

Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению

Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество»

С.Н.Авдеев^{1,2} ✉, З.Р.Айсанов³, А.С.Белевский³, М.М.Илькович⁴, Е.А.Коган¹, З.М.Мержоева¹, Д.В.Петров⁵, М.В.Самсонова², С.А.Терпигорев⁶, Н.В.Трушенко^{1,2}, И.Н.Трофименко⁷, И.Е.Тюрин⁸, А.Л.Черняев^{2,3,9}, Б.А.Черняк¹⁰, А.В.Черняк², С.Ю.Чикина¹, А.Г.Чучалин³, Е.И.Шмелев¹¹

- 1 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- 2 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- 3 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
- 4 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
- 5 Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.»: 644112, Россия, Омск, ул. Перелета, 7
- 6 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2, корп. 1
- 7 Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664049, Иркутск, мкр Юбилейный, 100
- 8 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1
- 9 «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»: 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3
- 10 Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664049, Иркутск, мкр Юбилейный, 100
- 11 Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2

Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) представляет собой особую форму хронической фиброзирующей интерстициальной пневмонии с прогрессирующим течением и плохим прогнозом. Распространенность ИЛФ в Российской Федерации составляет около 8–12 случаев на 100 тыс. населения. Основу терапии ИЛФ составляют препараты с антифибротическими свойствами. **Методология.** Целевой аудиторией данных клинических рекомендаций являются врачи-терапевты, врачи общей практики, врачи-пульмонологи, врачи-патологоанатомы, врачи-рентгенологи и врачи по медицинской реабилитации. Каждый тезис-рекомендация по проведению диагностических и лечебных мероприятий оценивается по шкалам уровней достоверности доказательств от 1 до 5 и шкале оценки уровней убедительности рекомендаций – по категориям А, В, С. Клинические рекомендации содержат также комментарии и разъяснения к указанным тезисам-рекомендациям, алгоритмы по диагностике и лечению ИЛФ, справочные материалы. **Заключение.** Представлены современные сведения об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении ИЛФ. Одобрены Научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2021 г.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, интерстициальные заболевания легких, обычная интерстициальная пневмония, антифибротическая терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Илькович М.М., Коган Е.А., Мержоева З.М., Петров Д.В., Самсонова М.В., Терпигорев С.А., Трушенко Н.В., Трофименко И.Н., Тюрин И.Е., Черняев А.Л., Черняк Б.А., Черняк А.В., Чикина С.Ю., Чучалин А.Г., Шмелев Е.И. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 473–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495

Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

Interregional Public Organization “Russian Respiratory Society”

Sergey N. Avdeev^{1,2} ✉, Zaurbek R. Aisanov³, Andrey S. Belevskiy³, Mikhail M. Ilkovich⁴, Evgeniya A. Kogan¹, Zamira M. Merzhoeva¹, Dmitriy V. Petrov⁵, Mariya V. Samsonova², Stanislav A. Terpigorev⁶, Natal'ya V. Trushenko^{1,2}, Irina N. Trofimenko⁷, Igor E. Tyurin⁸, Andrey L. Chernyaev^{2,3,9}, Boris A. Chernyak¹⁰, Aleksandr V. Chernyak², Svetlana Yu. Chikina¹, Alexander G. Chuchalin³, Evgeny I. Shmelev¹¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

⁵ Budgetary Healthcare Institution, Omsk region “City Clinical Hospital No.1 named after Kabanov A.N.”: ul. Pereleta 7, Omsk, 644112, Russia

⁶ M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute: ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

⁷ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: mkr Yubileyny 100, Irkutsk, 664079, Russia

⁸ Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

⁹ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”: ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia

¹⁰ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training: mkr Yubileyny 100, Irkutsk, 664079, Russia

¹¹ Federal Central Research Institute of Tuberculosis: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a specific form of chronic fibrotic interstitial pneumonia with a progressive course and poor prognosis. The prevalence of IPF in the Russian Federation is about 8 – 12 cases per 100,000 population. The basic treatment of IPF is antifibrotic agents. **Methodology.** The target audience of these clinical recommendations are therapists, general practitioners, pulmonologists, pathologists, radiologists, and medical rehabilitation doctors. Each thesis-recommendation about diagnostic and therapeutic procedures has been scored according to the scale of classes of recommendations from 1 to 5 and A, B, C scale of the levels of evidence. Clinical recommendations also contain comments and explanations to the theses, algorithms for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis, and reference materials. **Conclusion.** The presented clinical guidelines cover current information about the etiology and pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention of idiopathic pulmonary fibrosis. These guidelines were approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2021.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial lung disease, usual interstitial pneumonia, antifibrotic therapy.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Ilkovich M.M., Kogan E.A., Merzhoeva Z.M., Petrov D.V., Samsonova M.V., Terpigorev S.A., Trushenko N.V., Trofimenko I.N., Tyurin I.E., Chernyaev A.L., Chernyak B.A., Chernyak A.V., Chikina S.Yu., Chuchalin A.G., Shmelev E.I. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 473–495 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495

Термины и определения

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний известной и неизвестной природы, характеризующееся распространенным, как правило, двусторонним поражением респираторных отделов легких (альвеол, респираторных бронхиол).

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) – группа ИЗЛ неизвестной этиологии, сходными признаками которых являются преимущественное

поражение интерстициальной ткани, прогрессирующий фиброзирующий процесс в легких, сопровождающийся нарастающей с течением времени 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 компьютерно-томографи-

ческим (КТ) паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП).

Неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) — одна из форм ИИП, характеризующаяся разнообразными гистологическими и КТ-признаками, нередко сходными с ИЛФ, но часто — с положительным эффектом при назначении глюкокортикостероидов (ГКС) и более благоприятным прогнозом.

«Сотовое» легкое — кластеры воздушных кист размером от 2–3 до 10 мм в легочной ткани, расположенных группами, субплеврально, в несколько слоев и имеющих четко очерченные стенки.

Тракционные бронхоэктазы — неравномерное расширение просветов бронхов и бронхиол, вызванное фиброзом легочной ткани и растяжением (тракцией) просвета бронхов легочной ткани в результате прогрессирующего фиброза.

Ретикулярные изменения — скиалогический феномен по данным КТ высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК), представляющий собой сеть из относительно тонких перекрещивающихся линий (уплотнение внутридолькового интерстиция), которые могут иметь форму колец, многоугольников или параллельных линий.

«Матовое стекло» — скиалогический феномен по данным КТВР ОГК, 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 по данным КТВР ОГК по типу «матового стекла» и / или консолидатов при исключении других альтернативных причин (инфекция и др.).

Комбинация легочного фиброза и эмфиземы (КЛФЭ) — синдром, объединяющий признаки двух заболеваний, — легочного фиброза (преимущественно в нижних отделах легких) и эмфиземы (преимущественно в верхних отделах легких).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ИЛФ — особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и / или КТ-паттерном ОИП [1–3]. Гистологический паттерн ОИП включает наличие фибробластических фокусов, интерстициального хронического воспаления, фиброза преимущественно в зонах бронхиолоальвеолярных переходов, в подплевральных / парасептальных зонах с формированием т. н. «сот». Паттерн ОИП по данным КТВР ОГК включает распространенные двусторонние ретикулярные изменения, признаки «сотового» легкого и / или тракционных бронхоэктазов с пре-

обладанием изменений в кортикальных и базальных отделах легких.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология ИЛФ неизвестна, однако определены некоторые факторы риска, связанные с ИЛФ [4, 5]:

- **Курение.** Это один из наиболее частых факторов риска, для которых доказана достоверная связь с ИЛФ. Значимость данного фактора риска возрастает у пациентов с анамнезом курения > 20 пачко-лет [6].
- **Внешнесредовые ингаляционные воздействия, не связанные с курением.** Повышенный риск развития ИЛФ ассоциируется с широким спектром неорганических и органических пылей, в частности, металлической (отношение шансов (ОШ) — 2,44; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,74–3,40), древесной (ОШ — 1,94; 95%-ный ДИ — 1,34–2,81) и каменной (ОШ — 1,97; 95%-ный ДИ — 1,09–3,55) пылями. В качестве потенциального фактора риска рассматривается ингаляционное воздействие органической пыли (растительная или животная) в сельском хозяйстве или в быту (ОШ — 1,65; 95%-ный ДИ — 1,20–2,26) [7].
- **Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР).** Взаимосвязь между ГЭР и ИЛФ окончательно не доказана [8].
- **Метаболические (эндокринные) расстройства.** Метаболические (эндокринные) расстройства (сахарный диабет, гипотиреоз) встречаются значительно чаще среди больных ИЛФ и рассматриваются как независимый фактор риска для этого заболевания [9, 10].
- **Генетические факторы.** Около 5 % всей популяции больных ИЛФ имеют семейный легочный фиброз (среди кровных родственников). Наиболее часто (34 % больных с семейным легочным фиброзом и 38 % пациентов с ИЛФ) встречается мутация MUC5B [11]; реже (в 25 % случаев ИЛФ и 15 % случаев семейного легочного фиброза) — мутации генов, связанных с теломеразой (TERT, TERC, DKC1, TINF2, RTEL1, PARN) и вызывающие укорочение теломерных участков; в 3 % случаев (в основном при семейном легочном фиброзе) — мутации в генах сурфактантных протеинов С (SP-C) и А2 (SP-A2) [12–16].

Основу патогенеза ИЛФ составляют повторные микроповреждения альвеолярного эпителия с нарушением механизмов его регенерации. Это приводит к патологической реэпителизации, пролиферации фибробластов и синтезу избыточного количества экстрацеллюлярного матрикса. В результате нормальная легочная паренхима постепенно замещается фиброзной тканью [6].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Считается, что в последние годы число больных ИЛФ увеличилось. Однако показатели заболева-

емости и распространенности ИЛФ в разных исследованиях существенно отличаются, что можно объяснить отсутствием четких и общепринятых диагностических критериев — как рентгенологических, так и морфологических, отличиями в дизайнах исследований (разные определения ИЛФ, разный возрастной состав пациентов) и др. Заболеваемость ИЛФ зависит от возраста — болезнь возникает чаще на 6-м и 7-м десятилетиях жизни. Большинство заболевших являются курильщиками или экс-курильщиками; мужчины болеют несколько чаще, чем женщины [17, 18]. По разным данным, заболеваемость ИЛФ составляет от 6,8 до 63 случаев на 100 тыс. населения в зависимости от используемого определения ИЛФ [19–21].

Согласно предварительным данным регистра ИЛФ, распространенность ИЛФ в Российской Федерации составляет около 8–12 случаев на 100 тыс., а заболеваемость — 4–7 случаев на 100 тыс. [22].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

- Другие интерстициальные легочные болезни (J84).
- Другие интерстициальные легочные болезни с упоминанием о фиброзе (J84.1).

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая классификация ИЛФ отсутствует. По сочетанию специфических КТ и морфологических паттернов можно выделить следующие:

- подтвержденный ИЛФ (наличие паттерна типичной ОИП у больного старше 60 лет при отсутствии клинически значимых внешнесредовых и лекарственных воздействий и отсутствии системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ);
 - соответствующее сочетание КТВР- и морфологического паттернов (см. Приложение D [23]);
 - вероятный ИЛФ (соответствующее сочетание КТВР- и морфологического паттернов (см. Приложение D [23]);
 - КЛФЭ.
- Пример формулировки диагноза:
- ИЗЛ: идиопатический легочный фиброз. Хроническая гипоксемическая дыхательная недостаточность.
 - ИЗЛ: идиопатический легочный фиброз (КЛФЭ). Буллезная эмфизема верхних отделов обоих легких. Хроническая гипоксемическая дыхательная недостаточность.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Начало заболевания приходится, как правило, на возраст старше 50 лет [18], у больных с семейным анам-

незом ИЛФ заболевание может начинаться в более молодом возрасте [24].

Основными клиническими проявлениями ИЛФ являются одышка, снижение толерантности к физической нагрузке (ФН) и хронический кашель, а также такие неспецифические симптомы, как слабость, снижение аппетита, потеря массы тела. Гипертермия, периферическая лимфаденопатия, артриты, миалгии, «свистящее» дыхание, кровохарканье, болевой синдром в грудной клетке и поражение левых камер сердца не характерны для ИЛФ [23, 25].

В отсутствие обострений естественное течение болезни характеризуется постепенным нарастанием симптомов в течение нескольких лет до развития тяжелых нарушений функции дыхания и присоединения осложнений [26].

Наиболее частой причиной смерти при ИЛФ (60 %) является прогрессирующая дыхательная недостаточность, а также ишемическая болезнь сердца (ИБС), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и рак легкого [27]. Медиана выживаемости от момента установления диагноза ИЛФ составляет 2–3 года [1], а от момента появления первых симптомов ИЛФ и / или изменений по КТ — 6 лет [28]. Вместе с тем у больных с сохраненной легочной функцией этот показатель может быть выше.

У 5–15 % пациентов с ИЛФ в течение 1 года развивается острое ухудшение клинического состояния — обострения ИЛФ [6]. Основными признаками обострения ИЛФ являются беспричинное нарастание одышки в течение 1 мес., усиление кашля и продукции мокроты, документированная гипоксемия (ухудшение или тяжелое нарушение газообмена), свежие альвеолярные инфильтраты по данным рентгенографии легких и отсутствие других причин ухудшения, таких как экстрапаренхиматозные причины (пневмоторакс, плевральный выпот, ТЭЛА) или сердечная недостаточность с объемной перегрузкой сердца [26, 29–31]. Прогноз обострения ИЛФ, как правило, неблагоприятный, летальность во время госпитализации достигает 65 %, а в течение 6 мес. от начала развития обострения — > 90 % [26].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Клиническое подозрение на ИЛФ у больного с хронической одышкой при ФН, кашлем, двусторонней инспираторной крепитацией в базальных отделах легких и / или утолщением дистальных фаланг пальцев рук по типу «барабанных палочек», не имеющими очевидной причины, должно возникать в следующей ситуации: возраст старше 60 лет; отсутствие клинически значимых внешнесредовых или лекарственных воздействий; отсутствие признаков СЗСТ [17].

Критерии установления диагноза / состояния:

- жалобы на одышку при отсутствии очевидных причин, клинически значимых внешнесредовых или лекарственных воздействий;

- отсутствие признаков СЗСТ;
- двусторонняя инспираторная крепитация в базальных отделах легких при аускультации;
- выявление паттерна ОИП при КТВР ОГК и / или при патологоанатомическом исследовании биоптатов легочной ткани.

2.1. Жалобы и анамнез

При выявлении ИЗЛ для исключения потенциальных причин **рекомендуется** тщательный сбор анамнеза приема лекарственных препаратов и воздействия факторов окружающей среды дома, на рабочем месте и в других местах, часто посещаемых пациентом [23].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Клиническое подозрение на ИЛФ у больного с хронической одышкой при ФН, кашлем, двусторонней инспираторной крепитацией в базальных отделах легких и / или утолщением дистальных фаланг пальцев рук по типу «барабанных палочек», не имеющих очевидной причины, должно возникать в следующей ситуации: возраст старше 60 лет; отсутствие клинически значимых внешнесредовых или лекарственных воздействий; отсутствие признаков СЗСТ [17].

Для оценки одышки при повседневной ФН у пациентов с ИЛФ **рекомендуется** использовать модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council Dyspnea Scale — mMRC*) (см. Приложение Г) [32].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Для оценки тяжести и прогноза ИЛФ **рекомендуется** использовать шкалу GAP (см. Приложение Г2) [33].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

2.2. Физикальное обследование

У 40 % пациентов с ИЛФ при первичном осмотре выявляются изменения дистальных фаланг по типу «барабанных палочек» и ногтевых пластин пальцев рук по типу «часовых стекол» различной выраженности. Выявляемая при аускультации двусторонняя крепитация в конце вдоха (хруст «липучки», или хрипы *velcro*) в базальных отделах также характерна для пациентов с ИЛФ и тесно коррелирует с наличием паттерна ОИП при КТВР ОГК [34].

У всех пациентов с ИЛФ **рекомендуется** оценивать состояние дистальных фаланг и ногтевых пластин пальцев рук для исключения изменения по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол».

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Выявление изменений дистальных фаланг по типу «барабанных палочек» и ногтевых пластин пальцев рук по типу «часовых стекол» при первичном осмотре больного с ИЛФ свидетельствует о развернутой стадии болезни и ассоциируется с плохим прогнозом [34, 35].

У всех пациентов с клиническим подозрением на ИЛФ **рекомендуется** проводить аускультацию легких для выявления двусторонней крепитации [36].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Для исключения ИЗЛ, связанных с СЗСТ, у всех больных с клиническим подозрением на ИЛФ **рекомендуется** выполнять исследование скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного белка в крови, определение содержания в крови антинуклеарных антител (методом иммунофлуоресценции), ревматоидного фактора, антинуклеарных антител к *Sm*-антигену и антител к циклическому цитрулиновому пептиду [23].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. У больных с подозрением на ИЛФ и симптомами СЗСТ требуется более детальное исследование сывороточных маркеров СЗСТ:

- при подозрении на миозит — определение активности креатинкиназы в крови, исследование уровня миоглобина в крови, определение активности альдолазы в крови, определение содержания антицентромерных антител в крови и др.;
- при подозрении на системную склеродермию — определение содержания в крови антител к *Scl-70* / топоизомеразе-1, антицентромерных антител;
- при подозрении на синдром Шегрена — определение содержания антител к *SSA* / *Ro* и *SSB* / *La* в крови;
- при подозрении на васкулит в рамках многопрофильного обсуждения (МПО) — определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов (*PR3* — *c-ANCA*, *p-ANCA*).

При выявлении СЗСТ у больного с интерстициальными изменениями в легких диагноз ИЛФ исключается [1].

У всех больных ИЛФ для выявления десатурации **рекомендуется** регулярно выполнять пульсоксиметрию (уровень насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом — SpO_2) в покое и при ФН (6-минутный шаговый тест — 6-МШТ) [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Выявление десатурации < 88 % является показанием к назначению кислородотерапии.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

2.4.1. Рентгенологическая диагностика

Больным с подозрением на ИЛФ **не рекомендуется** проведение обзорной рентгенографии ОГК в связи с ее низкой информативностью [37].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).

У всех больных с клиническим подозрением на ИЛФ **рекомендуется** проведение КТВР ОГК для подтверждения диагноза ИЛФ [23].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

КТ ОГК с внутривенным контрастированием рекомендуется проводить у больных с ИЗЛ только для исключения ТЭЛА [23].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. Технические требования к КТВР ОГК у больных ИЛФ:

- тонкие томографические срезы (≤ 1 мм) [38];
- алгоритм высокого пространственного разрешения [39];
- изображения должны быть получены на максимально глубоком вдохе;
- спиральное (объемное) сканирование;
- при сомнительных результатах сканирования в положении на спине рекомендовано выполнение сканирования в положении на животе для устранения «гравитационного эффекта» [40] и экспираторной КТ для выявления «воздушных ловушек» [41].

Изменения по данным КТВР ОГК отражают морфологические изменения в легких, которые при ИЛФ представляют собой паттерн ОИП.

Основными признаками ОИП при КТВР ОГК являются:

- преобладание изменений в кортикальных и базальных отделах легких;
- диффузные двусторонние ретикулярные изменения;

- мелкие субплевральные воздушные кисты («сотовое» легкое) и / или
- периферические тракционные бронхо- или бронхиолоэктазы [42] (рис. 1–3).

«Матовое стекло» может присутствовать на фоне ретикулярных изменений и «сотового» легкого, но не должно превалировать над другими изменениями. «Матовое стекло» является признаком фиброза [43].

Выделяются несколько паттернов ОИП по данным КТВР ОГК (табл. 1).

При КТВР-паттерне типичной ОИП и клинических данных, соответствующих ИЛФ, для подтверждения диагноза **не рекомендуется** выполнение биопсии (хирургической (ХБЛ), трансбронхиальной или криобиопсии) легкого и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [23].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. В соответствующей клинической ситуации специфичность паттерна типичной ОИП для диагностики ИЛФ при КТВР ОГК достигает 94–100 %, что позволяет поставить диагноз ИЛФ без инвазивных диагностических вмешательств [44, 45].

Больным с клиническим подозрением на ИЛФ и выявлением паттернов вероятной ОИП, сомнитель-

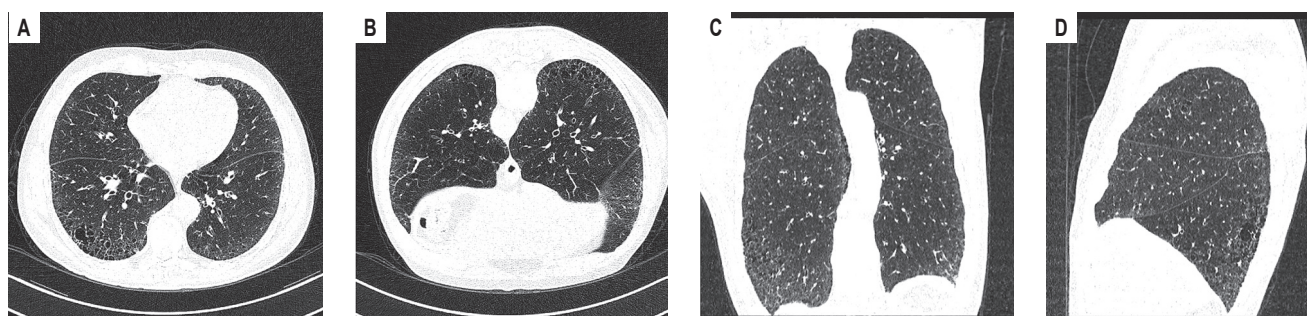


Рис. 1. Типичная картина обычной интерстициальной пневмонии по данным компьютерной томографии высокого разрешения: А – аксиальный срез; В – фронтальная реформация; С – сагиттальная реформация; D – аксиальный срез в положении лежа на животе. Кортикальное распределение изменений с нарастанием их от верхушек к диафрагме, «сотовое» легкое, ретикулярные изменения, отсутствие «матового стекла». При исследовании в положении лежа на животе подтверждается отсутствие «матового стекла»

Figure 1. A typical picture of usual interstitial pneumonia obtained by high-resolution computed tomography: A, axial section; B, frontal reformation; C, sagittal reformation; D – axial section in the prone position. Cortical distribution of changes with their increase from the top parts to the diaphragm, “honeycomb lung”, reticular changes, absence of “frosted glass”. Examination in the prone position confirms the absence of ground glass

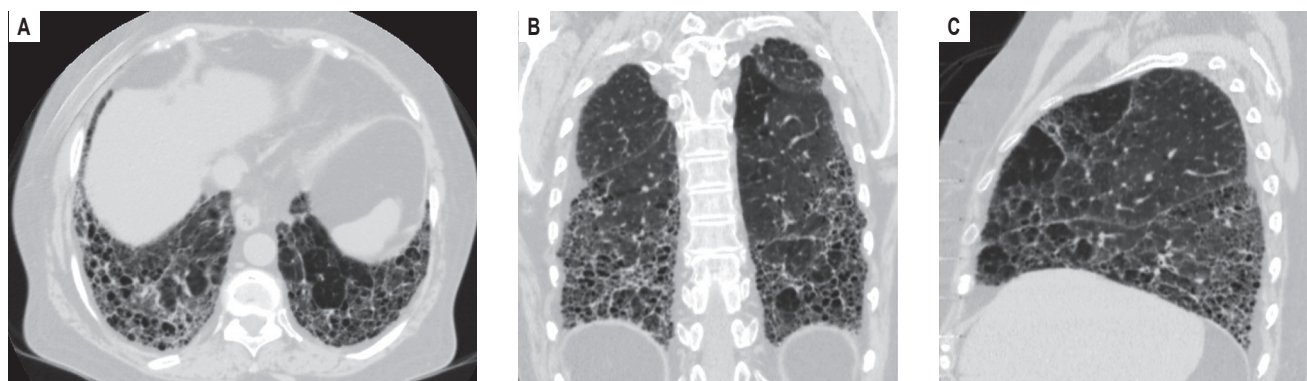


Рис. 2. Обычная интерстициальная пневмония, типичная картина. «Сотовое» легкое: А – на аксиальном срезе; В – при реформации во фронтальной; С – сагиттальной плоскостях

Figure 2. Usual interstitial pneumonia, a typical picture. “Honeycomb” lung on: A, axial section; B, frontal reformation; C, sagittal reformation

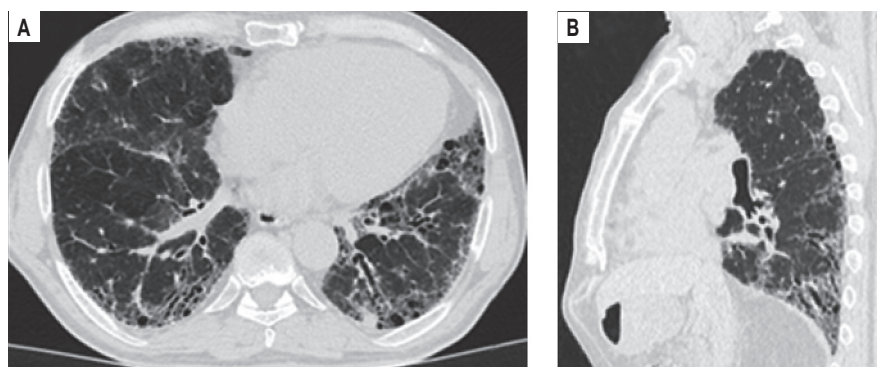


Рис. 3. Обычная интерстициальная пневмония: типичная картина. Тракционные бронхоэктазы в кортикальных отделах легких на реформации: А — в косой плоскости; В — на аксиальном срезе

Figure 3. Usual interstitial pneumonia: a typical picture. Traction bronchiectasis in the cortical sections of the lungs with reformation in: A, oblique plane; B, axial section

ной ОИП или альтернативного диагноза при КТВР ОГК для подтверждения диагноза **рекомендуется** выполнение ХБЛ [23].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. КТВР-паттерны вероятной или сомнительной ОИП менее специфичны для ИЛФ, поэтому с целью более точной оценки прогноза и выбора более специфичной терапии требуется ХБЛ [23, 46].

В настоящее время опубликовано недостаточно доказательных данных для разработки рекомендаций «за» или «против» использования других видов биопсии легкого (трансбронхиальной или криобиопсии) у больных с клиническим подозрением на ИЛФ и паттерном вероятной ОИП, сомнительной ОИП или альтернативным диагнозом по данным КТВР ОГК [23].

У больных с клиническим подозрением на ИЛФ, при выявлении паттернов вероятной ОИП, сомнительной ОИП или альтернативным диагнозом по данным КТВР ОГК **рекомендуется** цитологический анализ

БАЛ для дифференциальной диагностики с другими ИЗЛ [23].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Клеточный состав БАЛ может помочь в дифференциальной диагностике ИЛФ с другими фиброзирующими ИЗЛ. Так, при ИЛФ процентное содержание нейтрофилов в БАЛ выше, чем при гиперчувствительном пневмоните, НСИП и эозинофильной пневмонии; процентное содержание эозинофилов ниже, чем при эозинофильной пневмонии, процентное содержание лимфоцитов ниже, чем при НСИП, саркоидозе, криптогенной организующейся пневмонии и лимфоцитарной интерстициальной пневмонии (соотношение CD4/CD в БАЛ при ИЛФ ниже, чем при саркоидозе, и выше, чем при НСИП) [23].

При одновременном выявлении по данным КТВР ОГК паттерна ОИП и эмфиземы **рекомендуется** указывать в диагнозе КЛФЭ в связи с особым течением такого фенотипа ИЛФ [23].

Таблица 1
Компьютерно-томографические диагностические категории обычной интерстициальной пневмонии

Table 1
Computed tomography diagnostic categories of usual interstitial pneumonia

	Типичная ОИП	Вероятная ОИП	Сомнительная ОИП	КТВР-картина, не соответствующая ОИП
Распределение	Преобладание в базальных отделах (реже диффузно) и субплеврально Распределение обычно гетерогенное	Преобладание в базальных и субплевральных отделах Распределение обычно гетерогенное	Вариабельное или диффузное	Преобладание в верхних и средних отделах Перибронховаскулярные изменения с интактностью субплевральных отделов
Признаки	«Сотовое» легкое	Ретикулярные изменения с периферическими тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами; отсутствует «сотовое» легкое	Фиброз без каких-либо особенностей, позволяющих заподозрить ОИП	Любые из перечисленных: преобладание консолидации, распространенное «матовое стекло» (без признаков обострения ИЛФ), распространенная мозаичность с четко очерченными «воздушными ловушками» на выдохе, множественные очаги или кисты
	Ретикулярные изменения с периферическими тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами*	Отсутствие признаков, позволяющих заподозрить альтернативный диагноз		
	Отсутствие признаков, позволяющих заподозрить альтернативный диагноз			

Примечание: ОИП — обычная интерстициальная пневмония; КТВР — компьютерная томография высокого разрешения; ИЛФ — идиопатический легочный фиброз; * — могут присутствовать слабовыраженное «матовое стекло», ретикулярные изменения, оссификация.

Note: *, mild ground glass, reticular changes, and ossification may occur.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Клиническими особенностями синдрома КЛФЭ являются наличие выраженной одышки при нередко нормальных спирографических показателях [1], а также широкая распространенность и тяжесть легочной гипертензии (ЛГ), существенно ухудшающей прогноз заболевания [47].

Пациентов с клиническим подозрением на ИЛФ, паттерном ОИП и признаками плевропаренхиматозного фиброэластоза по данным КТВР ОГК после МПО рекомендуется расценивать как больных ИЛФ в связи со сходным клиническим течением и прогнозом этих заболеваний [23].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Плевропаренхимальный фиброэластоз — прогрессирующее фиброзирующее ИЗЛ неизвестной этиологии. Для плевропаренхимального фиброэластоза типичны неравномерное утолщение плевры и наличие участков субплевральной консолидации легочной паренхимы в верхних и средних отделах легких по данным КТВР ОГК.

2.4.2. Морфологическая диагностика

Основой морфологической диагностики ИЛФ является выявление морфологического паттерна ОИП.

Морфологический диагноз ОИП рекомендуется устанавливать у больных ИЗЛ при выявлении в биоптатах легочной ткани гетерогенных изменений архитектоники легких за счет участков плотного фиброза, часто с формированием «сотовых» структур, в сочетании с участками менее пораженной (или сохранной) паренхимы и при отсутствии признаков альтернативного заболевания легких [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Эти патогистологические изменения обычно наиболее выражены в субплевральных и парасептальных зонах (рис. 4). Интерстициальное воспаление обычно выражено умеренно, в виде очаговых инфильт-

ратов, состоящих из лимфоцитов и плазматических клеток. В зонах фиброза могут встречаться т. н. фибробластические фокусы, состоящие из пролиферирующих фибробластов и миофибробластов (рис. 5). «Сотовые» структуры представляют собой кистозные полости с фиброзной стенкой, обычно выстланные бронхолярным эпителием, которые могут содержать слизь и клетки воспаления (рис. 6).

Выделены несколько гистологических паттернов ОИП (табл. 2) [23].

2.4.3. Функциональная диагностика

По результатам легочных функциональных тестов у больных с ИЛФ обычно выявляются рестриктивные вентиляционные нарушения с уменьшением легочных объемов и снижением диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) [48].

У всех пациентов с ИЛФ рекомендуется выполнять исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков для уточнения характера и выраженности нарушений легочной вентиляции, а также мониторингирования скорости прогрессирования ИЛФ [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Значение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) для прогноза летальности в период установления диагноза ИЛФ окончательно не определено, однако снижение ФЖЕЛ в абсолютных значениях на $> 10\%$ в течение 12 мес. в процессе наблюдения за больным свидетельствует о прогрессировании заболевания и является суррогатным маркером риска летальности [1].

У всех пациентов с ИЛФ рекомендуется измерение DL_{CO} для выявления нарушений газообменной функции легких [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Величина $DL_{CO} < 40\%$ долж. в период установления диагноза ИЛФ является достоверным фактором риска смерти [35]. Снижение DL_{CO} в абсолютных значениях на $> 15\%$ (наряду со снижением ФЖЕЛ или

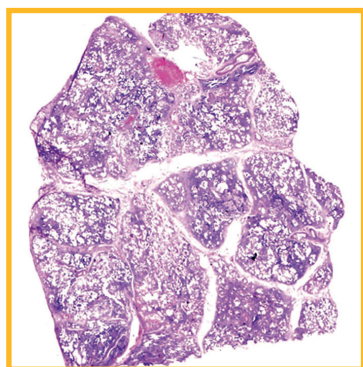


Рис. 4. Обычная интерстициальная пневмония: участки фиброза в подплевральных и парасептальных зонах
Figure 4. Usual interstitial pneumonia: areas of fibrosis in the subpleural and paraseptal zones

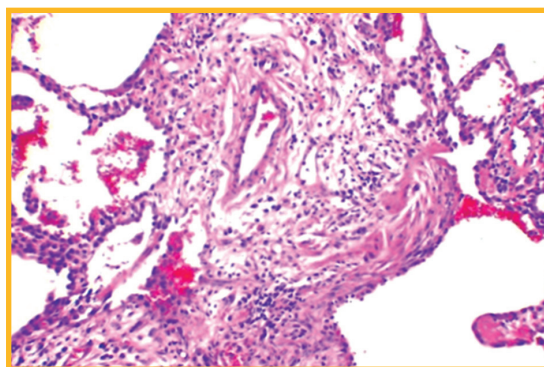


Рис. 5. Обычная интерстициальная пневмония: миофибробластический фокус в месте перехода респираторной бронхиолы в альвеолы
Figure 5. Common interstitial pneumonia: myofibroblastic focus at the junction of respiratory bronchiole and alveoli

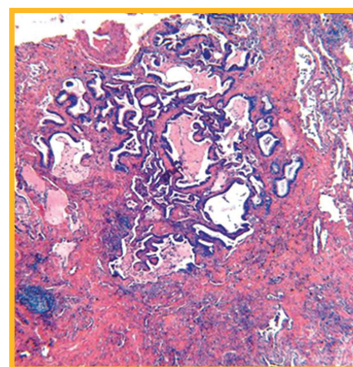


Рис. 6. Обычная интерстициальная пневмония: «сотовые» структуры
Figure 6. Usual interstitial pneumonia: “honeycomb” structures

Таблица 2
Гистологические паттерны и признаки обычной интерстициальной пневмонии

Table 2
Histological patterns and features of usual interstitial pneumonia

Типичная ОИП	Вероятная ОИП	Сомнительная ОИП	Альтернативный диагноз
Плотный фиброз с нарушениями архитектуры легочной ткани («сотовое» легкое)	Присутствуют некоторые признаки типичной ОИП, но их выраженность не позволяет говорить о типичной ОИП / ИЛФ	Фиброз с нарушениями архитектуры или без таковых, с признаками паттерна ОИП или вторичной ОИП, вызванной другим фибротическим заболеванием легких*	Признаки других ИИП (например, отсутствие фибробластических фокусов или рыхлый фиброз) во всех биоптатах
и			
Преимущественно субплевральное и парасептальное распределение фиброза	Отсутствие признаков альтернативного заболевания		Гистологические признаки других заболеваний (гиперчувствительный пневмонит, лимфангиоэктоз, саркоидоз, лимфангиолейомиоматоз)
или			
Очаговый фиброз		Некоторые признаки типичной ОИП, но при этом имеются признаки альтернативного заболевания**	
Фибробластические фокусы	Наличие только «сотового» легкого		
Отсутствие признаков альтернативного заболевания			

Примечание: ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии; * – гранулемы, гиалиновые мембраны (отличающиеся от таковых при обострении идиопатического легочного фиброза), выраженное перибронхиальное распределение изменений, участки интерстициального воспаления, не связанные с фиброзом, выраженный хронический фиброз плевры, организуемая пневмония; ** – воспалительные клеточные инфильтраты вне зон «сотового» легкого, выраженная лимфоидная гиперплазия, в т. ч. с вторичными герминативными центрами, четкое перибронхиальное распределение изменений, в т. ч. с распространенной перибронхиальной метаплазией.

Note: *, granulomas, hyaline membranes (different from those during exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis), pronounced peribronchial distribution of changes, areas of interstitial inflammation not associated with fibrosis, marked chronic pleural fibrosis, organizing pneumonia; **, inflammatory cell infiltrates outside the areas of the “honeycomb lung”, severe lymphoid hyperplasia, including those with secondary germinal centers, a clear peribronchial distribution of changes, including widespread peribronchiolar metaplasia.

без такового) в течение 12 мес. в процессе наблюдения за больным при отсутствии альтернативных причин свидетельствует о прогрессировании заболевания и является суррогатным маркером риска летальности [1]. На ранних стадиях ИЛФ может быть выявлено изолированное снижение DL_{CO} при нормальных легочных объемах. При прогрессирующем изолированном снижении DL_{CO} при мониторингировании течения заболевания требуется исключение патологии легочных сосудов, в первую очередь – ЛГ [49].

У всех пациентов с ИЛФ рекомендуется выполнять 6-МШТ для объективной оценки их функционального состояния, потребности в кислородотерапии, определения прогноза, а также оценки эффективности легочной реабилитации [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. Прогностическое значение имеют несколько параметров 6-МШТ – пройденная дистанция, десатурация < 88 % и скорость восстановления пульса по окончании теста [50–52]. 6-МШТ позволяет прогнозировать летальность больных ИЛФ, ожидающих трансплантацию легких [53, 54]. 6-МШТ не показан больным, у которых ходьба лимитирована другими причинами (например, патологией опорно-двигательного аппарата), а также пациентам с ИЛФ поздних стадий [55].

2.5. Иные диагностические исследования

МПО рекомендуется проводить по поводу всех пациентов с подозрением на ИЛФ с целью подтверждения

диагноза ИЛФ и обсуждения тактики лечения [17, 24].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. МПО необходимо проводить по поводу всех пациентов с фибротическими ИЗЛ для установления диагноза, определения потребности в биопсии легкого и других диагностических мероприятий, а также выбора оптимальной терапии. В состав многопрофильной группы специалистов должны обязательно входить следующие специалисты: пульмонолог, рентгенолог и патологоанатом с опытом диагностики ИЗЛ, также возможно участие ревматолога, профпатолога, в отдельных случаях – генетика. Обсуждение может проводиться с помощью телемедицинской коммуникации [24].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Консервативное лечение

3.1.1. Медикаментозное лечение

В настоящее время монотерапия ГКС не рекомендуется для лечения ИЛФ [56–60].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. По данным ретроспективных исследований, монотерапия ГКС не влияет на выживаемость больных ИЛФ [56, 57]. Длительная терапия ГКС может сопровождаться серьезными побочными эффектами [58–60].

В настоящее время терапия противоопухолевыми (цитостатическими) препаратами как в виде монотерапии, так и в комбинации с ГКС, **не рекомендуется** для лечения ИЛФ [2].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. В настоящее время нет убедительных доказательств об улучшении выживаемости больных ИЛФ, получавших противоопухолевые (цитостатические) препараты (аналоги азотистого иприта — циклофосфамид[†] (код анатомо-терапевтической-химической (АТХ) классификации — L01AA01), другие иммунодепрессанты — азатиоприн[†] (код АТХ: L04AX01), как в виде монотерапии, так и при комбинации с ГКС) [1]. Терапия противоопухолевыми (цитостатическими) препаратами может сопровождаться развитием серьезных побочных эффектов.

Монотерапию ацетилцистеином[†] (код АТХ: R05CB01) **не рекомендуется** назначать всем больным ИЛФ в рутинном порядке [2, 61].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. При монотерапии ацетилцистеином[†] достоверно не улучшился ни один из значимых для больного показателей, включая выживаемость [62, 63]. Терапия ацетилцистеином[†] может быть эффективной у пациентов ИЛФ с определенными генетическими полиморфизмами (например, ТТ-генотипом TOLLIP), а также у больных интерстициальной пневмонией с аутоиммунными проявлениями (при наличии КТ- или гистологического паттерна ОИП и положительных антинуклеарных антител) [64].

Комбинированная терапия ацетилцистеином[†], азатиоприном[†] и преднизолоном[†] (код АТХ: H02AB06) (тройная комбинация) **не рекомендуется** для лечения ИЛФ [2].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Комбинированная терапия пероральным ацетилцистеином[†], азатиоприном[†] и преднизолоном[†] (тройная комбинация) не оказывает значимого влияния на функциональные показатели, летальность и частоту обострений ИЛФ [65, 66].

Амбризентан[†] (код АТХ: C02KX02) **не рекомендуется** для лечения ИЛФ независимо от наличия или отсутствия у них ЛГ [2].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Если пациент с ИЛФ и ЛГ принимает амбризентан[†], лечение должно быть прекращено в связи с прогрессирующим снижением легочной функции на фоне терапии амбризентаном[†] у больных ИЛФ [67].

Силденафил (код АТХ: G04BE03), бозентан[†] (код АТХ: C02KX01) и мацитентан[†] (код АТХ: C02KX04) **не рекомендуются** для лечения ИЛФ [2].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Силденафил, бозентан[†] и мацитентан[†] **не рекомендуется** применять для лечения ИЛФ в связи с отсутствием положительных клинических результатов и высокой частотой серьезных побочных эффектов [2]. Силденафил может использоваться у больных ИЛФ по другим показаниям, таким как ЛГ или другие варианты дисфункции правого желудочка [2]. Бозентан[†] и мацитентан[†] не оказывают положительного влияния на легочную гемодинамику у больных ИЛФ даже при наличии ЛГ [2].

Варфарин[†] (код АТХ: B01AA03) **не рекомендуется** для лечения ИЛФ [2].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Применение перорального варфарина[†] для лечения ИЛФ связано с повышением риска летального исхода [68]. При наличии у больного ИЛФ показаний к антикоагулянтной терапии, например тромбоза глубоких вен голени, мерцательной аритмии, варфарин[†] может использоваться в качестве антикоагулянта в соответствии с существующими клиническими рекомендациями для лечения этих заболеваний. Данная рекомендация не распространяется на применение других антикоагулянтов, назначаемых по другим показаниям [2].

Ингибиторы протонной помпы **рекомендуются** для лечения больных ИЛФ при наличии клинически значимого ГЭР [69, 70].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. По данным ряда исследований установлено, что при добавлении к терапии ИЛФ ингибиторов протонной помпы повышается ФЖЕЛ, снижается частота обострений [69] и улучшается выживаемость больных ИЛФ [70]. Больные, получающие пирфенидон[†] (код АТХ: L04AX05), не должны лечиться омепразолом[†] (код АТХ: A02BC01) ввиду нежелательного лекарственного взаимодействия, в то время как другие ингибиторы протонной помпы могут использоваться одновременно с пирфенидоном[†] [70].

У всех больных ИЛФ **рекомендуется** лечение противоопухолевыми препаратами и другими иммунодепрессантами (антифибротическими препаратами) — нинтеданибом[†] или пирфенидоном[†] [71].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. В настоящее время клиническая эффективность в лечении ИЛФ доказана только для 2 препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, — нинтеданиба[†] (код АТХ: L01XE31) и пирфенидона[†] (код АТХ: L04AX05).

Терапия нинтеданибом[†] или пирфенидоном[†] позволяет замедлить скорость снижения ФЖЕЛ, уменьшить риск обострений ИЛФ и риск летального исхода [72, 73]. Показана сходная эффективность нинтеданиба[†] и пирфенидона[†] у больных с функциональными нарушениями разной степени тяжести [74–82]. Поскольку целью

Здесь и далее: [†] — лекарственные препараты, входящие в перечень «Жизненно необходимых и важнейшие лекарственные препараты».

лечения является замедление прогрессирования заболевания, длительность лечения не определена [69, 83, 84].

По данным клинических исследований II–III фазы, при приеме препарата нинтеданиб[†] показано снижение частоты обострений на 47 % [77], средняя выживаемость у пациентов, получавших нинтеданиб[†] на основе распределения Вейбула, составила 11,6 (95%-ный ДИ – 9,6–14,1) года [72]. В исследованиях III фазы нинтеданиб[†] рассматривался у пациентов с КТВР-паттерном вероятной ОИП без ХБЛ, ФЖЕЛ > 90 %_{дож.}, нормальными показателями соотношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и ФЖЕЛ, а также у пациентов старше 80 лет [85].

Рекомендации по использованию лекарственных средств разных групп в терапии ИЛФ суммированы в табл. 3.

Ведение больных ИЛФ с хроническим кашлем **рекомендуется** осуществлять согласно принципам, принятым для ведения других больных с хроническим кашлем [86].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

У больных ИЛФ с хроническим кашлем ингибиторы протонной помпы **рекомендуется** назначать только при наличии ГЭР [86].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Больным с хроническим кашлем, рефрактерным к стандартной терапии и нарушающим повседневную активность больного, при неэффективности других методов лечения **рекомендуется** назначение опиоидных анальгетиков в рамках паллиативной помощи [87].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. При назначении опиоидных анальгетиков требуется тщательная оценка эффективности и побочных эффектов через 1 нед. лечения и затем – ежемесячно в период их использования [87].

Методы терапии обострения ИЛФ с доказанной эффективностью, включая ГКС, отсутствуют. В связи

с этим в настоящее время невозможно представить специфические рекомендации о дозах, путях введения и длительности терапии ГКС либо другими лекарственными препаратами при обострении ИЛФ [69, 88–90].

3.1.2. Немедикаментозное лечение

Длительная кислородотерапия

У пациентов с ИЛФ и клинически значимой гипоксемией в покое (при SpO₂ < 88 % в покое при дыхании комнатным воздухом) **рекомендуется** проведение длительной кислородотерапии (ДКТ) [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. Косвенные доказательства о пользе ДКТ при ИЛФ основаны на данных, полученных для больных хронической обструктивной болезнью легких. При назначении ДКТ больным ИЛФ (аналогично больным хронической обструктивной болезнью легких) ее длительность должна составлять ≥ 15–17 ч в сутки, включая период ночного сна [91, 92].

Неинвазивная вентиляция легких

Применение неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) с положительным давлением на вдохе **рекомендуется** у пациентов с ИЛФ и гиперкапнией во время стационарной легочной реабилитации [69], а также у больных с острой дыхательной недостаточностью на фоне обострения ИЛФ [93].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. При НВЛ с положительным давлением на вдохе во время ночного сна у больных с ИЛФ, и гиперкапнией улучшались переносимость ФН и качество жизни [94].

Положительный эффект в виде снижения летальности от острой дыхательной недостаточности и риска

Таблица 3
Рекомендации по фармакологической терапии идиопатического легочного фиброза

Table 3
Recommendations for the pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

Не назначать	Терапия не рекомендована	Терапия возможна	Терапия рекомендована
Азатиоприн [†] + преднизолон [†] + ацетилцистеин [†] (тройная комбинация)	ГКС	Антирефлюксная терапия	Нинтеданиб [†]
Варфарин [†]	Цитостатические препараты		Пирфенидон [†]
Амбризентан [†]	Бозентан [†]		
	Мацитентан [†]		
	Силденафил		
	Ацетилцистеин [†]		

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды; * – показания к назначению, клиническая эффективность, свойства и нежелательные явления указаны в разделе 3.1.1 «Медикаментозное лечение».

Note: *, therapeutic indications, clinical efficacy, properties, and adverse events are described in section 3.1.1 "Drug treatment".

интубации был достигнут у небольшого числа (44–45 %) больных, хотя отсутствие НВЛ не влияло на прогноз у больных, в дальнейшем умерших [93].

Инвазивная вентиляция легких

У большинства больных ИЛФ не рекомендуется проведение инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) за исключением случаев, когда планируется проведение трансплантации легких [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Опубликовано несколько небольших исследований ИВЛ у больных с ИЛФ и дыхательной недостаточностью; по результатам всех указанных исследований получена высокая внутрибольничная летальность [95–97], несмотря на указанный риск систематических ошибок.

3.2. Хирургическое лечение

Трансплантация легких

У пациентов с ИЛФ при наличии соответствующих показаний (табл. 4) рекомендуется проведение трансплантации легких [98].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. По результатам отдельных исследований показано снижение риска летального исхода в течение 5 лет после трансплантации легких у больных ИЛФ [98], однако точные данные о наиболее оптимальном времени трансплантации при этом заболевании отсутствуют [69]. По данным систематического обзора 54 исследований показана более хорошая выживаемость после трансплантации обоих легких по сравнению с трансплантацией одного легкого, однако эти результаты могут быть связаны с особенностями отбора больных для одно- либо двусторонней трансплантации легких [98].

Таблица 4
Показания к трансплантации легких при идиопатическом легочном фиброзе [69]

Table 4
Indications for lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis [69]

Морфологический или КТ-паттерн ОИП + один из признаков:
• $DL_{CO} < 40\%$ долж.
• снижение ФЖЕЛ на $\geq 10\%$ в течение 6 мес. наблюдения
• снижение $SpO_2 < 88\%$ во время 6-МШТ
• «сотовое» легкое по данным КТВР (> 2 баллов по шкале фиброза)

Примечание: КТ – компьютерная томография; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; SpO_2 – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в т. ч. основанных на использовании природных лечебных факторов

У всех пациентов с ИЛФ рекомендуется проводить легочную реабилитацию, объем которой определяется тяжестью состояния больного [99].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Легочная реабилитация больных ИЛФ должна включать аэробные тренировки скелетной и дыхательной мускулатуры, образование больных, коррекцию нутритивного статуса и психологическую помощь. По результатам этих мероприятий следует ожидать уменьшения одышки, улучшения переносимости повседневных ФН и качества жизни независимо от тяжести функциональных нарушений [99].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Наблюдение за больными ИЛФ необходимо для активного выявления случаев прогрессирующего течения заболевания, оценки динамики симптомов и выявления осложнений терапии [1].

У всех пациентов с ИЛФ рекомендуется измерять ФЖЕЛ и DL_{CO} для мониторингирования течения заболевания в повседневной врачебной практике с интервалом в 3–6 мес. [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. В нескольких когортных клинических исследованиях подтверждено, что снижение абсолютных значений ФЖЕЛ на 10 % (с одновременным снижением DL_{CO} или без такового) либо снижение абсолютных значений DL_{CO} на 15 % (с одновременным снижением ФЖЕЛ или без такового) является суррогатным маркером летальности и, при отсутствии других объяснений, маркером прогрессирования заболевания [35, 100]. Прогрессирование болезни также может отражать меньшее (на 5–10 %), но неуклонное снижение ФЖЕЛ [101].

При каждом посещении больного ИЛФ рекомендуется оценивать оксигенацию в покое с помощью пульсоксиметра [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Оксигенация с помощью пульсоксиметра должна оцениваться в покое и при ФН у всех больных, вне зависимости от симптомов, для выявления потребности в кислородотерапии. Такие измерения следует выполнять исходно и через каждые 3–6 мес. наблюдения.

При быстром ухудшении респираторных симптомов следует исключить обострение ИЛФ и другие возможные причины, например ТЭЛА, пневмоторакс, респираторную инфекцию, аспирацию [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. 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.

6. Организация оказания медицинской помощи

Плановое ведение больного ИЛФ осуществляется в условиях первичной специализированной (амбулаторной) медицинской помощи.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- плановая госпитализация в стационар осуществляется для подтверждения диагноза ИЛФ (выполнение ХБЛ);
- экстренная госпитализация в стационар осуществляется при обострении ИЛФ (нарастание одышки, ухудшение оксигенации) либо при развитии осложнений ИЛФ (ТЭЛА, острая инфекция нижних дыхательных путей).

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- стабилизация клинического состояния;
- $SpO_2 \geq 93\%$ в покое при дыхании комнатным воздухом или на фоне кислородотерапии.

7. Дополнительная информация (в т. ч. факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

В силу возраста — 60 лет и старше — у больных ИЛФ часто наблюдаются многочисленные сопутствующие заболевания, осложняющие течение и лечение ИЛФ и негативно влияющие на прогноз.

Рак легкого. У 12–14 % больных ИЛФ развивается периферический рак легкого, чаще — аденокарцинома, плоскоклеточный и мелкоклеточный рак [102, 103]. Эти заболевания имеют общие факторы риска и патогенетические механизмы. Однако в силу невысокой частоты такого сочетания доказательная информация по лечению ИЛФ в сочетании с раком легкого отсутствует. В то же время при сочетании ИЛФ с раком легкого значительно повышается риск летального исхода по сравнению с таковым у больных ИЛФ без рака легкого [104].

Легочная гипертензия. Наиболее частым (по разным данным — 20–84 %) осложнением ИЛФ является ЛГ — повышение среднего давления в легочной артерии ($DPA_{cp.} \geq 25$ мм рт. ст. по данным катетеризации правых камер сердца. При формировании ЛГ усиливается одышка, снижаются физические резервы пациента, повышается риск летального исхода [1].

У большинства больных ИЛФ с ЛГ не рекомендуется назначение специфических препаратов для лечения ЛГ, однако у отдельных больных при такой терапии могут улучшиться легочная гемодинамика и переносимость ФН [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. В целом наиболее обоснованным методом терапии ЛГ при заболеваниях легких остается ДКТ в домашних условиях. У больных с тяжелой ЛГ ($DPA_{cp.} > 35$ мм рт. ст.), подтвержденной при катетеризации правых отделов сердца, возможна пробная терапия силденафилом, при приеме которого могут улучшиться легочная гемодинамика и переносимость ФН без ухудшения оксигенации [105–107]. Также имеются отдельные данные о положительных эффектах ингаляционного илопроста (код АТХ: B01AC11) [108] и бозентана [109]. Необходимы специальные клинические исследования по терапии ЛГ у больных ИЛФ.

Гастроэзофагеальный рефлюкс. ГЭР сопровождается микроаспирацией желудочного содержимого и может рассматриваться как триггер альвеолярного повреждения и фактор, ухудшающий течение ИЛФ, однако нередко протекает бессимптомно.

У большинства больных ИЛФ с бессимптомным ГЭР **рекомендуется** медикаментозное лечение ГЭР, хотя у отдельных больных оно нецелесообразно [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Больным ИЛФ с ГЭР рекомендованы модификация образа жизни (прием малых порций пищи, подъем головного конца кровати), а при клинически значимом ГЭР, не контролируемом медикаментозной терапией, и объективном подтверждении тяжелого кислотного рефлюкса **рекомендуется** фундопликация [110].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Опубликованы доказательства того, что медикаментозное или хирургическое лечение ГЭР позволяет стабилизировать функцию легких и замедлить прогрессирование ИЛФ [110–113]. Фундопликация желудка по Ниссену, при которой уменьшаются как кислотный, так и не кислотный рефлюкс и микроаспирация, улучшает выживаемость пациентов с ИЛФ [114]. Модификация образа жизни (прием малых порций пищи, подъем головного конца кровати и др.) являются оправданными рекомендациями для пациентов с ИЛФ с симптомами ГЭР [110].

Обструктивное апноэ сна. У 20–68 % больных ИЛФ встречается обструктивное апноэ сна (ОАС), определяемое как увеличение индекса апноэ-гипопноэ > 15 эпизодов в час [115]. При сопряженной с ОАС гиповентиляции усугубляются гипоксемия и ЛГ [116].

У всех больных ИЛФ **рекомендуется** проводить скрининг ночной десатурации с последующей диагностикой ОАС [116].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Больным ИЛФ с ночной десатурацией **рекомендуется** назначение кислородотерапии во время ночного сна в качестве паллиативного лечения [115].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Диагностика ОАС у больных ИЛФ сложна, т. к. дневная сонливость и слабость характерны для обоих состояний. В то же время ночная десатурация встречается при ИЛФ достаточно часто. По результатам единичных исследований показано, что при НВЛ

с созданием постоянного положительного давления в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure – CPAP) у больных ИЛФ улучшается качество жизни, однако CPAP не оказывает влияния на летальность [116].

8. Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи представлены в табл. 5.

Таблица 5
Критерии оценки качества медицинской помощи. Код / коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: J84.1

Table 5
Criteria for assessing the quality of medical care. Code/codes according to International Classification of Diseases 10th Revision: J84.1

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнена КТ ОГК	Да / Нет
2	Выполнено исследование серологических маркеров системных ревматических заболеваний (исследование уровня СРБ в крови, определение содержания антител к циклическому цитруллиновому пептиду в крови, определение содержания ревматоидного фактора в крови, определение содержания антинуклеарных антител в крови при первичной диагностике)	Да / Нет
3	Проведена пульсоксиметрия	Да / Нет
4	Проведено исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	Да / Нет
5	Выполнен 6-МШТ	Да / Нет
6	Проведена ДКТ (при SpO ₂ < 88 % в покое при дыхании комнатным воздухом)	Да / Нет
7	Выполнена рекомендация назначения антифибротической терапии	Да / Нет

Примечание: КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; СРБ – С-реактивный белок; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ДКТ – длительная кислородотерапия; SpO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А. 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 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-терапевты;
- врачи общей практики (семейные врачи);
- врачи-пульмонологи;
- врачи-рентгенологи;
- врачи-патологоанатомы;
- врачи по медицинской реабилитации.

Таблица 1S
Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Table 1S
Scale for assessing levels of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные
4	Несравнимые исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Примечание: РКИ – рандомизированные клинические исследования.

Таблица 2S

Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 2S

Scale of levels of evidence for prevention, treatment, and rehabilitation methods (preventive, curative, and rehabilitation interventions)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Примечание: РКИ – рандомизированные клинические исследования.

Таблица 3S

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 3S

Scale of strength of recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and rehabilitation methods (preventive, diagnostic, therapeutic, and rehabilitation interventions)

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и / или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений / замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата:

- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза: Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Federal guidelines]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
- Российское респираторное общество. Идиопатический легочный фиброз: Клинические рекомендации. Доступно на: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> / Russian Respiratory Society. [Idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical guideline]. Available at: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>

- Инструкция по медицинскому применению препарата Варгатеф®: электронный ресурс. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=89d81e79-6176-4356-8184-1cd-22b600c7a&t= [Дата обращения: 19.03.2021]. / [Vargatef: Prescription drug leaflet]. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=89d81e79-6176-4356-8184-1cd-22b600c7a&t= [Accessed: March 19, 2021].

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритмы действий врача представлены на рисунке.

Приложение В. Информация для пациента

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) (синонимы — идиопатический фиброзирующий альвеолит, фиброзирующий альвеолит) — заболевание легких, при котором происходит повреждение и утолщение стенок легочных альвеол. Альвеолы — это маленькие «мешочки», через стенки которых кислород из воздуха проникает в кровь. При поражении альвеол легочная ткань уплотняется (фиброзируется), что приводит к необратимому прогрессирующему снижению функции легких. Как правило, заболевание возникает в возрасте старше 40 лет. К сожалению, причина этой болезни до сих пор неизвестна.

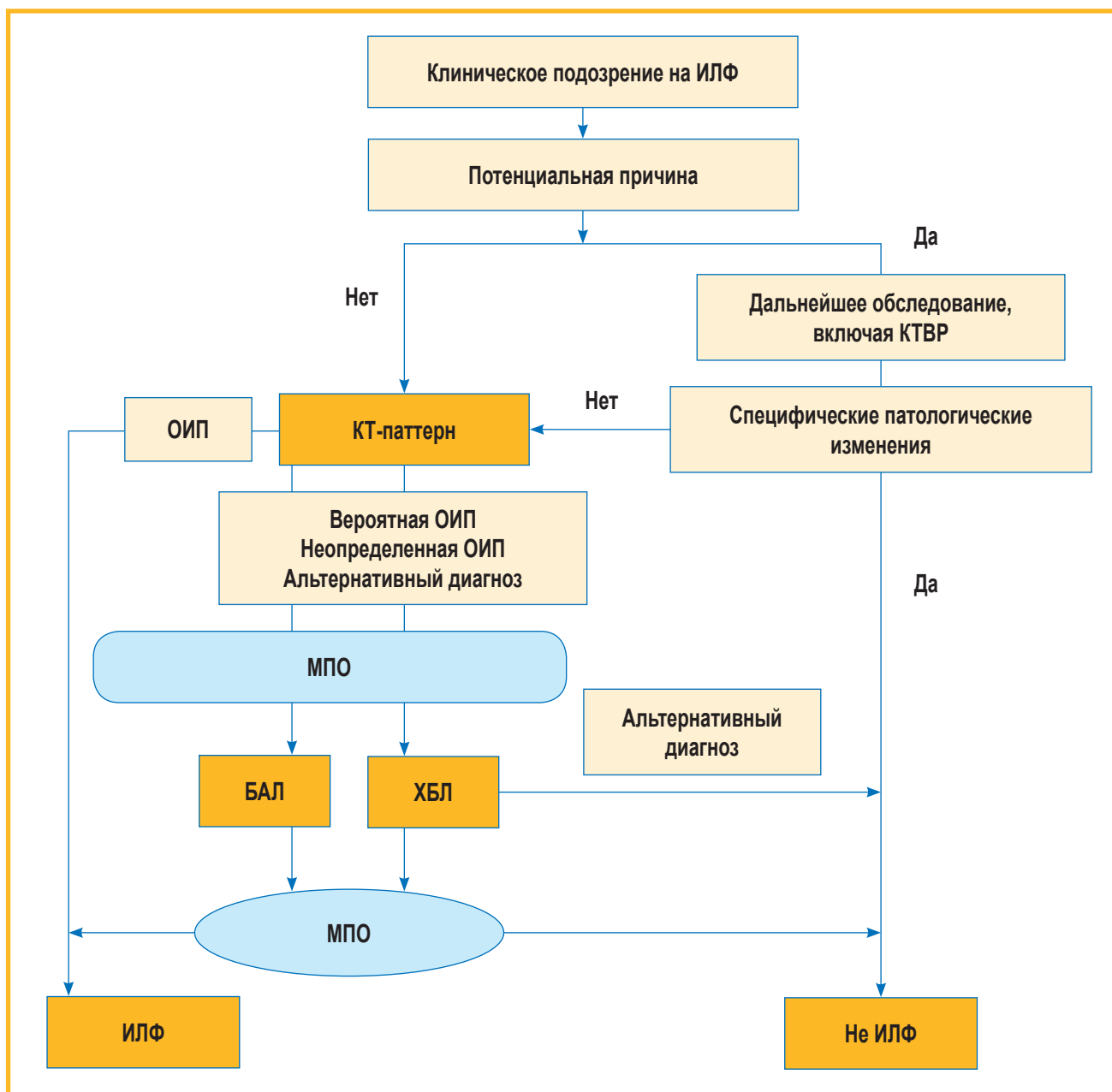


Рисунок. Алгоритмы действий врача

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; КТ – компьютерная томография; МПО – многопрофильное обсуждение; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; ХБЛ – хирургическая биопсия легкого.

Figure. Algorithm for a doctor

У кого может возникнуть 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 ФН (сначала при большой нагрузке, затем и в покое).
- сухой кашель;
- утомляемость;
- головокружение;
- тревога;
- снижение массы тела.

Для подтверждения диагноза врач обязательно должен исключить заболевания легких с известной причиной, которые могут также проявляться кашлем и нарастающей одышкой. Если в результате тщательного обследования причина этих симптомов не найдена, то заболевание считают идиопатическим (неизвестной природы).

При подозрении на ИЛФ в минимальный план обследования включены:

- анализ крови;
- исследование функции внешнего дыхания (спирография, а при возможности — бодиплетизмография и исследование DL_{CO}), помогающее более точно определить причину одышки, которая может сопровождать и другие заболевания легких;
- КТ легких (в настоящее время является одним из самых точных методов диагностики ИЛФ).

Если после тщательного расспроса, осмотра и проведенных исследований у врача остаются сомнения в диагнозе, то проводится биопсия легких. Биопсия — процедура, при которой хирург оперативным путем получает маленький фрагмент ткани (в данном случае — легочной ткани). Затем полученный образец под микроскопом исследует врач-патологоанатом для того, чтобы найти признаки конкретного заболевания.

Лечение идиопатического легочного фиброза

К лекарственным препаратам для лечения ИЛФ с доказанной эффективностью относятся только два — нинтеданиб[†] и пирфенидон[†]. Данные препараты позволяют приостановить прогрессирование заболевания и, возможно, продлить жизнь пациента. При быстром ухудшении самочувствия, внезапном нарастании одышки пациенту необходимо срочно обратиться к лечащему врачу. При такой ситуации часто требуется госпитализация в стационар. Для профилактики обострений лечащий врач может рекомендовать пациенту противогриппозную вакцинацию 1 раз в год и однократную противопневмо-

кокковую вакцинацию (для профилактики развития пневмонии).

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 т. ч. пассивное), т. к. оно способствует прогрессированию болезни;
- участвовать в программах легочной реабилитации. Инструктор лечебной физкультуры расскажет пациенту о различных дыхательных упражнениях, которые способствуют уменьшению одышки и общей слабости;
- при наличии ГЭР его следует лечить. Гастроэзофагеальная (желудочно-пищеводная) рефлюксная болезнь — заболевание, при котором происходит заброс небольшого количества кислого содержимого желудка в пищевод, а затем — в дыхательные пути. Доказано, что это заболевание способствует прогрессированию ИЛФ. Лечение ГЭР поможет уменьшить повреждение легких при ИЛФ;
- регулярно принимать лекарственные препараты, которые назначил лечащий врач. В последние годы ведется активная разработка новых препаратов для лечения больных ИЛФ. Пациенту необходимо узнать у лечащего врача о возможности наблюдения и лечения в крупном научно-исследовательском учреждении, где могут быть доступны современные препараты;
- проводить ДКТ. При ИЛФ со временем развивается гипоксемия (низкое содержание кислорода в крови), которая корректируется длительной ингаляцией кислорода из концентратора.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Таблица 4S
Шкала Медицинского исследовательского совета Великобритании (Medical Research Council — MRC) [117]

Table 4S
UK Medical Research Council (MRC) scale [117]

Сумма баллов	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или подъеме на небольшую возвышенность
2	Средняя	Одышка заставляет идти медленнее по сравнению с другими людьми того же возраста, либо необходимо останавливаться при ходьбе в своем темпе по ровной местности
3	Тяжелая	Необходимо останавливаться из-за одышки через 100 м или через несколько минут спокойной ходьбы по ровной местности
4	Очень тяжелая	Одышка не позволяет выходить из дома либо появляется при одевании и раздевании

Примечание: MRC (Medical Research Council) — шкала одышки Медицинского исследовательского совета Великобритании. Используется для исходной оценки клинического статуса пациента и мониторинга его состояния на фоне лечения.

Ключ (интерпретация): более высокий балл соответствует более тяжелой одышке при повседневной физической активности.

Назначение: оценка тяжести одышки при повседневной физической активности.

Note: MRC (Medical Research Council) is the UK Medical Research Council dyspnea scale. It is used for the initial assessment of the patient's clinical status and monitoring of his condition during treatment.

Key (interpretation): A higher score corresponds to more severe dyspnea with daily physical activity.

Purpose: to assess the severity of shortness of breath during daily physical activity.

Таблица 5S

Шкала GAP [33]. Назначение: оценка тяжести и прогноза течения идиопатического легочного фиброза

Table 5S

GAP scale [33]. Purpose: assessment of the severity and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis

	Предикторы	Баллы
G	Пол:	
	• женский	0
	• мужской	1
A	Возраст, годы:	
	• ≤ 60	0
	• 61–65	1
	• ≥ 65	2
P	Физиология	
	ФЖЕЛ, % _{допк.} :	
	• > 75	0
	• 50–75	1
	• < 50	2
	DL _{CO} , % _{допк.} :	
	• > 55	0
	• 36–55	1
	• ≤ 35	2
	• не могут выполнить	3

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

Ключ (интерпретация): более высокий балл соответствует более тяжелому течению и более неблагоприятному прогнозу идиопатического легочного фиброза. Общий балл (диапазон – 0–8) используется для классификации пациентов (0–3 балла – I стадия, 4–5 баллов – II стадия, 6–8 баллов – III стадия) по прогнозу 1-, 2- и 3-летней смертности.

Пояснения: шкала GAP используется для оценки риска летального исхода у больных идиопатическим легочным фиброзом.

Key (interpretation): a higher score corresponds to a more severe course and a poorer prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. The total score (range – 0 – 8) is used to classify patients (0 – 3 points – stage I, 4 – 5 points – stage II, or 6 – 8 points – stage III) according to the prognosis of 1-, 2- and 3-year mortality.

Clarifications: GAP score is used to assess the risk of death in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

Список сокращений

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
ГКС – глюкокортикостероиды
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
ДИ – доверительный интервал
ДКТ – длительная кислородотерапия
ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВЛ – инвазивная вентиляция легких
ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
КЛФЭ – комбинация легочного фиброза и эмфиземы
КТ – компьютерная томография
КТВР – компьютерная томография высокого разрешения
ЛГ – легочная гипертензия
МПО – многопрофильное обсуждение

НВЛ – неинвазивная вентиляция легких
НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония
ОАС – обструктивное апноэ сна
ОГК – органы грудной клетки
ОИП – обычная интерстициальная пневмония
ОШ – отношение шансов
РКИ – рандомизированные клинические исследования
СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УДД – уровень достоверности доказательств
УУР – уровень убедительности рекомендаций
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФН – физическая нагрузка
ХБЛ – хирургическая биопсия легкого
6-МШТ – 6-минутный шаговый тест
СРАР (*Continuous Positive Airway Pressure*) – неинвазивная вентиляция легких с созданием постоянного положительного давления в дыхательных путях
DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода
GAP – шкала оценки риска летального исхода у больных идиопатическим легочным фиброзом
mMRC (*Medical Research Council Dyspnea Scale*) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета
SpO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом

Литература / References

1. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. 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 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
2. Raghu G., Rochwerf B., Zhang Y. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of Idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (2): e3–19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
3. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
4. Hodgson U., Pulkkinen V., Dixon M. et al. ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 79 (1): 149–154. DOI: 10.1086/504639.
5. Allen R.J., Porte J., Braybrooke R. et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (11): 869–880. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30387-9.
6. Авдеев С.Н. Идиопатический фиброз легких: новая парадигма. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (1): 112–122. DOI: 10.17116/terarkh201789112-122. / Avdeev S.N. [Idiopathic pulmonary fibrosis: A new paradigm]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017; 89 (1): 112–122. DOI: 10.17116/terarkh201789112-122 (in Russian).
7. Taskar V.S., Coultas D.B. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3 (4): 293–298. DOI: 10.1513/pats.200512-131TK.
8. Bedard Methot D., Leblanc E., Lacasse Y. Meta-analysis of gastroesophageal reflux disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2019; 155 (1): 33–43. DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.038.
9. Garcia-Sancho Figueroa M.C., Carrillo G., Pérez-Padilla R. et al. Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population: a case-control study. *Respir. Med.* 2010; 104 (2): 305–309. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.08.013.

10. Oldham J.M., Kumar D., Lee C. et al. Thyroid disease is prevalent and predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015; 148 (3): 692–700. DOI: 10.1378/chest.14-2714.
11. Stock C.J., Sato H., Fonseca C. et al. Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis. *Thorax*. 2013; 68 (5): 436–441. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201786.
12. El-Chemaly S., Ziegler S.G., Calado R.T. et al. Natural history of pulmonary fibrosis in two subjects with the same telomerase mutation. *Chest*. 2011; 139 (5): 1203–1209. DOI: 10.1378/chest.10-2048.
13. Tsang A.R., Wyatt H.D., Ting N.S.Y., Beattie T.L. hTERT mutations associated with idiopathic pulmonary fibrosis affect telomerase activity, telomere length, and cell growth by distinct mechanisms. *Aging Cell*. 2012; 11 (3): 482–490. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2012.00810.x.
14. Fukuhara A., Tanino Y., Ishii T. et al. Pulmonary fibrosis in dyskeratosis congenita with TINF2 gene mutation. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1757–1759. DOI: 10.1183/09031936.00149113.
15. Kropski J.A., Mitchell D.B., Markin C. et al. A novel dyskerin (DKC1) mutation is associated with familial interstitial pneumonia. *Chest*. 2014; 146 (1): e1–7. DOI: 10.1378/chest.13-2224.
16. Alder J.K., Stanley S.E., Wagner C.L. et al. Exome sequencing identifies mutant TINF2 in a family with pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015; 147 (5): 1361–1368. DOI: 10.1378/chest.14-1947.
17. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза: Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. [Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Federal guidelines]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
18. Raghu G., Chen S.Y., Yeh W.S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 566–572. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70101-8.
19. Raghu G., Weycker D., Edelsberg J. et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (7): 810–816. DOI: 10.1164/rccm.200602-163OC.
20. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., Sobonya R.E. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (4): 967–972. DOI: 10.1164/ajrccm.150.4.7921471.
21. Nalysnyk L., Cid-Ruzafa J., Rotella P., Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 355–361. DOI: 10.1183/09059180.00002512.
22. Richeldi L., Rubin A.S., Avdeev S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Medicine*. 2015; 13: 237. DOI: 10.1186/s12916-015-0495-0.
23. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
24. Lynch D.A., Sverzellati N., Travis W.D. et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (2): 138–153. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2.
25. George R.B., Light R.W., Mattay M.A., Mattay R.A., eds. Chest Medicine: Essentials of Pulmonary and Critical Care Medicine. 5th edn. Philadelphia: Wolter Kluwers/Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
26. Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: An international working group report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (3): 265–275. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI.
27. Gross T.J., Hunninghake G.W. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (7): 517–525. DOI: 10.1056/NEJM-ra003200.
28. King T.E., Tooze J.A., Schwarz M.I. et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (7): 1171–1181. DOI: 10.1164/ajrccm.164.7.2003140.
29. Авдеев С.Н. Обострение идиопатического легочного фиброза. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 469–482. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-469-482. / Avdeev S.N. [Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (4): 469–482. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-469-482 (in Russian).
30. Ambrosini V., Cancellieri A., Chilosi M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (5): 821–826. DOI: 10.1183/09031936.03.00022703.
31. Kim D.S., Park J.H., Park B.K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (1): 143–150. DOI: 10.1183/09031936.06.00114004.
32. Rajala K., Lehto J.T., Sutinen E. et al. mMRC dyspnoea scale indicates impaired quality of life and increased pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2017; 3 (4): 00084–2017. DOI: 10.1183/23120541.00084-2017.
33. Ley B., Ryerson C.J., Vittinghoff E. et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156 (10): 684–691. DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004.
34. Sgalla G., Walsh S.L.F., Sverzellati N. et al. “Velcro-type” crackles predict specific radiologic features of fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18 (1): 103. DOI: 10.1186/s12890-018-0670-0.
35. Collard H.R., King T.E. Jr, Bartelson B.B. et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (5): 538–542. DOI: 10.1164/rccm.200211-1311OC.
36. Wells A.U., Desai S.R., Rubens M.B. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (7): 962–969. DOI: 10.1164/rccm.2111053.
37. Mathieson J.R., Mayo J.R., Staples C.A., Muller N.L. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology*. 1989; 171 (1): 111–116. DOI: 10.1148/radiology.171.1.2928513.
38. Remy-Jardin M., Campistron P., Amara A. et al. Usefulness of coronal reformations in the diagnostic evaluation of infiltrative lung disease. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2003; 27 (2): 266–273. DOI: 10.1097/00004728-200303000-00028.
39. Bankier A.A., O'Donnell C.R., Boisselle P.M. Quality initiatives. Respiratory instructions for CT examinations of the lungs: a hands-on guide. *Radiographics*. 2008; 28 (4): 919–931. DOI: 10.1148/rg.284085035.
40. Kim M., Lee S.M., Song J.W. et al. Added value of prone CT in the assessment of honeycombing and classification of usual interstitial pneumonia pattern. *Eur. J. Radiol.* 2017; 91: 66–70. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.03.018.
41. Gotway M.B., Lee E.S., Reddy G.P. et al. Low-dose, dynamic, expiratory thin-section CT of the lungs using a spiral CT scanner. *J. Thorac. Imaging*. 2000; 15 (3): 168–172. DOI: 10.1097/00005382-200007000-00003.
42. Lynch D.A., Godwin J.D., Safran S. et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (4): 488–493. DOI: 10.1164/rccm.200412-1756OC.
43. Remy-Jardin M., Giraud F., Remy J. et al. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology*. 1993; 189 (3): 693–698. DOI: 10.1148/radiology.189.3.8234692.
44. Silva C.I., Müller N.L., Lynch D.A. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology*. 2008; 246 (1): 288–297. DOI: 10.1148/radiol.2453061881.
45. Raghu G., Mageto Y.N., Lockhart D. et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest*. 1999; 116 (5): 1168–1174. DOI: 10.1378/chest.116.5.1168.
46. Chung J.H., Chawla A., Peljto A.L. et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest*. 2015; 147 (2): 450–459. DOI: 10.1378/chest.14-0976.
47. Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 586–593. DOI: 10.1183/09031936.05.00021005.
48. Behr J., Kreuter M., Hoepfer M.M. et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (1): 186–196. DOI: 10.1183/09031936.00217614.

49. Akagi T., Matsumoto T., Harada T. et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2009; 103 (8): 1209–1215. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.02.001.
50. Enright P.L. The Six-Minute Walk Test. *Respir. Care.* 2003; 48 (8): 783–785. Available at: <http://rc.rcjournal.com/content/48/8/783.full.pdf>
51. Lama V.N., Flaherty K.R., Toews G.B. et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (9): 1084–1090. DOI: 10.1164/rccm.200302-2190C.
52. du Bois R.M., Weycker D., Albera C. et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (12): 1382–1389. DOI: 10.1164/rccm.201105-0840OC.
53. Caminati A., Bianchi A., Cassandro R. et al. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2009; 103 (1): 117–123. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.07.022.
54. Lederer D.J., Arcasoy S.M., Wilt J.S. et al. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (6): 659–664. DOI: 10.1164/rccm.200604-5200C.
55. Dowman L., Hill C.J., Holland A.E. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (10): CD006322. DOI: 10.1002/14651858.CD006322.pub3.
56. Mapel D.W., Samet J.M., Coultas D.B. Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Past, present, and future. *Chest.* 1996; 110 (4): 1058–1067. DOI: 10.1378/chest.110.4.1058.
57. Hanson D., Winterbauer R.H., Kirtland S.H., Wu R. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 1995; 108 (2): 305–310. DOI: 10.1378/chest.108.2.305.
58. Douglas W.W., Ryu J.H., Schroeder D.R. Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (4, Pt 1): 1172–1178. DOI: 10.1164/ajrccm.161.4.9907002.
59. Raghu G., Depaso W.J., Cain K. et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144 (2): 291–296. DOI: 10.1164/ajrccm/144.2.291.
60. Flaherty K.R., Toews G.B., Lynch J.P. et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am. J. Med.* 2001; 110 (4): 278–282. DOI: 10.1016/S0002-9343(00)00711-7.
61. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network; Martinez F.J., de Andrade J.A., Anstrom K.J. et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2093–2101. DOI: 10.1056/NEJMoa1401739.
62. Behr J., Maier K., Degenkolb B. et al. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis: adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (6): 1897–1901. DOI: 10.1164/ajrccm.156.6.9706065.
63. Tomioka H., Kuwata Y., Imanaka K. et al. A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2005; 10 (4): 449–455. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2005.00725.x.
64. Oldham J.M., Ma S.F., Martinez F.J. et al. TOLLIP, MUC5B, and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (12): 1475–1482. DOI: 10.1164/rccm.201505-1010OC.
65. Demedts M., Behr J., Buhl R. et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (21): 2229–2242. DOI: 10.1056/NEJMoa042976.
66. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network; Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. Jr et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (21): 1968–1977. DOI: 10.1056/NEJMoa1113354.
67. Raghu G., Behr J., Brown K.K. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158 (9): 641–649. DOI: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003.
68. Noth I., Anstrom K.J., Calvert S.B. et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (1): 88–95. DOI: 10.1164/rccm.201202-0314OC.
69. Lee J.S., Collard H.R., Anstrom K.J. et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (5): 369–376. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70105-X.
70. Tran T., Suissa S. The effect of anti-acid therapy on survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a methodological review of observational studies. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (6): 1800376. DOI: 10.1183/13993003.00376-2018.
71. Di Martino E., Provenzano A., Vitolo P., Polidori P. Systematic review and meta-analysis of pirfenidone, nintedanib, and pamrevlumab for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Pharmacother.* 2021; 55 (6): 723–731. DOI: 10.1177/1060028020964451.
72. Lancaster L., Crestani B., Hernandez P. et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir. Res.* 2019; 6 (1): e000397. DOI: 10.1136/bmjresp-2018-000397.
73. Skandamis A., Kani C., Markantonis S.L., Souliotis K. Systematic review and network meta-analysis of approved medicines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Drug Assess.* 2019; 8 (1): 55–61. DOI: 10.1080/21556660.2019.1597726.
74. Richeldi L., Costabel U., Selman M. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (12): 1079–1087. DOI: 10.1056/NEJMoa1103690.
75. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
76. Crestani B., Huggins J.T., Kaye M. et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (1): 60–68. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30339-4.
77. Richeldi L., Cottin V., du Bois R.M. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir. Med.* 2016; 113: 74–79. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.02.001.
78. Авдеев С.Н. Новые возможности терапии идиопатического легочного фиброза. *Пульмонология.* 2017; 27 (4): 502–514. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-502-514. / Avdeev S.N. [New abilities in therapy of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (4): 502–514. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-502-514 (in Russian).
79. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Антифибротическая терапия идиопатического легочного фиброза: соотношение эффективности и безопасности. *Медицинский совет.* 2018; (15): 131–136. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-131-136. / Avdeev S.N., Trushenko N.V. [Antifibrotic therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: efficiency/safety ratio]. *Meditsinskiy sovet.* 2018; (15): 131–136. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-131-136 (in Russian).
80. Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011; 377 (9779): 1760–1769. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
81. King T.E., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2083–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.
82. Nathan S.D., Albera C., Bradford W.Z. et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (1): 33–41. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30326-5.
83. Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Нагаткина О.В. Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2019; 29 (5): 525–552. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552. / Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Nagatkina O.V. [Idiopathic pulmonary fibrosis: a new international clinical guideline]. *Pul'monologiya.* 2019; 29 (5): 525–552. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552 (in Russian).
84. Авдеев С.Н. Новые возможности терапии идиопатического легочного фиброза. *Пульмонология.* 2017; 27 (4): 502–514. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-502-514. / Avdeev S.N. [New abilities in therapy of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (4): 502–514. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-502-514 (in Russian).

85. Richeldi L., Cottin V., Flaherty K.R. et al. Design of the INPULSIS™ trials: Two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2014; 108 (7): 1023–1030. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.04.011.
86. Birring S.S., Kavanagh J.E., Irwin R.S. et al. Treatment of interstitial lung disease associated cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2018; 154 (4): 904–917. DOI: 10.1016/j.chest.2018.06.038.
87. Nathan S.D., Costabel U., Albera C. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and more advanced lung function impairment. *Respir. Med.* 2019; 153: 44–51. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.04.016.
88. Авдеев С.Н. Обострение идиопатического легочного фиброза. *Пульмонология.* 2018; 28 (4): 469–482. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-469-482. / Avdeev S.N. [Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (4): 469–482. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-469-482 (in Russian).
89. Polke M., Kondoh Y., Wijnenbeek M. et al. Management of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in specialised and non-specialised ILD centres around the world. *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 8: 699644. DOI: 10.3389/fmed.2021.699644.
90. Kreuter M., Polke M., Walsh S.L.F. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: international survey and call for harmonisation. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (4): 1901760. DOI: 10.1183/13993003.01760-2019.
91. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal oxygen therapy trial group. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93 (3): 391–398. DOI: 10.7326/0003-4819-93-3-391.
92. 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; 317 (8222): 681–686. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)91970-X.
93. Faverio P., De Giacomi F., Sardella L. et al. Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18 (1): 70. DOI: 10.1186/s12890-018-0643-3.
94. Dreher M., Ekkernkamp E., Schmoor C. et al. Pulmonary rehabilitation and noninvasive ventilation in patients with hypercapnic interstitial lung disease. *Respiration.* 2015; 89 (3): 208–213. DOI: 10.1159/000369862.
95. Stern J.B., Mal H., Groussard O. et al. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest.* 2001; 120 (1): 213–219. DOI: 10.1378/chest.120.1.213.
96. Al-Hameed F.M., Sharma S. Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can. Respir. J.* 2004; 11 (2): 117–122. DOI: 10.1155/2004/379723.
97. Mollica C., Paone G., Conti V. et al. Mechanical ventilation in patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2010; 79 (3): 209–215. DOI: 10.1159/000225932.
98. Thabut G., Mal H., Castier Y. et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126 (2): 469–475. DOI: 10.1016/s0022-5223(03)00600-7.
99. Hanada M., Kasawara K.T., Mathur S. et al. Aerobic and breathing exercises improve dyspnea, exercise capacity and quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis patients: systematic review and meta-analysis. *J. Thorac. Dis.* 2020; 12 (3): 1041–1055. DOI: 10.21037/jtd.2019.12.27.
100. King T.E. Jr, Safrin S., Starko K.M. et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005; 127 (1): 171–177. DOI: 10.1378/chest.127.1.171.
101. Zappala C.J., Latsi P.I., Nicholson A.G. et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (4): 830–836. DOI: 10.1183/09031936.00155108.
102. Zieliński M., Sitek P., Ziora D. Idiopathic pulmonary fibrosis co-existing with lung cancer – a review. *Adv. Respir. Med.* 2018; 86 (6): 319–326. DOI: 10.5603/ARM.a2018.0052.
103. Karampitsakos T., Tzilas V., Tringidou R. et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 45: 1–10. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.03.016.
104. Costabel U., Crestani B., Wells A., eds. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: ERS Monograph. Plymouth: Latimer Trend and Company Limited; 2016. DOI: 10.1183/2312508X.erm7116.
105. Ghofrani H.A., Wiedemann R., Rose F. et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360 (9337): 895–900. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11024-5.
106. Madden B.P., Allenby M., Loke T.K., Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul. Pharmacol.* 2006; 44 (5): 372–376. DOI: 10.1016/j.vph.2006.01.013.
107. Collard H.R., Anstrom K.J., Schwarz M.I., Zisman D.A. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007; 131 (3): 897–899. DOI: 10.1378/chest.06-2101.
108. Olschewski H., Ghofrani H.A., Walmrath D. et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 600–607. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.9810008.
109. Minaei O.A., Sahoo D., Chapman J.T., Mehta A.C. Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir. Med.* 2008; 102 (7): 1015–1020. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.02.002.
110. Fulton B.G., Ryerson C.J. Managing comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int. J. Gen. Med.* 2015; 8: 309–318. DOI: 10.2147/IJGM.S74880.
111. 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 (3): 794–800. DOI: 10.1378/chest.129.3.794.
112. 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 (2): 438–446. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.10.014.
113. 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 (12): 1390–1394. DOI: 10.1164/rccm.201101-0138OC.
114. 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 (5): 408–413. DOI: 10.1164/rccm.200808-1359OC.
115. Cano-Jiménez E., Hernández González F., Peloché G.B. Comorbidities and complications in idiopathic pulmonary fibrosis. *Med. Sci.* 2018; 6 (3): 71. DOI: 10.3390/medsci6030071.
116. Kreuter M., Brunnemer E., Ehlers-Tenenbaum S. et al. Other comorbidities. In: Costabel U., Crestani B., Wells A., eds. Idiopathic pulmonary fibrosis: ERS Monograph. Plymouth: Latimer Trend and Company Limited; 2016: 186–195. DOI: 10.1183/2312508X.erm7116.
117. Mahler D.A., Wells C.K. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest.* 1988; 93 (3): 580–586. DOI: 10.1378/chest.93.3.580.

Информация об авторах / Author Information

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения

«Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical

University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia, Head of Laboratory of Pulmonary Rehabilitation and Respiratory Health Research; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Илькович Михаил Михайлович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, директор Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-32; e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru (SPIN-код: 6239-7007, Author ID: 665454, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-445X>)

Mikhail M. Ilkovich, Doctor of Medicine, Professor, Head of pulmonology Department of Postgraduate School, Director of Interstitial and Orphan Lung Diseases Research Institute, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-32; e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru (SPIN-код: 6239-7007, Author ID: 665454, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-445X>)

Коган Евгения Алтаровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии имени А.И.Струкова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 708-37-65; e-mail: koganevg@gmail.com

Evgeniya A. Kogan, Doctor of Medicine, Professor, Head of A.I.Strukov Department of Pathological Anatomy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 708-37-65; e-mail: koganevg@gmail.com

Мержоева Замира Магомедовна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии, заведующая пульмонологическим отделением Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: zamira.merzoeva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

Zamira M. Merzhoeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Pulmonology Department, Head of Pulmonology Department, University Clinical Hospital No4, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: zamira.merzoeva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

Петров Дмитрий Владимирович — врач-пульмонолог Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.»; тел.: (960) 983-63-34; e-mail: dmitriy.petrov@bk.ru

Dmitriy V. Petrov, pulmonologist, Budgetary Healthcare Institution, Omsk region "City Clinical Hospital No.1 named after Kabanov A.N."; tel.: (960) 983-63-34; e-mail: dmitriy.petrov@bk.ru

Самсонова Мария Викторовна — д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Maria V. Samsonova, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Pathological Anatomy and Immunology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Терпигорев Станислав Анатольевич — д. м. н.; руководитель отделения профессиональной патологии и врачебно-трудовой экспертизы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского»; тел.: (495) 681-03-71; e-mail: smith42@yandex.ru (SPIN-code: 9404-3122)

Stanislav A. Terpigorev, Doctor of Medicine, Head of Department of Occupational Diseases and Medical Expertise, M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute; tel.: (495) 681-03-71; e-mail: smith42@yandex.ru (SPIN-code: 9404-3122)

Трушенко Наталья Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine; Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Трофименко Ирина Николаевна — д. м. н., заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

Irina N. Trofimenko, Doctor of Medicine, Head of the Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

Тюрин Игорь Евгеньевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 758-46-52; e-mail: igortyurin@gmail.com (SPIN-code: 6499-2398, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

Igor' E. Tyurin, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Radiology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 758-46-52; e-mail: igortyurin@gmail.com (SPIN-code: 6499-2398, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

Черняев Андрей Львович — д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского», профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0158-7056>)

Andrey L. Cherniaev, Doctor of Medicine, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Leading Researcher, Laboratory

of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Professor, Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0158-7056>)

Черняк Борис Анатольевич — д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (395) 246-53-26; e-mail: ba.chernyak@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5902-6198>)

Boris A. Chernyak, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (395) 246-53-26; e-mail: ba.chernyak@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5902-6198>)

Черняк Александр Владимирович — к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (917) 550-06-34; e-mail: achi2000@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Aleksandr V. Chernyak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (917) 550-06-34; e-mail: achi2000@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Чикина Светлана Юрьевна — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения

высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Шмелев Евгений Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

Evgeny I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Methods of Treatment Department, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)