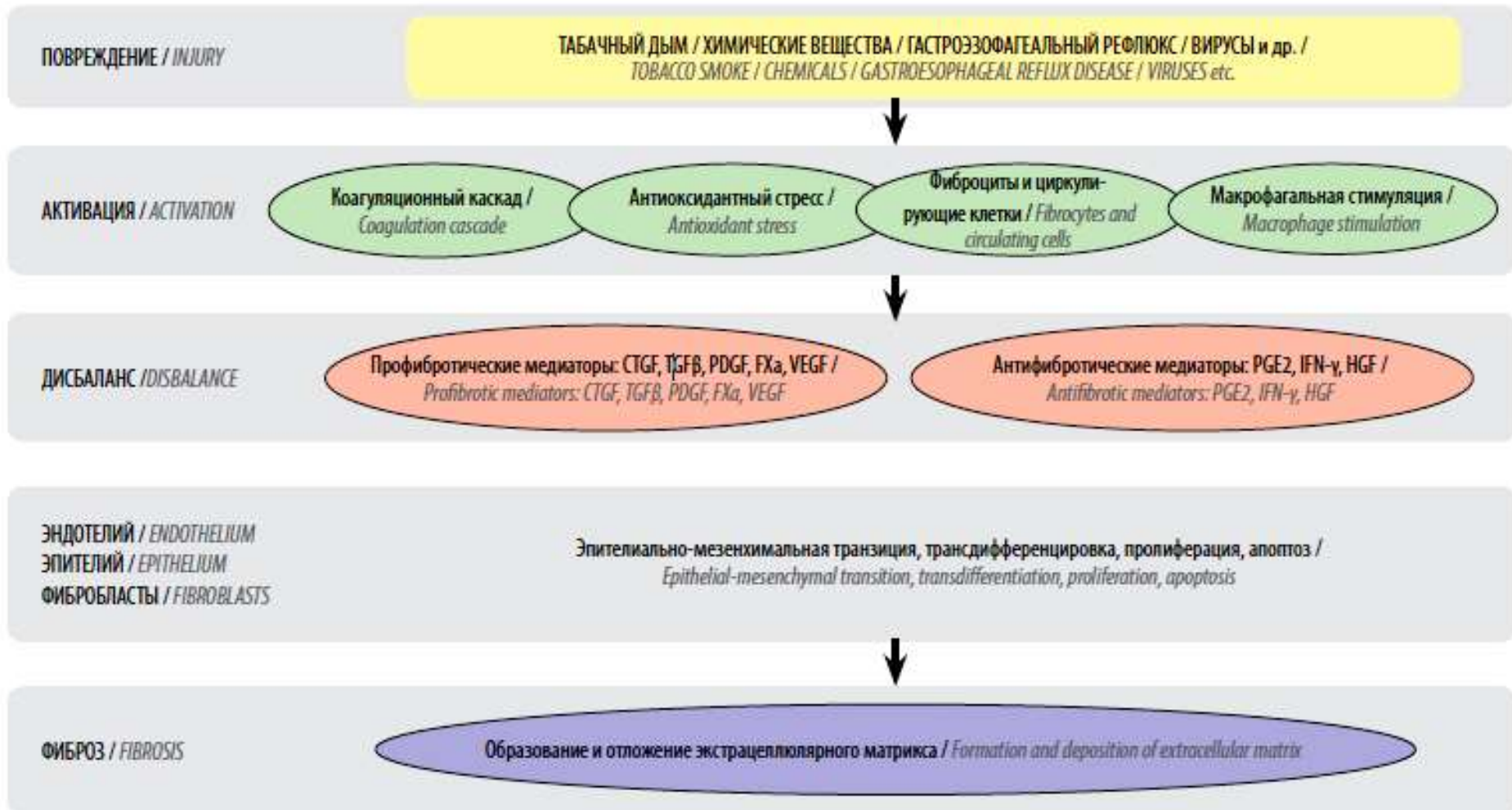
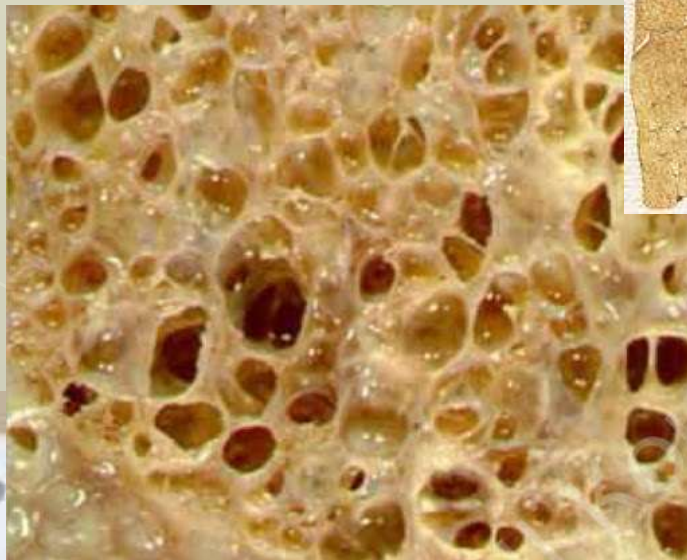


Рис. 1. Схема патогенеза идиопатического легочного фиброза. CTGF – фактор роста соединительной ткани, TGF β – трансформирующий фактор роста β , PDGF – фактор роста тромбоцитов, FXa – активированный X фактор свертывания крови, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, PGE2 – простагландин E2, IFN γ – интерферон γ , HGF – фактор роста гепатоцитов (адаптировано из: T.M. Maher. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathobiology of novel approaches to treatment. Clin Chest Med 2012;33(1):69–83 [7])

Диагностика



Когда нужно заподозрить ИФЛ и направить на R-легких



- ▶ возраст старше 45 лет
- ▶ постоянное одышка при физической нагрузке
- ▶ постоянный кашель
- ▶ двусторонние инспираторные хрипы при прослушивании грудной клетки
- ▶ Пальцы «барабанные палочки»
- ▶ нормальная спирометрия или нарушенная спирометрия, как правило, с ограничительным рисунком, но иногда с препятствующим рисунком.



Диагностика

Жалобы, анамнез:

- постепенно нарастающая преимущественно инспираторная одышка, имеющая тенденцию к нарастанию, сопровождающаяся ощущением неполноты вдоха
 - длительный непродуктивный кашель, не меняющийся под влиянием муколитиков и мукорегуляторов
 - снижение толерантности к физическим нагрузкам
- ☞ кашель и одышка, неизменно ухудшаются по мере прогрессирования заболевания
- ☞ кашель является независимым предиктором прогрессирования заболевания (определяется как прогнозируемое снижение FVC $\geq 10\%$, прогнозируемое снижение DLco $\geq 15\%$, трансплантация легкого или смерть) в течение следующих 6 месяцев
- ☞ Увеличение тяжести одышки также является предиктором смертности
- ☞ По мере прогрессирования ИФЛ усиление симптомов затрудняет выполнение пациентами задач, требующих даже легкой нагрузки

Диагностика



Физикальное обследование:

- Снижение массы тела
- Изменение ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек» (50-90%)
- Аускультация легких: крепитация в проекции нижних долей легких по типу "треска целлофана" или конечно-инспираторная крепитация, которую сравнивают с застежкой молнией (хрипы «Velcro»)

Крепитация при ИЛФ выслушивается на высоте вдоха, т.е. в конечно-инспираторный период.


На ранних стадиях она негромкая и высокая по частоте, на поздних – грубая




Клиническая картина

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



Описанная клиническая картина может наблюдаться и при других диффузных заболеваниях легких, и поэтому клинических признаков недостаточно для установления диагноза ИЛФ



Диагностика

Лабораторные исследования:

Общий анализ крови:

- вторичный эритроцитоз,
- повышение уровня гемоглобина,
- умеренный лейкоцитоз,
- повышение СОЭ (при развитии обострения ИЛФ);

ЛДГ – умеренное повышение у части пациентов

РФ, ANA - у $\leq 20\%$ пациентов)

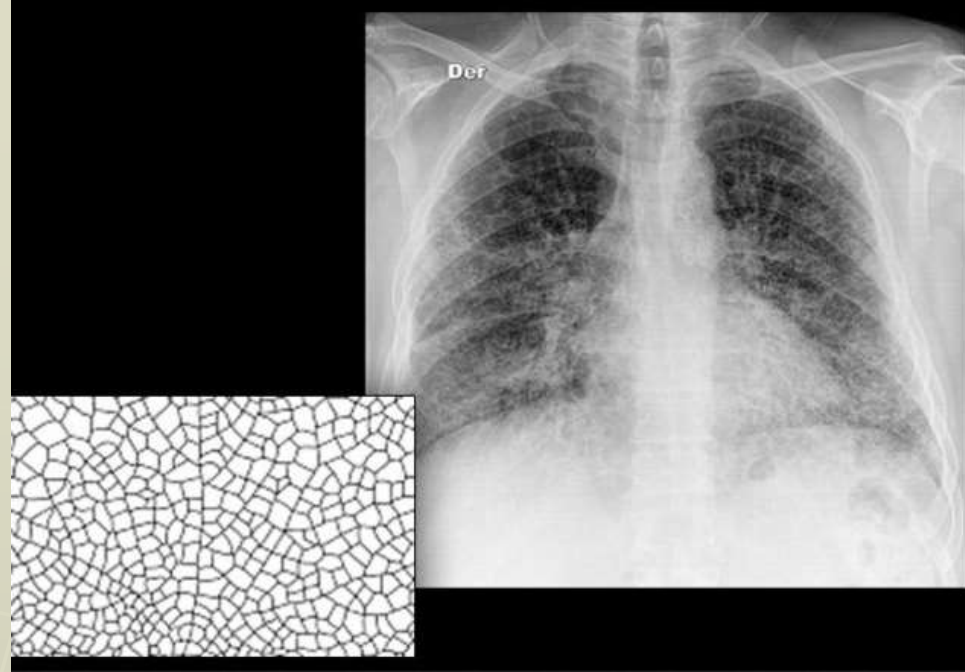
Исследование газов артериальной крови – признаки гипоксии, гипоксемии, гиперкапнии;

Pro-BNP – повышение уровня при развитии правожелудочковой недостаточности в результате ЛАГ;

Исследование маркеров вирусов: CMV, EBV, герпесвирусы.

Диагностика

Инструментальные исследования:

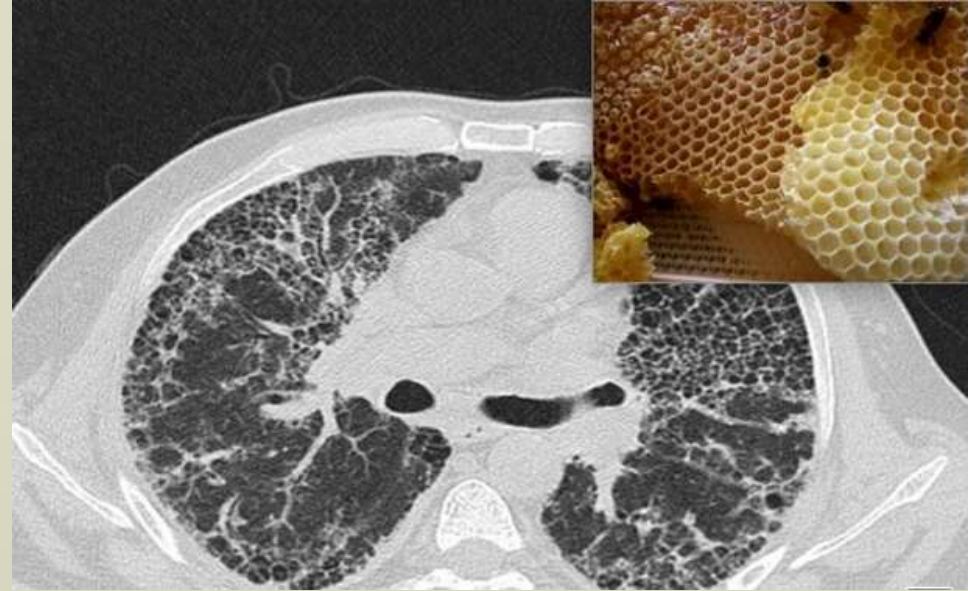


Обзорная R-графия легких:

- диффузная мелкосетчатая (мелкоячеистая) деформация легочного рисунка за счет интерстициального компонента;
- двухсторонняя локализация изменений с преимущественным поражением кортикальных отделов, над диафрагмой;
- уменьшение объема легких с высоким расположением купола диафрагмы и более горизонтальным расположением сердечной тени;
- возможно расширение корней легких за счет высокого расположения купола диафрагмы, расширения крупных легочных артерий при развитии ЛАГ, небольшого увеличения бронхопульмональных лимфатических узлов.

Диагностика

Инструментальные исследования:



КТ (КТВР): является обязательным методом обследования для всех пациентов с предполагаемым ИЛФ

Метод позволяет более точно, чем при R-графии, оценить характер изменений легочной ткани, и выбрать место для биопсии при ее необходимости **КТ-ангиография легких с отображением артериальной и венозной фазы**

КТ-картина легких при ИЛФ: при R-графии и КТ легких отражаются морфологические изменения в легких, которые определяются как обычная интерстициальная пневмония (ОИП). Наибольшее диагностическое значение имеет сочетание основных признаков, создающих классическую КТВР-картину ИЛФ

КТВР признаки ОИП

👉 Диагноз ИЛФ является клиническим.

👉 КТВР отражаются морфологические изменения в легких, которые определяются как ОИП.

👉 Наибольшее диагностическое значение имеет сочетание основных признаков, создающих классическую КТВР картину заболевания

👉 Поскольку не все признаки ОИП могут быть одинаково выражены у конкретного пациента на данном этапе течения заболевания, заключение по результатам КТВР носит вероятностный характер.



| Картина ОИП | Возможная картина ОИП | Признаки, противоречащие картине ОИП |
|---|---|--|
| Преобладание в базальных, кортикальных отделах легких | Преобладание в базальных, кортикальных отделах легких | Преобладание симптома «матового стекла» |
| Диффузные ретикулярные изменения | Диффузные ретикулярные изменения | Участки консолидации |
| «Сотовое» легкое, с / без тракционных бронхоэктазов | Отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии | Одиночные очаги |
| Отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии | | Очаговые диссеминации |
| | | Преобладание изменений в верхних и средних отделах |
| | | Перибронховаскулярное распределение изменений |
| | | Воздушные кисты вне кортикальных отделов |

Категории изменений на КТВР-картине и патоморфологической картине биоптата легких в сравнении с образцом ОИП (на основе международных рекомендаций ATS/ERS/JRS/ALAT 2018)

| Категории изменений | Критерии КТВР |
|---|---|
| ОИП | <ul style="list-style-type: none"> • ретикулярные изменения, • доминирует субплевральная и базальная локализация • картина «медовых сот» с бронхоэктазами/эктазиями бронхиол вследствие растяжения или без них |
| вероятная ОИП | <ul style="list-style-type: none"> • ретикулярные изменения, доминирует субплевральная и базальная локализация • наличие бронхоэктазов/эктазий бронхиол вследствие растяжения • возможно наличие слабо выраженных изменений по типу «матового стекла» |
| не дает определенного ответа относительно ОИП | <ul style="list-style-type: none"> • доминирует субплевральная и базальная локализация • едва заметные ретикулярные изменения, возможно наличие слабо выраженных изменений по типу «матового стекла» и деформации бронхов ("ранняя ОИП") <p>характер и распределение изменений не указывают на одну этиологию ("действительно неопределенная картина")</p> |
| альтернативный диагноз | <ul style="list-style-type: none"> • нарушения или их распределение типичны для других интерстициальных заболеваний (кисты, узелки, картина мозаики, участки консолидации, изменения по типу «матового стекла», • перибронхиальная локализация, • увеличенные лимфатические узлы, • жидкость в плевральной полости/изменения в плевре, пищеводе, ребрах, изменения, доминирующие в верхних и/или средних долях) |

Диагностика

Биопсия

(открытая, видеоторакоскопическая с миниинвазивным доступом, трансторакальная пункционная, трансбронхиальная пункционная) легких с гистологическим исследованием ткани легкого

Показания:

- На КТ возможная ОИП
- Наличие КТ-признаков, противоречащих картине ОИП



Категории изменений на КТВР-картине и патоморфологической картине биоптата легких в сравнении с образцом ОИП (на основе международных рекомендаций ATS/ERS/JRS/ALAT 2018)

| Категории изменений | Патоморфологические критерии |
|---|--|
| ОИП | <ul style="list-style-type: none"> • близко расположенный, плотный фиброз с нарушением архитектоники (то есть деструкционные рубцы и/или картина «медовых сот») • изменения локализуются главным образом субплеврально и/или вдоль междольковых перегородок • очаговый фиброз • присутствуют фибробластические очаги • отсутствие изменений, которые бы указывали на другой диагноз |
| вероятная ОИП | <ul style="list-style-type: none"> • присутствуют некоторые из выше перечисленных гистологических признаков, однако их выраженность не позволяет поставить точный диагноз ОИП/ИЛФ • отсутствие изменений, указывающих на другой диагноз, • или же присутствует только картина «медовых сот» |
| не дает определенного ответа относительно ОИП | <ul style="list-style-type: none"> • фиброз с нарушением архитектоники паренхимы (или без указанных нарушений) с доминирующими признаками других, не ОИП, изменений или признаки ОИП, вторичной по отношению к другой причине (а) • имеются некоторые гистологические признаки ОИП, но с признаками, указывающими на другой диагноз (б) |
| альтернативный диагноз | <ul style="list-style-type: none"> • микроскопические признаки, указывающие на другую ИИП (напр., отсутствие фибробластических очагов или завершеного фиброза) во всех биоптатах гистологические признаки, указывающие на другой диагноз (напр. АА, гистиоцитоз, саркоидоз, ЛАМ) |

(А) гранулема, гиалиновые мембраны, изменения вокруг бронхиол, организующее воспаление, интерстициальное воспаление без фиброза; (б) клеточный воспалительный инфильтрат, отдаленный от участков, имеющих структуру «медовых сот» явная лимфоидная

Диагностика

ДЭхоКГ с определением PсрЛА

- выявление повышения PсрЛА более 25 мм рт. ст.
- исследование полостей сердца с целью выявления признаков ХЛС

Спирометрия

- снижение ФЖЕЛ < 80% от должных величин
- снижение ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ (при развитии выраженного фиброза с тракционными бронхоэктазами)
- **снижение ФЖЕЛ > 10% в течение 6-12 месяцев – высокая вероятность смерти при ИЛФ**
- **измерение ФЖЕЛ – эффективный мониторинг течения ИЛФ:**
снижение около 150–200 мл в течение 1 года (**3-5%**)

Диагностика

Пульсоксиметрия

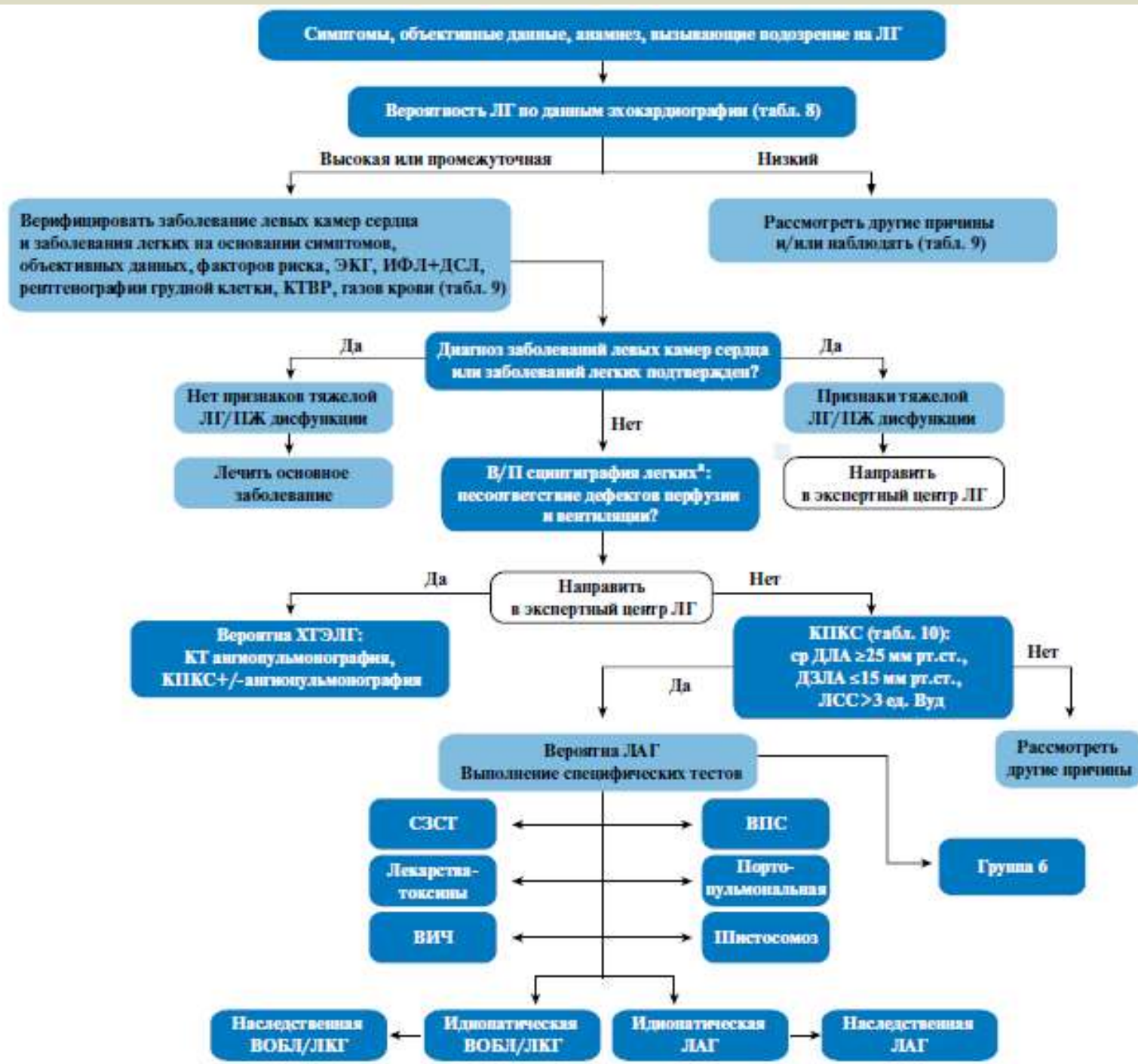
- Прогрессирующая десатурация крови ниже 88%.
- Десатурация кислородом во время физической нагрузки (снижение > 10% от исходного уровня) связана со значительно повышенным риском смертности
- Потребность в дополнительном кислороде, сначала во время физической нагрузки, а затем и в состоянии покоя, является маркером прогрессирующего заболевания у пациентов с IPF и сильным предиктором смертности

Диффузионная способность легких

- снижается по мере прогрессирования заболевания
- снижение DLco > 15% в течение 6–12 месяцев приводит к повышенному риску смертности

Тест с 6-минутной ходьбой (6MWT):

- расстояние, пройденное при проведении 6MWT - минимальная клинически значимая разница при ИЛФ – 22-27 м
- SaO₂ < 88% при проведении 6 MWT - достоверный прогностический фактор при ИЛФ
- сокращение расстояния, пройденного во время 6-минутного теста ходьбы > 50 м в течение 24 недель приводит к трехкратному увеличению смертности в течение следующего года



Диагноз ИФЛ часто откладывается из-за неправильного диагноза, причем симптомы часто приписывают более распространенным состояниям, таким как ХОБЛ, астма или сердечные заболевания, что приводит к позднему обращению в специализированные центры



Осложнения и сопутствующие заболевания при ИЛФ

Вторичная легочная артериальная гипертензия (наиболее частое осложнение ИЛФ (20-84%))

Легочная артериальная гипертензия – повышение $P_{срЛА} \geq 25$ мм рт. ст. по данным ДЭхоКГ или катетеризации правых камер сердца – при исключении других причин повышения $P_{срЛА}$ (ТЭЛА, застойная СН)

Формирование ЛАГ при ИЛФ ведет к усилению одышки, снижению толерантности к физическим нагрузкам, повышению вероятности летального исхода

ГЭРБ - сопровождается микроаспирацией и рассматривается как фактор, ухудшающий течение ИЛФ

Рак легкого – встречается при ИЛФ в 3-12% случаев

ИЛФ рассматривается как фактор риска развития рака легкого за счет сходных эпигенетических aberrаций и патогенетических механизмов развития и прогрессирования (aberrантное «заживление раны» при обоих заболеваниях), положительный эффект от применения таргетных биологических препаратов.

Различия между ними: противоопухолевые препараты, лучевая терапия, хирургические вмешательства ухудшают течение ИЛФ.

Осложнения и сопутствующие заболевания при ИЛФ

Синдром CPFE - Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema – синдром сочетание легочного фиброза базальных сегментов легких с эмфиземой (центрилобулярная, парасептальная, буллезная), преимущественно верхних отделов.

Встречается в 8-50% случаев ИЛФ, преимущественно у лиц мужского пола старше 65 лет, курильщиков или экскурильщиков со стажем курения > 40 пачка/лет.

Клиническая особенность синдрома CPFE – выраженная одышка при нередко нормальных спирометрических показателях

Осложнения синдрома CPFE:

- ЛАГ (47%)
- Рак легкого (33%)
- Не исключается, что синдром CPFE является независимым фактором риска развития рака легкого

Наличие ЛАГ – плохой прогностический признак:

- 5-летняя выживаемость у больного ИЛФ с синдромом CPFE с ЛАГ - 25%,
- Без ЛАГ – 75%.
- Формирование ЛАГ > 75 мм рт. ст. у больного ИЛФ с синдромом CPFE – предиктор летального исхода.

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ИЛФ:

- медленно прогрессирующее течение;
- стабильное течение;
- быстро прогрессирующее течение;
- обострение.

ПРОГНОЗ:

- ✓ Неблагоприятный ввиду прогрессирующего течения с фатальным исходом.
- ✓ Медиана выживаемости с момента постановки диагноза - 2-3 года
- ✓ Медиана выживаемости при отсутствии респираторных симптомов, сохранной легочной функции при наличии характерных КТ-изменений – 6 лет

ПРЕДИКТОРЫ ВЫСОКОГО РИСКА СМЕРТИ ПРИ ИЛФ

- ✓ усиление одышки;
- ✓ снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ в течение 6-12 мес;
- ✓ $DL_{CO} \leq 40\%$ долж. Или снижение в динамике $\geq 15\%$;
- ✓ повышение $PO_2(A-a) > 15$ мм рт.ст.;
- ✓ 6MWT: десатурация кислорода $< 88\%$, уменьшение пройденного расстояния, увеличение длительности восстановления ЧСС;
- ✓ Среднее давление в легочной артерии ($P_{срЛА}$) > 25 мм рт. ст. в покое.

Фенотипы

Фенотип является внешним проявлением гена или генов, может включать более одной системы органов и является динамичным, изменяющимся во времени или в ответ на факторы окружающей среды

Тем не менее, в клинических условиях термин фенотип определяется как «единичное или комбинация признаков заболевания, которые описывают различия между людьми с заболеванием, поскольку они имеют отношение к клинически значимым результатам»

Это определение также поднимает вопрос о том, насколько допустимы вариации внутри каждого фенотипа, прежде чем его можно рассматривать как отдельную сущность. Это важно, потому что такие различия имеют существенное значение для пациента и его результатов или для клиницистов и их ведения случая.

Существуют убедительные доказательства того, что могут быть идентифицированы различные фенотипы IPF с различными показателями прогрессирования заболевания, в том числе:

1. быстро прогрессирующий,
2. семейный,
3. Сочетанная эмфизема и фиброз легких,
4. легочная гипертензия и проявления с аутоиммунными особенностями

Некоторые из этих фенотипов связаны с различными биомаркерами



Биомаркеры (белки и гены) связанные с конкретными фенотипами

Фенотип - биомаркеры:

1. Быстро прогрессирующий:

- TLR9,
- CCL18
- Антитела против HSP70
- KL-6

2. Семейный

(1) мутации комплекса теломеразы (*TINF2* , *TERT* , *TERC*), которые укорачивают длину теломер;

(2) мутации белка сурфактанта в специфических генах белков сурфактанта, называемых *SFTPA* , *SFTPВ* , *SFTPC* (самая частая) и *SFTPD* .

(3) В дополнение к моногенному менделевскому закону, несколько генетических полиморфизмов были связаны с FPF.

Наиболее известным является *MUC5B* , но другие также были связаны с IPF, то есть *TLR9* и *TERT*

Эпигенетические изменения также были связаны с FPF, такими как модификации метилирования некоторых генов и микроРНК

3. Комбинированный легочный фиброз и эмфизема (СВФЭ):

- TNF-альфа
- PDGF-бета
- Полиморфизмы генов: гены *MMP-1* или *SFTPC*



1. Быстро прогрессирующий идиопатический легочный фиброз

- ✎ Течение пациентов с IPF непредсказуемо и сохраняется прогноз гетерогенности.
- ✎ С одной стороны, есть пациенты, которые выживают более 5 лет, как правило, с более высокими индексами массы тела с относительно сохранными FVC, TLC и DLCO
- ✎ С другой стороны, у некоторых пациентов наблюдается ускоренное клиническое и функциональное ухудшение, которое может представлять другой фенотип.
- ✎ Быстрые прогрессоры были связаны с низким FVC и DLCO, а также с активацией нескольких генов, таких как участвующие в подвижности клеток, дифференцировке миофибробластов, коагуляции, окислительном стрессе и развитии, среди них *TLR9*, *CCL18*, антитела против *HSP70* и *KL-6*
- ✎ Микробиом легких также связан с более быстрым ухудшением функции легких

2. Семейный (наиболее важным риском для IPF)

- ✎ Семейный легочный фиброз (FPF) определяется наличием по крайней мере 2 случаев легочного фиброза в одной семье
- ✎ Хотя чаще всего все эти случаи относятся к ИФЛ, это определение не подразумевает только ИФЛ, поскольку в некоторых семьях можно наблюдать ассоциацию ИФЛ с другими ИЗЛ.
- ✎ 2–20% пациентов с ИФЛ имеют родственников первой степени с ИЗЛ
- ✎ Семейный фиброз легких чаще встречается у мужчин и курильщиков; более того, оно увеличивается с возрастом
- ✎ Наиболее частым рентгенологическим и патологическим паттерном является обычная интерстициальная пневмония в 80% случаев
- ✎ Считается, что передача является аутосомно-доминантной.
- ✎ Описаны другие синдромы с легочным фиброзом, связанным с моногенными нарушениями, которые также связаны с внелегочными проявлениями:
 - ✎ Наиболее типичный **синдром Херманского-Пудлака** (окулокутативный альбинизм, предрасположенность к кровотечению) и **нейрофиброматоз I типа** (кожные нейрофибромы, кожные поражения «café au lait», пигментированные гамартомы радужки)

3. Комбинированный легочный фиброз и эмфизема (CPFE)

В нескольких исследованиях было высказано предположение, что МИП обычно ассоциируются с сочетанным легочным фиброзом и эмфиземой (CPFE) и в основном (28–35%) с IPF

Неясно, развиваются ли эмфизематозные и фиброзные заболевания независимо друг от друга или одно является следствием другого

Высокая распространенность курения сигарет у пациентов с IPF может объяснить высокую распространенность эмфиземы;

Однако патофизиология этого синдрома не была полностью идентифицирована.

Его диагностика основана на компьютерной томографии с высоким разрешением (HRCT) благодаря наличию фиброзных изменений, более выраженных в нижних долях, и эмфизематозного компонента, более выраженного в верхних долях

CPFE часто (около 50%) проявляется легочной гипертензией, с худшим прогнозом, чем IPF, со средним временем выживания около 25 месяцев

Нет конкретных рекомендаций по лечению CPFE.

Было бы разумно лечить оба компонента – бронходилататоры для

4. Легочная гипертензия

Распространенность - от 3% до 86

Наличие ЛГ приводит к повышенному риску смерти, особенно если систолическое давление в легочной артерии (sPAP) по эхо-КГ превышает 50 мм рт.ст. или среднее давление в легочной артерии (mPAP) при катетеризации правого сердца (RHC) превышает 20 мм рт.ст.

Среднее время выживания после постановки диагноза ИФЛ у пациентов с ЛГ колеблется от 2–3 до 4 лет

Эхо-КГ является методом выбора для выявления ЛГ, хотя ее точность у пациентов с запущенными респираторными заболеваниями низкая.

Окончательный диагноз ЛГ устанавливается КТВР

Лечение ЛГ:

В настоящее время не существует специальной эффективной и безопасной терапии ЛГ при ИФЛ

Поэтому следует избегать использования лекарств при ИФЛ, одобренных для ЛГ связанной с другими заболеваниями легких

И наоборот, пациенты с подозрением на ЛГ при наличии легочных заболеваний (характеризующимися легкими нарушениями паренхимы легкого, симптомами, недостаточно объясненными механическими нарушениями в легких, и фенотипом гемодинамического ЛГ, т. е. тяжелым ЛГ с высоким сопротивлением легочной артерии (PVR) и низким уровнем сердечной деятельности Выход (CO)) может лечиться в соответствии с рекомендациями для ЛГ.

👉 Важно помнить о потенциальном влиянии сосуществующего заболевания легких на симптомы и реакцию на терапию, а также о том, что использование специфических методов лечения ЛГ, таких как амбризентан и риоцигуат, особенно противопоказано при ИФЛ. Эти пациенты должны быть направлены в специализированный центр индивидуального лечения

5. Заболевания соединительной ткани

Заболевания соединительной ткани представляют собой группу заболеваний, характеризующихся циркулирующими аутоантителами и системными проявлениями, которые, как считается, связаны с аутоиммунно-опосредованным повреждением органов.

Они включают:

- ▶ ревматоидный артрит,
- ▶ системный склероз,
- ▶ поли / дерматомиозит,
- ▶ системную волчанку,
- ▶ синдром Шегрена
- ▶ и смешанные заболевания соединительной ткани

Лечение ИФЛ при этом фенотипе должно соответствовать лечению этих заболеваний - в основном это сГКС и / или иммунодепрессанты

Обострение ИЛФ

У 5-15% больных ИЛФ могут развиваться обострения - острые ухудшения клинического состояния без установления причины ухудшения

Определение обострения ИЛФ – острое, клинически значимое респираторное ухудшение, характеризующееся новыми, распространенными альвеолярными нарушениями

Факторы риска развития обострения – не установлены

Предположительно:

- Торакальные хирургические вмешательства, БАЛ.
- Медикаменты (противоопухолевые, биологические препараты, интерфероны и др.)

Критерии обострения ИЛФ:

- Установленный ранее или конкурентный диагноз ИЛФ
- Острое ухудшение или развитие одышки – типично < 1 мес
- КТ: новые билатеральные инфильтраты по типу «матового стекла» и/или консолидации на фоне картины ОИП
- Ухудшения не могут быть объяснены сердечной недостаточностью или перегрузкой объемом, экстрапаренхиматозными причинами (пневмоторакс, плевральный выпот, ТЭЛА)

Обострение ИЛФ

Клинические проявления обострения ИЛФ:

- усиление кашля;
- увеличение объема мокроты

Гистологическая картина легких при обострении ИЛФ:

- острое диффузное альвеолярное повреждение;
- организуемое диффузное альвеолярное повреждение;
- организуемая пневмония;
- неосложненная ОИП.

Прогноз обострения ИЛФ:

летальность во время госпитализации – 65%, в течение 6 месяцев от начала обострения - > 90%

Лечение ИФЛ

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Медикаментозная терапия:

В настоящее время есть два препарата, которые были одобрены для лечения IPF, нинтеданиб и пирфенидон, оба из которых замедляют снижение функции легких, связанной с заболеванием

Противофибротическая терапия:

1. Нинтеданиб (А, 1+);
2. Пирфенидон (А, 1+);

Медикаментозная терапия ИЛФ



Нинтеданиб (Варгатеф®) - зарегистрирован 18.08.2016

- Внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ, воздействующих на рецепторы нескольких факторов роста – фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), фактора роста фибробластов (FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3) и фактора роста тромбоцитов (PDGFR- α , PDGFR- β)
- антифиброзная активность,
- ингибирование отложения коллагена, индуцированное TGF- β , в фибробластах легких человека *in vitro*
- Снижение продукции IL -1 β и количества лимфоцитов в жидкости БАЛ

Дозировка:

150 мг (1 капсула) x 2 раза в сутки каждые 12 часов постоянно во время еды, проглатывая целиком, не разжевывая и не разламывая, запивая водой

Пропуск дозы:

Если какая-либо доза препарата была пропущена, то следует продолжить прием препарата в изначально рекомендуемой дозе по расписанию следующего приема препарата

Если доза была пропущена, пациент не должен принимать дополнительную дозу препарата.

Пациент не должен превышать рекомендованную максимальную суточную дозу в 300 мг.

Побочные эффекты:

1. Тошнота;
2. Диарея.
3. Повышение АСТ, АЛТ



Диарея легкой и средней степени тяжести - наиболее частый побочный эффект

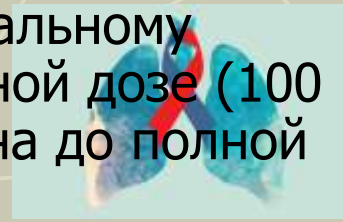
Изменение дозы в случае развития побочных реакций:

При развитии диареи, тошноты и рвоты в дополнении к симптоматической терапии, **при необходимости**, рекомендуется снижение дозы или временное прерывание лечения до тех пор, пока нежелательная реакция не снизится до уровня, который позволит возобновить терапию.

Лечение препаратом может быть возобновлено в полной дозе (150 мг 2 раза в день) или в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день).

Если пациент не переносит дозу препарата 100 мг 2 раза в день, лечение препаратом нинтеданиб следует прекратить.

В случае повышения уровня трансаминаз (АСТ или АЛТ) более чем в 3 раза выше верхней границы нормы рекомендовано прервать терапию препаратом. Как только показатели вернуться к нормальному значению, лечение препаратом можно возобновить в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день), которая впоследствии может быть увеличена до полной дозы (150 мг 2 раза в день).



Лечение ИФЛ

Пирфенидон - (Эсбриет®) (иммунодепрессант)
(зарегистрирован 24.09.18)

Является иммунодепрессантом, который обладает противовоспалительным и антифибротическим действием

Уменьшает ответ на факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста бета и тромбоцитарный фактор роста,

Подавляет пролиферацию фибробластов и угнетает продукцию ассоциированных с фиброзом белков и цитокинов

Рекомендуемая суточная доза пирфенидона:

- 1табл (801 мг) x 3 раза в день с пищей (всего 2403 мг/с)
- 801 мг (3 капсулы по 267 мг) x 3 раза в сутки вместе с приемом пищи (2403 мг/сут)

Дозу следует повышать постепенно до рекомендованного уровня в девять капсул в сутки в течение 14 дней:

- день 1-7: по одной капсуле (267 мг) x три раза в день (801 мг/сут);
- день 8-14: по две капсулы три раза в день (1602 мг/сут);
- начиная с 15-го дня: по три капсулы три раза в день (2403 мг/сут).

Превышение суточной дозы выше 2403 мг/сут не рекомендовано.

Пациенты, пропустившие прием пирфенидона в течение 14 суток подряд или более, должны начать терапию повторно, т.е. пройти начальный 2-недельный курс повышения дозировки вплоть до рекомендуемой суточной дозы.

Если перерыв в приеме препарата составляет менее 14 дней подряд, прием доз можно возобновить без титрации, принимая препарат в указанной выше рекомендуемой суточной дозе.



Только приблизительно 60% пациентов с IPF получают нинтеданиб или пирфенидон

Причины, по которым пациенты с IPF не получают антифибротическую терапию:

- ▶ восприятие врачом того факта, что болезнь пациента является «легкой» или «стабильной» и поэтому не требует терапии,
- ▶ отсутствие уверенности в диагнозе IPF,
- ▶ проблемы с доступом / возмещением
- ▶ и опасения по поводу побочных эффектов антифибротических препаратов



Недавнее международное исследование пульмонологов и пациентов показало, что почти четверть пульмонологов были больше обеспокоены побочными эффектами лекарственной терапии, чем риском прогрессирования заболевания

В то время как пациенты сообщили, что им нужно больше информации о прогнозе их заболевания и фармакологических варианты лечения и были больше озабочены предотвращением прогрессирования заболевания, чем предотвращением побочных эффектов лекарств

Лечение пациентов с IPF может быть улучшено путем подготовки пульмонологов, для лучшего понимания баланса между рисками и преимуществами антифиброзной терапии и о том, как донести до своих пациентов прогрессирующую и неизменно фатальную природу, потенциальную ценность приема антифибротической терапии



Управление побочными эффектами

- ▶ Управление побочными эффектами, которые могут возникнуть при приеме антифибротической терапии, важно для того, чтобы помочь пациентам остаться на лечении.
- ▶ Рекомендуется корректировать дозу путем прерывания лечения и снижения дозы, а также симптоматического облегчения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, используя лоперамида для устранения побочных эффектов.
- ▶ Коррекция дозы, проводимая для устранения побочных эффектов в клинических исследованиях, не снижала преимущества лечения при снижении функции легких
- ▶ Большинство пациентов способны переносить антифибротическую терапию, и прекращение лечения из-за побочных эффектов со временем уменьшается
- ▶ Образование является ключом к пониманию пациентами роли антифибротической терапии в снижении прогрессирования заболевания, чтобы они могли сделать обоснованную оценку преимуществ терапии в контексте возможных побочных эффектов.

Лечение ИФЛ

Системные глюкокортикостероиды:

Монотерапия СГКС не показана (А, 1+).

Возможно применение СГКС при обострении ИЛФ, что приводит к улучшению легочной функции

Немедикаментозная терапия:

Длительная оксигенотерапия (С, 2++):

Показания:

$SpO_2 < 88\%$

$PaO_2 < 55$ мм рт.ст.

Мониторинг оксигенации:

Пульсоксиметрия исходно и в динамике в покое и при нагрузке для выявления потребности в оксигенации.

Каждые 3-6 месяцев пульсоксиметрия + проведение 6MWT.

Трансплантация легких

Показания:

Гистологический или КТ-паттерн ОИП + один из признаков:

- Снижение ФЖЕЛ на $\geq 10\%$ в течение 6 месяцев наблюдения;
- Снижение SpO₂ < 88% во время 6MWT;
- «Сотовое» легкое на КТ (счет фиброза > 2)
- Легочная артериальная гипертензия.
- DLCO ниже 40% от должных

Противопоказания:

- Злокачественные новообразования в течение последних 2-х лет;
- Некорректируемые болезни других органов и систем;
- Неизлечимая внелегочная инфекция;
- Значительная деформация позвоночника и грудной клетки;
- Документированное отсутствие приверженности пациента к медикаментозной терапии и длительному амбулаторному наблюдению;
- Психические расстройства, ассоциированные с невозможностью сотрудничества с медицинскими работниками или приверженности к медикаментозной терапии.

Лечение ИФЛ

Легочная реабилитация (В, 1+):

- Аэробные тренировки;
- Тренировка гибкости;
- Обучающие лекции;
- Нутритивная поддержка;
- Психологическая помощь.

ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Терапия легочной гипертензии:

Показания:

- СрЛА > 25 мм рт.ст.;
- Длительная кислородотерапия;
- Силденафил.

Антирефлюксная терапия при сопутствующей ГЭРБ:

- Ингибиторы протонной помпы;
- Прием пищи малыми порциями;
- Возвышенное положение головной части туловища в постели.

Мониторинг пациентов с IPF

- ▶ Частый мониторинг важен для оценки прогрессирования заболевания у пациентов с IPF и, таким образом, для принятия обоснованных терапевтических решений и консультирования пациентов.
- ▶ Функциональные тесты легких (PFT) являются важной частью мониторинга пациентов, но, учитывая, что снижение FVC не является единственным показателем прогрессирования заболевания у пациентов с IPF, последующие оценки не должны ограничиваться PFT.

МОНИТОРИНГ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

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

- прогрессирующее одышки при объективной оценке;
- прогрессирующее неуклонное снижение ФЖЕЛ (в абсолютных значениях) по сравнению с исходным уровнем;
- прогрессирующее фиброза или нарастание отека при HRCT по сравнению с исходным уровнем;
- обострения;
- смерть от дыхательной недостаточности.

Мониторинг симптомов:

- оценка одышки;
- измерение оксигенации крови (сатурации) пульсоксиметром в покое и при нагрузке каждые 3-6 месяцев;
- исключить развитие тромбоза глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА.



Мониторинг пациентов с IPF

Оптимальные интервалы мониторинга: оценка FVC и DLco каждые 3–4 месяца

- Более частый мониторинг FVC с использованием домашней спирометрии может позволить раньше выявлять снижение FVC и острые обострения
- При интерпретации измерений FVC и DLco, врачи должны помнить о возможных смешанных эффектах сопутствующей эмфиземы; у пациентов со степенью эмфиземы $\geq 15\%$ FVC не является надежной мерой для оценки прогрессирования заболевания
- Серьезность и влияние одышки трудно определить без понимания уровня активности, обычно выполняемой пациентом; одышка при физической нагрузке у пожилого и слабого пациента не сравнима с таковой у человека, который оставался активным.

Опросники для оценки одышки:

- вопросник по одышке при Калифорнийском университете в Сан-Диего
- шкала одышки Совета медицинских исследований
- шкала Борг



Мониторинг пациентов с IPF

Тест на 6-минутную ходьбу (6MWT)

это простой тест, который может быть полезен для оценки и наблюдения пациентов с IPF.

Если используются серийные тесты, важно, чтобы одна и та же методология использовалась для всех тестов, включая последовательность в доставке дополнительного кислорода (иначе различия в предоставлении дополнительного кислорода должны учитываться при интерпретации результатов теста)

Эффекты обучения и потенциальное влияние сопутствующих заболеваний также должны быть приняты во внимание при интерпретации результатов последующих испытаний.

Насыщение кислородом следует измерять во время теста и в период восстановления.

Десатурация кислородом $<88\%$ во время упражнений обычно используется в качестве руководства для назначения дополнительного кислорода.

Насыщение кислородом в состоянии покоя следует измерять при каждом посещении клиники, а результаты следует учитывать при принятии решения об уходе за пациентом.



➤ **Не используйте ни один из перечисленных препаратов, отдельно или в комбинации, для изменения прогрессирования заболевания при идиопатическом фиброзе легких:**

- Ambrisentan
- азатиоприн
- бозентана
- ко-тримоксазол
- микофенолят мофетил
- преднизолон
- силденафил
- варфарин.

| | |
|---|--|
| | |
| Потенциально вредные препараты Potentially harmful drugs | Амбризентан Ambrisentan Эверолимус Everolimus Преднизолон + азатиоприн + N-ацетилцистеин Prednisolone + azathioprine + N-acetylcysteine Варфарин Warfarin |
| Потенциально неэффективные препараты Potentially ineffective drugs | Бозентан Bosentan Иматиниб Imatinib Мацитентан Macitentan N-ацетилцистеин N-acetylcysteine Силденафил Sildenafil |
| Эффективные болезнь-модифицирующие препараты Effective disease-modifying drugs | Нинтеданиб Nintedanib Пирфенидон Pirfenidone |

Госпитализация

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Показания для плановой госпитализации:

- обострение ИЛФ;
- легочные инфекции;
- проведение биопсии легких;
- подготовка к трансплантации легких;
- трансплантация легких.

Показания для экстренной госпитализации:

Развитие осложнений ИЛФ:

- тяжелая дыхательная недостаточность;
- ТЭЛА;

Обучение пациентов и общение

- ▶ Отсутствие соответствующей информации остается проблемой для пациентов с IPF и их попечителей
- ▶ Большая часть информации об IPF, представленной в Интернете, устарела и неточна
- ▶ Хотя пациентам необходима информация на момент постановки диагноза, некоторые вопросы могут быть лучше обсуждены на более поздней стадии в соответствии с потребностями пациента
- ▶ В дополнение к общей информации, пациенты ценят практические советы о том, как управлять своим заболеванием и максимально повысить качество своей жизни
- ▶ Крайне важно, чтобы клиницисты объяснили пациентам и лицам, осуществляющим уход за ними, что IPF является по своей природе прогрессирующим заболеванием, чтобы они понимали ценность приема терапии, которая замедляет прогрессирование заболевания, даже если их заболевание будет продолжать прогрессировать, а симптомы не исчезнут.
- ▶ В частности, пациенты должны быть осведомлены о том, что в анамнезе относительно стабильное заболевание не исключает значительного снижения функции легких в ближайшем будущем или возникновения острого обострения.



Обучение пациентов и общение

- ▶ Рекомендуется использовать структурированный, ориентированный на пациента подход к общению, чтобы обеспечить поддержку пациентов в принятии обоснованного решения о том, как следует управлять своим заболеванием
- ▶ Поддерживающая / паллиативная помощь направлена на улучшение или поддержание HRQL, насколько это возможно, путем облегчения симптомов и оказания поддержки пациентам и лицам, обеспечивающим их уход, чтобы помочь им справиться с воздействием заболевания и уменьшить страхи относительно будущего
- ▶ Поддерживающее лечение может оказываться индивидуально, через группы поддержки пациентов, в рамках программ легочной реабилитации или в условиях стационара
- ▶ Медсестры-специалисты могут сыграть ключевую роль в предоставлении консультаций и поддержки пациентам.
- ▶ Учитывая непредсказуемый курс IPF, поддерживающее лечение должно быть интегрировано в дискуссии с пациентами и их лицами, осуществляющими уход на ранней стадии
- ▶ Планирование прекращения жизни может быть трудной проблемой для пациентов и их семей, и обсуждение времени и объема информации должно быть индивидуализировано в соответствии с потребностями пациента



КРИТЕРИИ/ИНДИКАТОРЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТУ С ИЛФ [36].

| Событийные критерии качества | | |
|---|----|-----|
| Определена ли тактика ведения больного, сделаны назначения | Да | Нет |
| Проведено ли исследование ФВД | Да | Нет |
| Проведена ли HRCT | Да | Нет |
| Проведено ли обследование больного в динамике | Да | Нет |
| Даны ли рекомендации по назначению ДКТ пациенту с гипоксемией ($SpO_2 < 88\%$, $PaO_2 < 55$ мм рт.ст.). | Да | Нет |
| Временные критерии качества | | |
| Полное обследование не позднее 10 суток от обращения пациента | Да | Нет |
| Проведена ли пульсоксиметрия не позднее 1 суток от обращения пациента | Да | Нет |
| Контроль состояния пациента не реже 1 раза в 6 месяцев | Да | Нет |
| Результативные критерии качества | | |
| Диагностические исследования выполнены в полном объеме | Да | Нет |
| Даны ли рекомендации по проведению вакцинации от гриппа или пневмококковой инфекции | Да | Нет |
| Даны ли рекомендации по отказу от курения | Да | Нет |

Литература:

1. Клинические рекомендации **Идиопатический легочный фиброз**, Российское Респираторное Общество, 2016
2. [Pneumologe \(Berl\)](#). 2020 Mar 23;1-10. doi: 10.1007/s10405-020-00313-w. [Epub ahead of print] **[Treatment of complications and nonpharmacological management of idiopathic pulmonary fibrosis]**. [Gläser S](#)1, [Glöckl R](#)2, [Bonella F](#)3.
3. [Int J Mol Sci](#). 2020 Jan 14;21(2). pii: E524. doi: 10.3390/ijms21020524.
Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Pathogenesis and the Emerging Role of Long Non-Coding RNAs. [Hadjicharalambous MR](#)1, [Lindsay MA](#)1.
5. [Respiration](#). 2020;99(1):73-82. doi: 10.1159/000504763. Epub 2019 Dec 12.
Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Best Practice in Monitoring and Managing a Relentless Fibrotic Disease. [Wuyts WA](#)1, [Wijsenbeek M](#)2, [Bondue B](#)3, [Bouros D](#)4, [Bresser P](#)5, [Robalo Cordeiro C](#)6, [Hilberg O](#)7, [Magnusson J](#)8, [Manali ED](#)9, [Morais A](#)10, [Papiiris S](#)9, [Shaker S](#)11, [Veltkamp M](#)12, [Bendstrup E](#)13.
6. [Multidiscip Respir Med](#). 2019 Dec 2;14:35. doi: 10.1186/s40248-019-0197-0. eCollection 2019.
Clinical course and management of idiopathic pulmonary fibrosis. [Quinn C](#)1, [Wisse A](#)2, [Manns ST](#)3.
7. [Respir Res](#). 2019 Sep 6;20(1):205. doi: 10.1186/s12931-019-1161-4.
Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. [Maher TM](#)1,2, [Strek ME](#)3.
8. [Tuberc Respir Dis \(Seoul\)](#). 2019 Oct;82(4):277-284. doi: 10.4046/trd.2018.0092. Epub 2019 May 31.
Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 3. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia.
[Lee J](#)1, [Kim YH](#)2, [Kang JY](#)1, [Jegal Y](#)3, [Park SY](#)4; [Korean Interstitial Lung Diseases Study Group](#).
9. [Tuberc Respir Dis \(Seoul\)](#). 2019 Oct;82(4):269-276. doi: 10.4046/trd.2018.0090. Epub 2019 May 31.
Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 1. Introduction. [Park SW](#)1, [Baek AR](#)1, [Lee HL](#)2, [Jeong SW](#)3, [Yang SH](#)4, [Kim YH](#)5, [Chung MP](#)6; [Korean Interstitial Lung Diseases Study Group](#)

10. [Respir Res](#). 2019 Mar 14;20(1):57. doi: 10.1186/s12931-019-1022-1.

The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases.

[Kolb M](#)1, [Vašáková M](#)2.

11. [Tuberc Respir Dis \(Seoul\)](#). 2019 Apr;82(2):102-117. doi: 10.4046/trd.2018.0091. Epub 2019 Feb 28.

Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 2. Idiopathic Pulmonary Fibrosis.

[Lee SH](#)1, [Yeo Y](#)2, [Kim TH](#)2, [Lee HL](#)3, [Lee JH](#)4, [Park YB](#)5, [Park JS](#)6, [Kim YH](#)7, [Song JW](#)8, [Jhun BW](#)9, [Kim HJ](#)10, [Park J](#)9, [Uh ST](#)11, [Kim YW](#)12, [Kim DS](#)8, [Park MS](#)13; [Korean Interstitial Lung Diseases Study Group](#).

12. [Med Sci \(Basel\)](#). 2018 Nov 29;6(4). pii: E110. doi: 10.3390/medsci6040110.

Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Natural History, Phenotypes.

[Sauleda J](#)1,2,3, [Núñez B](#)4,5, [Sala E](#)6,7,8, [Soriano JB](#)9.

13. [Med Sci \(Basel\)](#). 2018 Sep 4;6(3). pii: E73. doi: 10.3390/medsci6030073.

Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Differential Diagnosis.

[Aburto M](#)1, [Herráez I](#)2, [Iturbe D](#)3, [Jiménez-Romero A](#)4.

14. [J Clin Med](#). 2018 Aug 6;7(8). pii: E201. doi: 10.3390/jcm7080201.

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An Overview.

[Barratt SL](#)1,2, [Creamer A](#)3, [Hayton C](#)4, [Chaudhuri N](#)5.

15. [Respir Investig](#). 2018 Jul;56(4):268-291. doi: 10.1016/j.resinv.2018.03.003. Epub 2018 Jul 3.

Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis.

[Homma S](#)1, [Bando M](#)2, [Azuma A](#)3, [Sakamoto S](#)4, [Sugino K](#)4, [Ishii Y](#)5, [Izumi S](#)6, [Inase N](#)7, [Inoue Y](#)8, [Ebina M](#)9, [Ogura T](#)10, [Kishi K](#)11, [Kishaba T](#)12, [Kido T](#)13, [Gemma A](#)3, [Goto Y](#)14, [Sasaki S](#)15, [Johkoh T](#)16, [Suda T](#)17, [Takahashi K](#)18, [Takahashi H](#)19, [Taguchi Y](#)20, [Date H](#)21, [Taniguchi H](#)22, [Nakayama T](#)14, [Nishioka Y](#)23, [Hasegawa Y](#)24, [Hattori N](#)25, [Fukuoka J](#)26, [Miyamoto A](#)11, [Mukae H](#)27, [Yokoyama A](#)28, [Yoshino I](#)29, [Watanabe K](#)30; [Ministry of Health, Labour and Welfare, the Study Group on Diffuse Pulmonary Disorders, Scientific Research/Research on Intractable Diseases, and Japanese Respiratory Society](#).

Спасибо за внимание!

