

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза.

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10:

J84.1 Другие интерстициальные легочные болезни с упоминанием о фиброзе: Диффузный легочный фиброз. Фиброзирующий альвеолит (криптогенный). Синдром Хаммена-Рича. Идиопатический легочный фиброз

4. Дата разработки протокола: 04.2013 г.

5. Сокращения, используемые в протоколе:

ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония

ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония

ИЛФ – идиопатический легочный фиброз

ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких

КТВР – компьютерная томография высокого разрешения

ЛИП - лимфоидная интерстициальная пневмония

НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония

ОИП (UIP) – обычная интерстициальная пневмония

СДЛА – среднее давление в легочной артерии

ФБС - фибробронхоскопия

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

DLCO – диффузионная способность легких

6. Категория пациентов: пациенты, страдающие идиопатическим фиброзом легких

7. Пользователи протокола: Врачи общей практики, терапевты, пульмонологи, руководители-менеджеры, средний медицинский персонал

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ, ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение: идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – это специфическая форма хронической, прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неустановленной этиологии, встречающаяся преимущественно у пожилых лиц, ограниченная легкими, и ассоциирующаяся с гистопатологической и/или радиологической картиной обычной интерстициальной пневмонии [1].

Прежнее название: идиопатический фиброзирующий альвеолит не рекомендуется к использованию в связи с патоморфологическими особенностями заболевания – быстрым формированием фиброза.

9. Клиническая классификация

ИЛФ – смертельное заболевание легких с вариабельным и непредсказуемым течением. Несмотря на то, что общепринятой классификации по стадиям и вариантам течения нет, рекомендуется различать быстро прогрессирующее, медленно прогрессирующее и рецидивирующее течение (фаза обострения и стабилизации) [1, 2]. Средняя выживаемость составляет от 2 до 5 лет с момента постановки диагноза [3].

У большинства пациентов с ИЛФ функция легких с течением времени постепенно ухудшается; у меньшинства пациентов функциональное состояние легких остается стабильным или стремительно ухудшается.

При рецидивирующем течении пациенты могут испытывать эпизоды острого ухудшения дыхательной функции, несмотря на предшествующую стабильность. Наблюдения показали, что острое ухудшение респираторной функции происходит у малого числа пациентов с ИЛФ (примерно 5-10%). Эти эпизоды могут возникать вторично в результате пневмонии, легочной эмболии или сердечной недостаточности.

Если причину острого снижения дыхательной функции установить невозможно, применяется термин «обострение ИЛФ». В настоящее время неясно, является ли обострение ИЛФ просто проявлением неустановленного респираторного осложнения (например, легочной эмболии, инфекции), вызвавшего острое ухудшение состояния у больного ИЛФ, или является присущим самому заболеванию ускорению патобиологических процессов, участвующих в ИЛФ.

Если не выявлена другая причина, наличие любого из последующих изменений следует расценивать как прогрессирование заболевания:

- прогрессирующая одышка (предпочтительно использовать балльную оценку по какой-либо оценочной шкале, например по шкале Борга)
- прогрессирующее, устойчивое снижение абсолютных значений FVC по сравнению с исходными.
- прогрессирующее, устойчивое снижение абсолютных значений Dlco по сравнению с исходными.
- прогрессирование фиброза на КТВР.

Мониторинг прогрессирования заболевания следует проводить в период от 4 до 6 месяцев, но при необходимости в более короткий период.

10. Показания для госпитализации:

- Проведение биопсии легких для уточнения диагноза (плановая)
- Начало иммуносупрессивной терапии, подбор препаратов, пульс-терапия (плановая)
- Резкое прогрессирование или обострение с развитием жизнеугрожающих осложнений: нарастание дыхательной недостаточности,

прогрессирование легочной гипертензии, появление признаков декомпенсации легочного сердца, появление признаков инфекции (экстренная)

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий.

Перед плановой госпитализацией:

Основные:

- общий анализ крови;
- коагулограмма
- КТВР;
- спирометрия;
- ЭКГ;
- ЭХО-КГ (с оценкой СДЛА)

Дополнительные:

В стационаре дополнительно к выше указанным проводятся:

- исследование крови с оценкой протеинограммы
- исследование крови на наличие Эпштейн-Барр вирус (EBV), цитомегаловирус (CMV), герпесвирусы, вирусы гепатитов
- пульсоксиметрия;
- газы артериальной крови;
- ФБС (по показаниям);
- определение DLCO,
- видеоторакоскопическая биопсия легких (по показаниям)

Экстренная госпитализация производится без предварительного (амбулаторного) лабораторно-инструментального исследования.

12. Диагностические критерии:

- Исключение других известных причин интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) (например, домашние или профессиональные воздействия окружающей среды, заболевания соединительной ткани, токсическое воздействие лекарств).
- Наличие картины ОИП (UIP) по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) у пациентов, которые не подвергались хирургической биопсии легкого.
- Сочетание картины ОИП на КТВР и специфического паттерна ОИП биопсийного материала легкого у пациентов, подвергавшихся хирургической биопсии легкого.

Точность диагностики ИЛФ увеличивается при междисциплинарном обсуждении между пульмонологами, радиологами и патологами с опытом в диагностике ИЛФ.

Большие и малые критерии ИЛФ, предложенные Консенсусом 2000 ATS/ERS, были устранены [1].

12.1 ИЛФ следует предполагать у всех взрослых пациентов с прогрессирующей необъяснимой одышкой при физической нагрузке. Другими частыми проявлениями являются малопродуктивный кашель, повышенная утомляемость, иногда потливость, лихорадка, потеря веса.

Не характерны: кровохарканье, поражение плевры, выраженная бронхообструкция.

Вероятность заболевания увеличивается с возрастом, типично начало заболевания на шестом-седьмом десятилетии жизни. ИЛФ редко встречается в возрасте до 50 лет; у таких пациентов в последующем могут манифестировать симптомы заболевания соединительной ткани, протекавшего в субклинической форме в момент постановки диагноза ИЛФ. ИЛФ почти одинаково часто возникает у мужчин и у женщин [1, 2].

12.2 При физикальном обследовании ведущими критериями являются двухсторонняя базальная инспираторная крепитация, изменения пальцев в виде «барабанных палочек».

12.3 Типичных лабораторных критериев нет. Возможно умеренное повышение уровня лейкоцитов, СОЭ, диспротеинемия.

12.4 Инструментальные критерии ИЛФ: основываются на характерных признаках обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) по данным КТВР (таблица 1), гистопатологических критериях ОИП (таблица 2), данных функционального исследования.

Таблица 1. Критерии КТВР для картины ОИП [1, 4, 5].

Картина ОИП (Все четыре признака)	Возможный рисунок ОИП (все три критерия)	Противоречит ОИП (любой из семи признаков)
-----------------------------------	--	--

<ul style="list-style-type: none"> - Преобладание субплевральной и базальной локализации - Ретикулярная деформация - «Сотовое легкое» с/или без тракционных бронхоэктазов - Отсутствие признаков, противоречащих картине UIP (см. третью колонку) 	<ul style="list-style-type: none"> - Преобладание субплевральной и базальной локализации - Ретикулярная деформация - Отсутствие признаков, противоречащих картине UIP (см. третью колонку) 	<ul style="list-style-type: none"> - Преобладание поражения верхней или средней доли легкого - Преимущественно перибронховаскулярная локализация - Обширное снижение прозрачности легких по типу «матового стекла (площадь «матового стекла» больше, чем ретикулярной деформации) - Обилие узелков (билатерально, преимущественно в верхней доле) - Отдельно расположенные кисты (множественные, билатеральные, отдельно от участков «сотового» легкого) - Диффузное мозаичное ослабление легочного рисунка/воздушные ловушки (билатеральное, в трех и более долях) - Консолидация в бронхолегочном сегменте/сегментах доле/долях
---	---	--

Таблица 2. Гистопатологические критерии, характерные для ОИП [1, 6]

Картина ОИП (все 4 критерия)	Вероятная ОИП	Возможная ОИП (все три критерия)	Не ОИП (любой из шести критериев)
<ul style="list-style-type: none"> - доказательство фиброза/архитектурные нарушения, ± «медовые соты», расположенные преимущественно субплеврально/парасептально - неоднородное вовлечение легочной паренхимы в фиброз - скопления фибробластов - нет признаков против диагноза ОИП, предполагающих альтернативный диагноз (см. колонку 4). 	<ul style="list-style-type: none"> - доказательство фиброза/архитектурные нарушения, ± «медовые соты» - отсутствие признаков неоднородного фиброза или скоплений фибробластов, но ни того, ни другого одновременно - нет признаков против диагноза ОИП, предполагающих альтернативный диагноз (см. колонку 4) или - Только изменения по типу «медовых сот»*** 	<ul style="list-style-type: none"> - неоднородные или диффузные вовлечения легочной паренхимы в фиброз, с или без интерстициального воспаления - отсутствие других критериев ОИП (см. колонку «Картина ОИП) - нет признаков против диагноза ОИП, предполагающих альтернативный диагноз (см. колонку 4) 	<ul style="list-style-type: none"> - гиалиновые мембраны* - организующаяся пневмония** - гранулёмы - интерстициальные воспалительные клеточные инфильтраты вне «медовых сот» - изменения преимущественно локализуются перибронхиально - другие признаки, подтверждающие альтернативный диагноз

Спирометрия: признаки рестриктивных нарушений функции внешнего дыхания – снижение ЖЕЛ (ФЖЕЛ) <80% от должных величин.

Таблица 3. Признаки, ассоциированные с увеличением риска смертности при ИЛФ [1].

Базовые факторы*: Уровень одышки** Dlco < 40% от должного Десатурация ≤ 88% во время 6-минутного теста ходьбы (6MWT) «Сотовое легкое» на КТВР Легочная гипертензия
Временное изменение факторов: Увеличение уровня одышки** Снижение Форсированной Жизненной Емкости Легких (ФЖЕЛ) ≥ 10% от абсолютной величины Снижение Dlco ≥ 15% от абсолютного значения Ухудшение фиброза на КТВР
* Базовая форсированная жизненная емкость – прогностическая значимость неясна. ** В настоящее время нет единого подхода к количественной оценке

12.5 Показания для консультации специалистов:

Обязателен консилиум пульмонологов, радиологов, патоморфологов для установления диагноза.

12.6 Дифференциальный диагноз, прежде всего, следует проводить с другими формами идиопатических интерстициальных пневмоний:

Неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП)

По сравнению с ИЛФ, НСИП развивается в более молодом возрасте (в среднем от 40 до 50 лет) одинаково часто у мужчин и женщин. Заболевание начинается постепенно, у небольшой части больных возможно подострое начало. Клиническая картина НСИП сходна с таковой при ИЛФ, но одышка и кашель менее выражены и не нарастают столь неуклонно. Примерно у половины больных отмечается уменьшение массы тела (в среднем до 6 кг). Повышение температуры тела и изменения ногтевых фаланг наблюдается относительно редко. При исследовании ФВД определяются незначительные или умеренно выраженные рестриктивные расстройства легочной вентиляции, снижение DLCO, при нагрузке может возникать гипоксемия. В большинстве случаев НСИП хорошо поддается лечению глюкокортикостероидами (ГКС) и имеет благоприятный прогноз вплоть до клинического излечения. На КТВР наиболее часто определяются симметричные субплеврально расположенные участки "матового стекла". У одной трети больных этот симптом является единственным проявлением заболевания. Ретикулярные изменения наблюдаются примерно в половине случаев. Признаки "сотового легкого", участки уплотнения легочной ткани

отмечаются относительно редко. При повторных исследованиях в процессе лечения у большинства больных отмечается положительная рентгенологическая динамика. При гистологическом исследовании клеточный паттерн соответствует маловыраженному или умеренному интерстициальному хроническому воспалению; гиперплазия пневмоцитов II типа в зонах воспаления. Характерна гомогенность изменений с преобладанием воспаления и фиброза в противоположность гетерогенности при ОИП: грубый фиброз обычно отсутствует, фокусы фибробластов в небольшом количестве или отсутствуют.

Десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП)

ДИП встречается редко (<3 % всех случаев ИИП), преимущественно у курящих мужчин 40–50 лет. У большинства пациентов заболевание протекает подостро в течение нескольких недель или месяцев, проявляется сухим кашлем и нарастающей одышкой. При исследовании ФВД выявляются умеренные рестриктивные нарушения, снижение DLCO. ГКС-терапия достаточно эффективна, прогноз благоприятен. На рентгенограмме преобладает симптом "матового стекла" преимущественно в нижних отделах легких. Описана также узелковая текстура участков "матового стекла". При КТВР участки "матового стекла" определяются во всех случаях. В нижних зонах довольно часто определяются линейные и ретикулярные тени, возможно формирование ограниченных субплевральных участков "сотового легкого". При гистологии - однородное поражение легочной паренхимы, накопление альвеолярных макрофагов. Незначительное или умеренное утолщение альвеолярных перегородок, маловыраженное интерстициальное хроническое воспаление (лимфоидные агрегаты), фокусы фибробластов, признаки "сотового легкого" отсутствуют.

Лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП)

ЛИП встречается редко, обычно у женщин, чаще после 40 лет. Заболевание развивается медленно, одышка и кашель постепенно нарастают в течение 3 лет и более. Характерны лихорадка, боль в груди, артралгии, похудание. В легких выслушиваются трескучие хрипы. Могут наблюдаться анемия, гипергаммаглобулинемия. Заболевание поддается терапии ГКС и имеет благоприятный прогноз, однако примерно у 1/3 пациентов формируется диффузный интерстициальный фиброз. При рентгенографии легких могут наблюдаться два типа изменений: нижнедолевые смешанные альвеолярно-интерстициальные инфильтраты и диффузное поражение с формированием "сотового легкого". На КТВР обычно определяются участки "матового стекла". Иногда определяются периваскулярные кисты и участки "сотового легкого". Изменения ретикулярного характера наблюдаются примерно в 50 % случаев. При гистологии - диффузная интерстициальная инфильтрация пораженных участков; распределение преимущественно в альвеолярных перегородках. Инфильтраты включают в себя Т-лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги. Лимфоидная гиперплазия.

13. Цели лечения: замедлить темпы прогрессирования легочного интерстициального фиброза, предотвратить жизнеугрожающие осложнения.

14. Тактика лечения:

14.1 Немедикаментозное лечение.

Оксигенотерапия у пациентов с клинически значимой степенью гипоксемии (обычно определяемой $SpO_2 < 88\%$ или $PaO_2 < 60$ мм рт. ст.).

Цель: повышение толерантности к физической, улучшение выживаемости пациентов с клинически значимой гипоксемией покоя.

Легочная реабилитация: с разработкой плана индивидуального ведения пациента, включающего образовательные лекции, разработку плана питания, проведение физических тренировок с включением индивидуально подобранных силовых упражнений, психологическая поддержка. Рекомендуются большинству пациентов с ИЛФ. Не показана небольшому числу больных.

Роль легочной реабилитации: улучшение функционального статуса и индивидуальных характеристик течения болезни.

14.2 Медикаментозное лечение.

Глюкокортикостероиды (ГКС) и цитостатики — основные препараты для лечения больных ИЛФ, хотя у большей части пациентов эти препараты не оказывают существенного влияния на продолжительность жизни. В настоящее время не средств, способных остановить воспалительный процесс или фиброзирование при ИЛФ.

Лишь у 10–40 % больных ИЛФ начальная терапия с использованием ГКС приводит к частичному улучшению состояния, при этом полная ремиссия заболевания наблюдается в единичных случаях. При ИЛФ не наблюдается спонтанных ремиссий, а средние сроки жизни, по последним данным, составляют от 2 до 4 лет от момента установления диагноза. Несмотря на неблагоприятный прогноз, лечение должно быть назначено всем пациентам с прогрессирующим течением, у которых нет противопоказаний к ГКС или цитостатикам.

Вместе с тем необходимо учитывать, что ожидаемый лечебный эффект должен перевешивать риск осложнений от терапии. Прежде всего, это относится к пациентам в возрасте старше 70 лет, больным с крайней степенью ожирения, сопутствующими тяжелыми заболеваниями сердца и сосудов, сахарным диабетом, остеопорозом, тяжелой дыхательной недостаточностью, при наличии «сотового легкого» при рентгенологическом исследовании.

До начала терапии пациенты должны быть информированы о потенциальном риске и побочных эффектах терапии ГКС и цитостатиками. Только после согласия пациента может быть начато лечение.

Рекомендуемые дозы ГКС: 1 мг преднизолона на 1 кг массы тела перорально, но не более 60 мг в сутки. Эту дозу назначают в течение 2–4 мес. с последующим снижением до поддерживающей — 15–20 мг/сут. Цитостатическая терапия (циклофосфамид и азатиоприн) применялась ранее

у больных ИЛФ, у которых отсутствовал ответ на ГКС-терапию, у пациентов с осложнениями или высоким риском осложнений от ГКС. В настоящее время считают, что комбинированное лечение ГКС и цитостатиками повышает эффективность и одновременно позволяет существенно снизить суммарные дозы тех и других препаратов [1, 8, 9, 10, 11, 12]. Обычно применяют 15–25 мг преднизолона ежедневно и 200 мг циклофосфана 2 раза в неделю. Не рекомендуется применение монотерапии ГКС при стабильном течении ИЛФ [8, 9].

Рекомендации ERS и ATS по лечению больных ИЛФ [12]:

- кортикостероид (преднизолон или аналог) - 0,5 мг/кг массы тела в день перорально в течение 4 недель; 0,25 мг/кг в день в течение 8 недель. Постепенное снижение до 0,125 мг/кг в день или 0,25 мг/кг через день;

- плюс азатиоприн - 2–3 мг/кг в день; максимальная доза - 150 мг в день. Лечение начинают с 25–50 мг в день, увеличивая дозу на 25 мг каждые 1–2 недели до достижения максимальной дозы;

- или циклофосфамид - 2 мг/кг в день. Максимальная доза - 150 мг в день. Лечение начинают с 25–50 мг в день, увеличивая дозу на 25 мг каждые 1–2 недели до достижения максимальной дозы.

Терапия должна продолжаться не менее 6 месяцев. Эффективность определяется ежемесячно по клиническим, рентгенологическим и функциональным данным. Важнейшим компонентом лечебного процесса является мониторинг нежелательных эффектов терапии.

Лечение циклофосфамидом и азатиоприном требует еженедельного контроля лейкоцитов и тромбоцитов в крови. Если количество лейкоцитов уменьшается $\leq 4000/\text{мм}^3$, а тромбоцитов падает ниже $100\ 000/\text{мм}^3$, лечение приостанавливают или немедленно уменьшают дозу на 50 %. Контроль восстановления числа лейкоцитов и тромбоцитов проводится еженедельно. Если восстановления не наблюдается, цитостатики следует отменить до достижения нормализации клеточного состава крови.

Азатиоприн также обладает гепатотоксическим действием. В связи с этим пациентам, принимающим азатиоприн, необходимо ежемесячно определять уровень трансаминаз. Лечение приостанавливают или уменьшают дозу, если содержание аланинаминотрансферазы более чем в 3 раза превышает норму.

При использовании циклофосфамида может развиваться геморрагический цистит. Для профилактики рекомендуется обильное питье с ежемесячным контролем количества эритроцитов в моче.

Эффективность препаратов, тормозящих синтез коллагена и фиброзирование (D-пеницилламин, колхицин, интерфероны), до настоящего времени не доказана. D-пеницилламин (купренил), широко применявшийся ранее, более чем у половины больных вызывает серьезные побочные эффекты, которые по тяжести течения конкурируют с основным заболеванием.

Обобщенные результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования IFIGENIA продемонстрировали

целесообразность присоединения к терапии ГКС у больных ИЛФ N-ацетилцистеина в высоких дозах (1800 мг в сутки) [13]. N-ацетилцистеин замедляет снижение ЖЕЛ и DLCO. Препарат позволяет более успешно, чем только иммуносупрессивная терапия, стабилизировать клинико-функциональные показатели у больных ИЛФ и смягчить нежелательные эффекты, вызываемые ГКС и цитостатиками. В то же время монотерапия N-ацетилцистеином не показана в связи с отсутствием эффекта [13].

14.3. Другие виды лечения: нет (с учетом доказательной базы)

В ряде случаев может быть рассмотрено применение ингибиторов ФДЭ-5 (силденафил) для снижения среднего давления в легочной артерии у части пациентов при PcpЛА >25 мм/час.

14.4. хирургическое вмешательство: трансплантация легких (при неэффективности медикаментозного лечения в течение определенного периода, при отсутствии положительной динамики основных индикаторов эффективности лечения) и др.

14.5. профилактические мероприятия: не разработаны

14.6. дальнейшее ведение:

- при эффективности начатой медикаментозной терапии продолжение ее по индивидуально разработанной программе с учетом ответа на лечение и побочных эффектов;
- при отсутствии эффекта от проводимой терапии и/или прогрессировании заболевания (с учетом индикаторов эффективности и безопасности) решение вопроса о целесообразности трансплантации легких;
- решение вопроса трудоспособности пациента с учетом степени выраженности дыхательной недостаточности.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

Экспертами ERS и ATS разработаны следующие критерии эффективности терапии при ИЛФ [12]:

- *Клиническое улучшение:* наличие не менее двух следующих критериев в течение двух последовательных визитов в период от 3 до 6 месяцев лечения: уменьшение степени одышки и тяжести кашля;
- *Рентгенологическое улучшение:* уменьшение паренхиматозных изменений по данным рентгенографии или КТВР легких;
- *Функциональное улучшение:* наличие не менее двух критериев: – $\geq 10\%$ увеличение TLC или ФЖЕЛ (минимум 200 мл); – $\geq 15\%$ увеличение DLco (минимум 3 мл/мин/мм Hg); – значительное улучшение ($\geq 4\%$ единиц, ≥ 4 мм Hg) SaO₂ или PaO₂, измеренных при проведении теста с физической нагрузкой.

Отсутствие серьезных нежелательных эффектов проводимой терапии.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

Козлова И.Ю. - д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии и фтизиатрии Медицинского Университета Астана;

Латыпова Н.А. – д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Медицинского Университета Астана;

Бакенова Р.А. – д.м.н., профессор Медицинского Университета Астана, главный терапевт МЦ УДП РК;

Гаркалов К.А. – к.м.н., начальник отдела совершенствования ПМСП РГП на ПХВ «РЦРЗ»

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: Разработчики данного протокола подтверждают отсутствие конфликта интересов, связанных с предпочтительным отношением к той или иной группе фармацевтических препаратов, методов обследования или лечения пациентов с идиопатическим легочным фиброзом.

18. Рецензенты: Айнабекова Б.А. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней по интернатуре и резидентуре АО «МУА»

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола проводится по мере появления новых сведений по ИЛФ, но не реже 1 раза в 2 года.

20. Список использованной литературы:

1. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic Pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management./ Am J Respir Crit Care Med. - 2011.- Vol. 183.
2. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias //Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – Vol. 165:277–304.
3. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis // Am J Respir Crit Care Med 2006;174:810–816.
4. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, Raghu G, King TE Jr, Bradford WZ, Schwartz DA, et al., Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis // Am J Respir Crit Care Med 2005;172:488–493.
5. Shin KM, Lee KS, Chung MP, Han J, Bae YA, Kim TS, Chung MJ. Prognostic determinants among clinical, thin-section CT, and histopathologic findings for fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: tertiary hospital study // Radiology 2008;249:328–337.
6. Visscher DW, Myers JL. Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias // Proc Am Thorac Soc 2006;3:322–329.

7. Best AC, Meng J, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, Lynch DA. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality // *Radiology* 2008;246:935–940.
8. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival // *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1172–1178.
9. Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP III, Kazerooni EA, Gross BH, Strawderman RL, Hariharan K, Flint A, Martinez FJ. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival // *Am. J. Med.*, 2001. - Vol.110. – P. 278–282.
10. Попова Е. Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии: клиника, диагностика, лечение // *Лечащий врач*. - 2005.- № 9.
11. Фещенко Ю. И., Гаврисюк В. К., Моногарова Н. Е. Идиопатические интерстициальные пневмонии: классификация, дифференциальная диагностика // *Український пульмонологічний журнал*, 2007. - № 2.
12. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* -2000. – Vol. 161. – P.646-664.
13. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B, Laurent F, et al.; IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis // *N Engl J Med*, 2005. - Vol. 353. - P.2229–2242.