

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ. ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ

I. Идиопатический легочный фиброз

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1. Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
J 84.1	Другие интерстициальные легочные болезни с упоминанием о фиброзе. Идиопатический легочный фиброз.
J67 J67.9 J67.8	Гиперчувствительный пневмонит
D86.0	Саркоидоз легких
D86.2	Саркоидоз легких и лимфатических узлов
J99.0* (M05.1)	Ревматоидная болезнь легкого
J99.1*	Респираторные нарушения при других диффузных нарушениях соединительной ткани
M32.1	Респираторные нарушения при системной красной волчанке
M33.0-M33.1	Респираторные нарушения при дерматомиозите
M33.2	Респираторные нарушения при полимиозите
M35.0	Респираторные нарушения при синдроме Шегрена
M34.8	Респираторные нарушения при системном склерозе
J60-J70	Болезни легких, вызванные внешними агентами

1.2. Дата разработки протокола: 2023 г.

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

АТО – Американское торакальное общество
 ВАФЭ - внутриальвеолярный фиброз и эластоз
 ВТСБЛ – видеоторакоскопическая биопсия легких
 ГП – гиперчувствительный пневмонит
 ДКТ – длительная кислородная терапия
 ДЭхоКГ – Допплер-эхокардиография
 ДМ-дерматомиозит
 ДН – дыхательная недостаточность
 ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония
 ЕРО – Европейское респираторное общество
 ЗСТ - заболевание соединительной ткани
 ИФА – идиопатический фиброзирующий альвеолит
 ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония
 ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
 ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
 ИБЛ – интерстициальные болезни легких
 иЛИП – идиопатическая лимфоидная интерстициальная пневмония
 иДИП – идиопатическая десквамативная интерстициальная пневмония
 иНСИП – идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония
 иППФЭ – идиопатический плевро-паренхиматозный фиброэластоз

КТВР – компьютерная томография высокого разрешения
 КОП – криптогенная организуемая пневмония
 ЛПЗ – лимфопролиферативное заболевание
 КП – клинический протокол
 ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
 ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз
 ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз
 ЛКГХ – Лангерганс-клеточный гистиоцитоз Х
 ММП – матриксные металлопротеиназы
 НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония
 ОДН – острая дыхательная недостаточность
 ОИП – обычная интерстициальная пневмония
 ОФОП – острая фибринозная и организуемая пневмония
 ПМ – полимиозит
 ПЛФ – прогрессирующий легочный фиброз
 РА – ревматоидный артрит
 РБ-ИЗЛ – респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких
 СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани
 ССД- системная склеродермия
 СШ- синдром Шегрена
 СКВ – системная красная волчанка
 ТББЛ – трансбронхиальная биопсия легких
 ТБКБЛ – трансбронхиальная криобиопсия легких
 ТБПБЛ – трансбронхиальная пункционная биопсия легких
 ТТПБЛ – трансторакальная пункционная биопсия легких
 ФБС – фибробронхоскопия
 ФР – факторы риска
 ФВД – функция внешнего дыхания
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 ф-ЛКГ - фиброзирующий лангерганс-клеточный гистиоцитоз
 ф-иНСИП - фиброзирующая идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония
 ф-НСИП - фиброзирующая неспецифическая интерстициальная пневмония
 ФОП – фиброзирующая организуемая пневмония
 ХДН – хроническая дыхательная недостаточность
 ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит
 ЭКГ – электрокардиограмма
 DLco – диффузионная способность легких по монооксиду углерода
 EBUS – EndoBronchial UltraSound (эндобронхиальное ультразвуковое исследование)
 Hb – гемоглобин
 HRCT – компьютерная томография высокого разрешения
 СрЛА - среднее давление в легочной артерии
 PPF - Progressive Pulmonary Fibrosis (прогрессирующий легочный фиброз)
 NSIP – nonspecific interstitial pneumonia (неспецифическая интерстициальная пневмония)
 UIP – usual interstitial pneumonia (обычная интерстициальная пневмония)
 LIP – lymphoid interstitial pneumonia (лимфоидная интерстициальная пневмония)

OP – organized pneumonia (организуемая пневмония)
 AIP – acute interstitial pneumonia (острая интерстициальная пневмония)
 ATS – American Thoracic Society (Американское Торакальное Общество)
 ALAT – Latin American Thoracic Association (Латино-Американское Торакальное Общество)
 ERS – European Respiratory Society (Европейское Респираторное Общество)
 JRS – Japan Respiratory Society (Японское Респираторное Общество)
 6MWT – 6 Minute Walk Test (Тест с 6-минутной ходьбой)

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, пульмонологи, аллергологи, врачи лучевой диагностики, врачи функциональной диагностики, патоморфологи, торакальные хирурги, эндоскописты.

1.5 Категория пациентов: взрослые

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

1.7 Определение [1-5]:

Идиопатический легочный фиброз - особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей пожилого возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), характеризуется прогрессирующей одышкой и ухудшением функции легких и имеет плохой прогноз.

1.7 Классификация [1,2]:

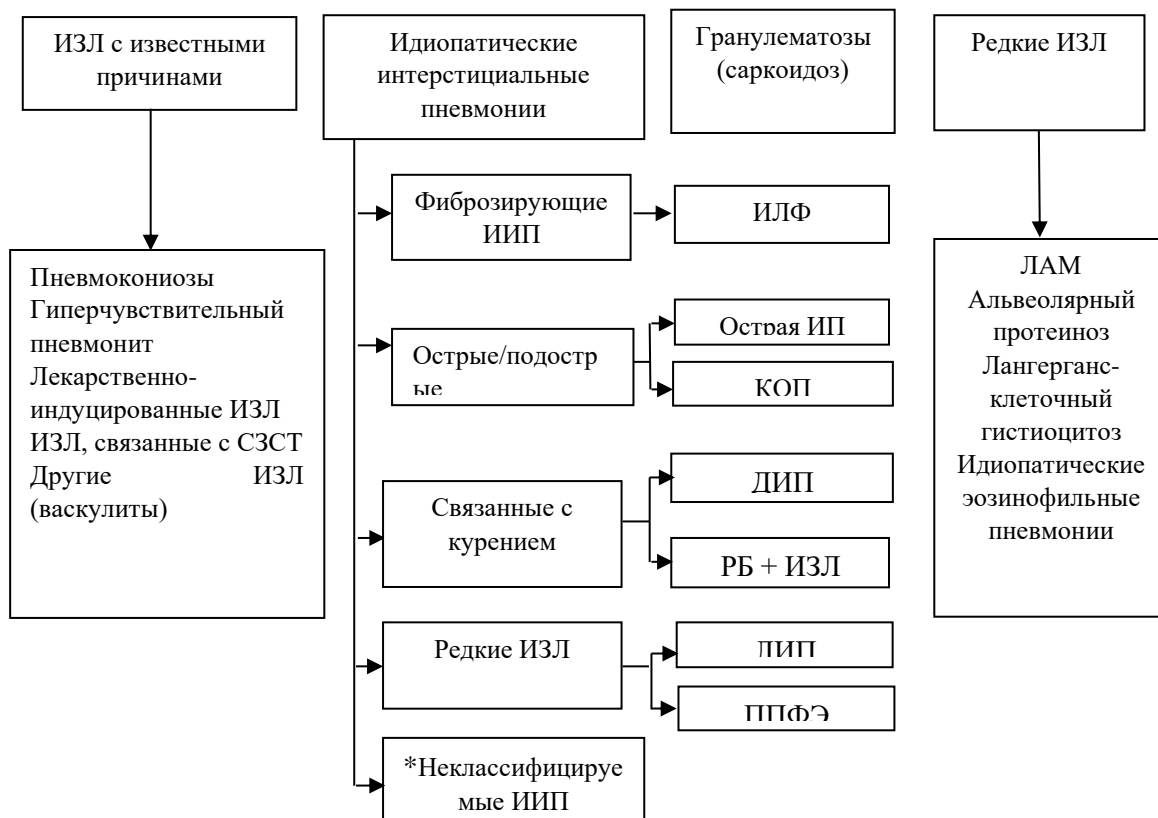


Рис.1 Современная классификация ИЗЛ ATS/ERS: мультидисциплинарный подход

**Неклассифицируемые*

ИИП

Примечание: ЛИП – лимфоидная ИП; * - к неклассифицируемым ИИП относятся следующие случаи: 1) с недостаточными клиническими, рентгенологическими или гистологическими данными; 2) со значительным несоответствием между клиническими, рентгенологическими и гистологическими результатами, которые могут возникнуть при: а) ранее начатой терапии, которая привела к значительным гистологическим или рентгенологическим изменениям (например, при десквамативной интерстициальной пневмонии (ДИП) биопсия, выполненная после лечения стероидами, выявит только остаточные неспецифические интерстициальные изменения; б) неизвестных ранее вариантах ИИП или необычных проявлениях известных ИИП, недостаточной информации для идентификации конкретного варианта ИИП согласно классификации ФТО/ЕРО (например, организирующаяся пневмония (ОП) с неопределенным фиброзом); в) наличие на КТВР и/или биоптате одновременно нескольких вариантов ИИП.

По сочетанию специфических компьютерно-томографических и морфологических паттернов можно выделить:

➤ 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; соответствующее сочетание ВРКТ- и морфологического паттернов;

- вероятный ИЛФ (соответствующее сочетание ВРКТ- и морфологического паттернов);
- комбинация легочного фиброза с эмфиземой

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [2-28, 33-39, 45-61]

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы:

- постепенно нарастающая преимущественно инспираторная одышка, имеющая тенденцию к нарастанию, сопровождающаяся ощущением неполноты вдоха;
- длительный непродуктивный кашель, не меняющийся под влиянием муколитиков и мукорегуляторов;
- снижение толерантности к физическим нагрузкам;
- неспецифические симптомы - слабость, снижение аппетита, потеря веса.

Анамнез:

- возраст старше 60 лет;
- отсутствие клинически значимых внешне-средовых или лекарственных воздействий;
- отсутствие признаков системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ)

Физикальное обследование

- изменение ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек»;
- снижение массы тела;
- крепитация в проекции нижних долей легких (хрипы «Velcro»);
- при прогрессировании заболевания признаки дыхательной недостаточности и легочной гипертензии: диффузный серо-пепельный цианоз, усиление II тона над легочной артерией, тахикардия, периферические отеки.

Лабораторные исследования:

Основные лабораторные исследования:

- Общий анализ крови
- С-реактивного белок (СРБ)
- Коагулограмма
- ENA, ANA, ревматоидный фактор
- Исследование газов артериальной крови

Дополнительные лабораторные исследования

- Pro-BNP – повышение уровня при развитии правожелудочковой недостаточности в результате ЛАГ
- Исследование маркеров вирусов: CMV, EBV, герпесвирусы
- Д-димер
- АПФ
- Антинуклеарные антитела (АНФ), антитела к топоизомеразе1 (scl-70), антицентромерные антитела (АЦА), анти-PM/Scl, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к двуспиральной ДНК, Smith-антиген (анти-Sm), антитела к рибонуклеопротеину, антисинтеазные антитела (анти-Jo-1-антитела);

У больных с интерстициальными изменениями на КТ ОГК и симптомами СЗСТ при положительных результатах скрининговых аутоиммунных маркеров дообследование на выявление:

- *миозита: креатинкиназа, миоглобин, альдолаза, антицентромерные антитела;*
- *системной склеродермии: антитела к Scl-70 / топоизомеразе-1, антицентромерные антитела;*
- *синдрома Шегрена: антитела к SSA / Ro и SSB / La в крови;*
- *васкулита: PR3 (c-ANCA), МПО (p-ANCA).*

Выявление СЗСТ у больного с интерстициальными изменениями в легких исключает диагноз ИЛФ.

Инструментальные исследования:

Основные инструментальные исследования:

Обзорная рентгенография грудной клетки – имеет низкую информативность при диагностике ИЛФ. В типичных случаях выявляются:

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

Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) является обязательным методом обследования для всех пациентов с предполагаемым ИЛФ (таблица 1).

Таблица 1. Паттерны КТВР при идиопатическом легочном фиброзе

	Картина КТВР			
	Паттерн ОИП	Паттерн вероятной ОИП	Неопределенный паттерн ОИП	Паттерн КТВР, указывающий на альтернативный диагноз
Уровень достоверности по гистологии ОИП	Достоверно (>90%)	Высокая достоверность (70-80%)	Низкая достоверность (51-69%)	Очень низкая достоверность (≤50%)
Распределение	• Преимущественное поражение субплевральных и базальных отделов • Часто неоднородное (чередование участков нормального легкого с зонами фиброза) • Диффузное поражение иногда • Асимметричное распределение	• Преимущественное поражение субплевральных и базальных отделов • Часто неоднородное (чередование участков нормального легкого с сетчатостью и тракционными бронхоэктазами/бронхиолоэктазами)	• Диффузное распространение без субплеврального преобладания	- Преобладание перибронховаскулярного поражения, субплевральные области интактны (следует рассмотреть возможность НСИП) - Перилимфатическое распространение (следует рассмотреть возможность саркоидоза)

				Верхняя или средняя часть легкого (следует рассмотреть возможность фиброзирующего ГП, ЗСТ-ИЗЛ и саркоидоза) Субплевральные области интактны (следует заподозрить НСИП или ИП, связанную с курением)
КТВР-признаки	• «Соты» с тракционными бронхоэктазами/бронхиолоэктазами или без них • Неравномерно утолщенные междольковые перегородки • Обычно сочетается с ретикулярными изменениями, участками «матового стекла» • Могут быть участки оссификации легочной ткани	• Сетчатый рисунок с таркционными бронхоэктазами/бронхиолоэктазами • Могут быть небольшие зоны «матового стекла» • Может быть поражение субплевральных зон	КТВР-признаки фиброза легких, которые не указывают на какую-либо конкретную этиологию	• Изменения в легких: ○ Кисты (рассмотреть ЛАМ, ЛЛКГ, ЛИП, ДИП) ○ Мозаичность картины с признаком тройной плотности (рассмотреть ГП) ○ Преобладание «матового стекла» (рассмотреть ГП, обусловленные курением заболевания, лекарственные поражения, обострение фиброза) ○ Множественные центрилобулярные микроузелки (ГП, заболевания, связанные с курением) ○ Узелки (рассмотреть саркоидоз) ○ Консолидация (рассмотреть организующую пневмонию, др.) • Изменения в средостении: ○ Плевральные бляшки/уплотнения (рассмотреть асбестоз) ○ Расширенный пищевод (рассмотреть ЗСТ

Дополнительными признаками, указывающими на высокую вероятность ОИП, являются:

- увеличение объема медиастинального жира;

- высокое расположение купола диафрагмы;
- расширение правых камер сердца и крупных ветвей легочной артерии

ДЭхоКГ с определением РсрЛА:

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

Спирометрия:

- снижение ФЖЕЛ < 80% от должных величин
- снижение ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ (при развитии выраженного фиброза с тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами)
- снижение ФЖЕЛ >10% в течение 6-12 месяцев – высокая вероятность смерти при ИЛФ.
- измерение ФЖЕЛ - эффективный мониторинг течения ИЛФ: минимальная клинически значимая разница – 3-5%.

Пульсоксиметрия:

- прогрессирующая десатурация крови < 88%.

Тест с 6-минутной ходьбой (6MWT):

- расстояние, пройденное при проведении 6MWT - минимальная клинически значимая разница при ИЛФ – 22-27 м.
- $\text{SaO}_2 < 88\%$ при проведении 6 MWT - достоверный неблагоприятный прогностический фактор при ИЛФ.

Дополнительные инструментальные исследования:

КТ-ангиография легких с контрастированием - при подозрении на тромбоэмболию легочной артерии;

Исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLco) (на уровне республиканских клиник)

- $\text{DLCO} < 40\%$ от д.в. в период постановки ИЛФ является достоверным фактором риска смерти;
- снижение DLco в абсолютных значениях на >15% (наряду со снижением ФЖЕЛ или без такового) в течение 12 мес при отсутствии альтернативных причин свидетельствует о прогрессировании заболевания и является суррогатным маркером риска летальности;
- на ранних стадиях ИЛФ может быть выявлено изолированное снижение DLCO при нормальных легочных объемах;
- прогрессирующее изолированное снижение DLco требует исключения патологии легочных сосудов, в первую очередь, легочной гипертензии

ФБС с бронхо-альвеолярным лаважем с цитологическим и бактериологическим исследованием лаважной жидкости для дифференциальной диагностики с другими ИЗЛ

Биопсия легких

- Хирургическая биопсия легких (ХБЛ) – видеоторакоскопическая биопсия легких

- Трансбронхиальная легких (ТББЛ) как альтернатива ХБЛ для постановки гистопатологического диагноза у пациентов с ИЗЛ неустановленного типа (на уровне республиканских клиник)
- *Показания:*
- неопределенная ОИП на КТВР
- Наличие КТ-признаков, противоречащих картине ОИП

Относительные противопоказания:

- ФЖЕЛ < 50 % от должного
- DLCO < 35 %
- умеренная или тяжелая легочная гипертензия (расчетное систолическое давление в легочной артерии > 40 мм рт. ст.)
- риск некорректируемого кровотечения и/или значительная гипоксемия (PaO₂ < 55–60 мм рт. ст.)

Морфологическое исследование ткани легкого.

Таблица 2. Морфологические признаки ИЛФ:

Морфологический субстрат ИЛФ - обычная интерстициальная пневмония (ОИП)	
«Большие» гистологические признаки ОИП	«Малые» гистологические признаки ОИП
• Миофибробластические фокусы с участками интерстициального хронического воспаления и фиброза, формирующиеся преимущественно в зонах бронхиолоальвеолярных переходов • Очаговое вовлечение ткани легкого преимущественно в субплевральных / парасептальных зонах • Формирование «сот» при прогрессировании	• Внутриальвеолярное скопление макрофагов • Фолликулярная гиперплазия • Гиперплазия/гипертрофия гладких мышц • Эндартериит • Внутриальвеолярное скопление нейтрофилов • Бронхиолярная и плоскоклеточная метаплазия эпителия • Костная и жировая метаплазия интерстиция • Эндогенная липидная пневмония • Минимальные проявления плеврита, фиброза плевры • Субплевральные буллы • Эозинофильная инфильтрация • Очаговые внутриальвеолярные скопления фибрина

Показания для консультации специалистов:

- торакальный хирург – для решения вопроса о возможности проведения хирургической биопсии легких;

Мультидисциплинарное обсуждение (МДО) рекомендуется проводить для всех пациентов с подозрением на ИЛФ с целью подтверждения диагноза ИЛФ и обсуждения тактики лечения. В состав многопрофильной группы специалистов должны обязательно входить врач-пульмонолог, врач-рентгенолог, также возможно участие врача-ревматолога, врач-патологоанатома с опытом диагностики ИЗЛ. Обсуждение может проводиться с помощью телемедицинской коммуникации.

Критерии установления диагноза/состояния:

1. жалобы на одышку при отсутствии очевидных причин, клинически значимых внешне-средовых или лекарственных воздействий; отсутствие признаков СЗСТ;
2. двухсторонней инспираторной крепитацией в базальных отделах легких при аускультации;
3. выявление паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) при ВРКТ органов грудной клетки и/или при патологоанатомическом исследовании биоптатов легочной ткани.

2.2. Диагностический алгоритм: (схема, рисунок 2)

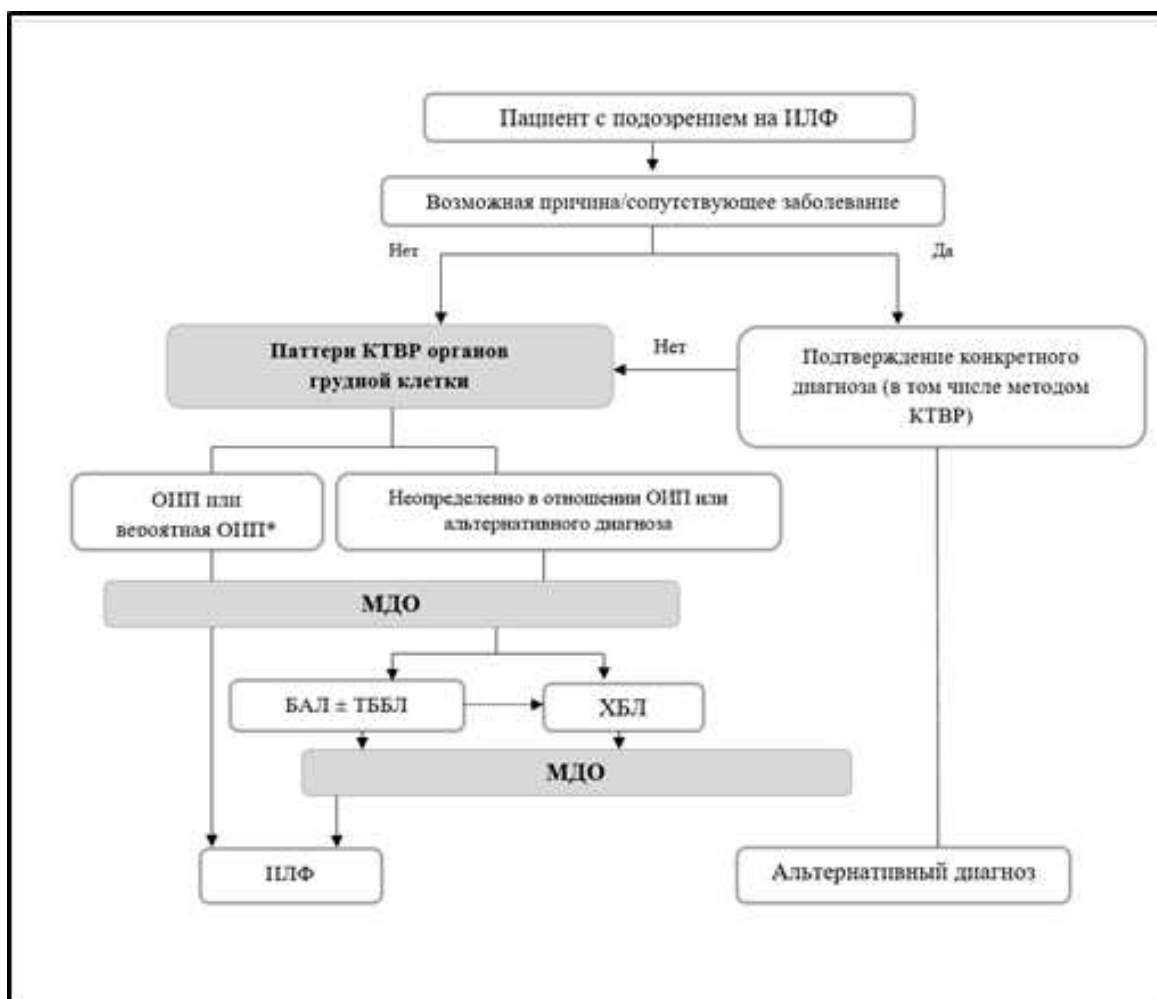


Рисунок 2 Алгоритм диагностики идиопатического легочного фиброза (ИЛФ).

Пациентам с рентгенологической картиной вероятной обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) может быть поставлен диагноз ИЛФ после междисциплинарного обсуждения (МДО) без подтверждения биопсией легкого в соответствующих клинических условиях (например, 60 лет, мужчина, курильщик). Исследование БАЛ может быть уместно у некоторых пациентов с паттерном вероятной ОИП. ¹ БАЛ может выполняться перед МДО у некоторых пациентов, прошедших обследование в специализированных центрах.

2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований (таблица 3):

Таблица 3. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Клинически нарастающая одышка, сухой кашель. Снижение массы тела, изредка «пальцы Гиппократы»	КТ легких Биопсия легких Терапия сГКС	преимущественно «матовое стекло», изредка «сотовое легкое» Признаки умеренной степени интерстициальное воспаление, гиперплазия пневмоцитов II типа в зонах воспаления. Гомогенность изменений с преобладанием воспаления и фиброза. Отсутствуют грубый фиброз, фокусы фибробластов. Хорошо поддается терапии сГКС
Десквамативная интерстициальная пневмония	Поражает чаще курящих мужчин старше 40-50 лет. Проявляется нарастающей одышкой, сухим кашлем.	КТ Биопсия легких Терапия сГКС	Преобладание «матового стекла» преимущественно в нижних отделах, узелковая текстура «матового стекла». Возможны субплевральные участки «сотового легкого». Однородное поражение легочной паренхимы. Накопление альвеолярных макрофагов. Отсутствуют фибробластов, «сотовое легкое» чаще отсутствуют. Достаточно эффективна
Лимфоидная интерстициальная пневмония	Прогрессирующая одышка, кашель.	Биопсия легких Терапия сГКС	Диффузная интерстициальная инфильтрация легких Т-лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами преимущественно в альвеолярных перегородках. Лимфоидная гиперплазия. Хорошо поддается терапии сГКС

Осложнения ИЛФ:

- ТЭЛА

- Легочная артериальная гипертензия
- Пневмоторакс
- Бактериальные пневмонии
- ОДН на фоне ХДН

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1, 29-32, 71-79]:

3.1 Немедикаментозное лечение [64-69, 80-83]:

- оксигенотерапия с использованием кислородного концентратора у пациентов с клинически значимой гипоксемией ($SpO_2 < 88\%$ или $PaO_2 < 60$ мм рт.ст.) с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам, улучшения выживаемости при клинически значимой гипоксемии.
- НИВЛ в режиме СРАР, BiPAP
- легочная реабилитация с разработкой плана индивидуального ведения пациента: образовательные лекции, нутритивный план, физические тренировки с включением силовых упражнений, психологическая поддержка. Рекомендуются большинству пациентов ИЛФ.

3.2 Медикаментозное лечение:

Все пациенты с ИЛФ должны получать противофибротическую терапию нинтеданибом или пирфенидоном с контролем нежелательных явлений и модификацией дозы препаратов при необходимости [1,40,42-44,70-79,84-85].

Таблица 4. Перечень основных лекарственных средств

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ	Нинтеданиб*	150 мг (1 капсула) x 2 раза в сутки каждые 12 часов постоянно. Капсулы принимают внутрь во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая. <i>Пропуск дозы:</i> · Если какая-либо доза препарата нинтеданиб была пропущена, то следует продолжить прием препарата в изначально рекомендуемой дозе по расписанию следующего приема препарата. Если доза была пропущена, пациент не должен принимать дополнительную дозу препарата. Пациент не должен превышать рекомендованную максимальную суточную дозу в 300 мг. <i>Изменение дозы в случае развития побочных реакций:</i> · При развитии нежелательных реакций (диарея, тошнота, рвота) в дополнение к симптоматической терапии, при необходимости, рекомендуется снижение дозы или временное прерывание лечения до тех пор, пока нежелательная реакция не снизится до уровня, который позволит возобновить терапию. Лечение препаратом нинтеданиб может быть возобновлено в полной дозе (150 мг 2 раза в день) или в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день). Если пациент не переносит дозу препарата 100 мг 2 раза в день, лечение препаратом нинтеданиб следует прекратить. В случае повышения уровня трансаминаз (АСТ или АЛТ) более чем в 3 раза выше верхней границы нормы рекомендовано прервать терапию препаратом нинтеданиб. Как только показатели вернутся к нормальному	А

		значению, лечение препаратом нинтеданиб можно возобновить в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день), которая впоследствии может быть увеличена до полной дозы (150 мг 2 раза в день) [84].	
Иммунодепрессант с противовоспалительным и антифибротическим эффектами	Пирфенидон	<i>Рекомендуемая суточная доза пирфенидона</i>: 801 мг (3 капсулы по 267 мг) x 3 раза в сутки вместе с приемом пищи (2403 мг/сут) Дозу следует повышать постепенно до рекомендованного уровня в девять капсул в сутки в течение 14 дней: · день 1-7: по одной капсуле (267 мг) x три раза в день (801 мг/сут) · день 8-14: по две капсулы три раза в день (1602 мг/сут) · начиная с 15-го дня: по три капсулы три раза в день (2403 мг/сут) Превышение суточной дозы выше 2403 мг/сут не рекомендовано. Пациенты, пропустившие прием пирфенидона в течение 14 суток подряд или более, должны начать терапию повторно, т.е. пройти начальный 2-недельный курс повышения дозировки вплоть до рекомендуемой суточной дозы. Если перерыв в приеме препарата составляет менее 14 дней подряд, прием доз можно возобновить без титрации, принимая препарат в указанной выше рекомендуемой суточной дозе [85].	А

Таблица 5. Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения)

Лекарственная группа	Международное непатентованное название ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол	Перорально 20-40 мг 1-2 раза в сутки	А
Селективный ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ -5)	Силденафил	Перорально (титрование дозы под контролем среднего давления в ЛА)	В

Антациды (ИИП) могут быть применены у пациентов с ИЛФ с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с целью улучшения исходов, связанных с ГЭРБ в соответствии с утвержденным КП ГЭРБ (КП «ГЭРБ» МЗ РК №24 от 29.06.2017 г.), международными клиническими рекомендациями [1,32,86].

Ингибитор ФДЭ-5 силденафил показан пациентам с ИЛФ при развитии легочной артериальной гипертензии в соответствии с КП «Легочная гипертензия» №165 МЗ РК от 08.07.2022 г. [1,60,87,93,94].

Антибактериальная терапия показана пациентам с ИЛФ в случаях присоединения вторичной бактериальной инфекции в соответствии с КП «Внебольничная пневмония» МЗ РК №169 от 16.09.22 года [97].

3.3 Дальнейшее ведение:

- При эффективности начатой медикаментозной терапии – продолжение ее по индивидуально разработанной программе с учетом ответа на лечение и побочных эффектов терапии;

- при отсутствии эффекта от проводимой терапии и прогрессировании заболевания (с учетом индикаторов эффективности и безопасности) решение вопроса о целесообразности трансплантации легких;
- решение вопроса трудоспособности пациента с учетом степени выраженности дыхательной недостаточности.
- проводится симптоматическая терапия, реабилитация.

3.4. Индикаторы эффективности лечения:

- 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;
- Функциональное улучшение: наличие не менее 2х критериев: $\geq 10\%$ увеличение 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 (6MWT).
- Отсутствие серьезных нежелательных эффектов проводимой терапии.

Таблица 6. Критерии (индикаторы) оценки качества медицинской помощи, оказанной пациенту с ИЛФ

Событийные критерии качества	Да	Нет
Определена ли тактика ведения больного, сделаны назначения	1	-
Проведено ли исследование ФВД	1	-
Проведена ли HRCT	1	-
Проведено ли обследование больного в динамике	1	-
Даны ли рекомендации по назначению ДКТ пациенту с гипоксемией (SpO ₂ < 88%, PaO ₂ < 55 мм рт.ст.).	1	-
Временные критерии качества		
Полное обследование не позднее 10 суток от обращения пациента	1	-
Проведена ли пульсоксиметрия не позднее 1 суток от обращения пациента	1	-
Контроль состояния пациента не реже 1 раза в 6 месяцев	1	-
Результативные критерии качества		
Диагностические исследования выполнены в полном объеме	1	-
Даны ли рекомендации по проведению вакцинации от гриппа или пневмококковой инфекции	1	-
Даны ли рекомендации по отказу от курения	1	-

Результат оценки качества медицинской помощи

Событийные критерии	Временные критерии	Результативные критерии	Баллы	Оценка
5	3	3	≥ 11	Качественное
5	2	2	9-10	Недостаточное качество

4	2	1	7- 8 и <	Некачественное
---	---	---	----------	----------------

4 ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [1, 29-32]:

4.1 Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

Показания для плановой госпитализации

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

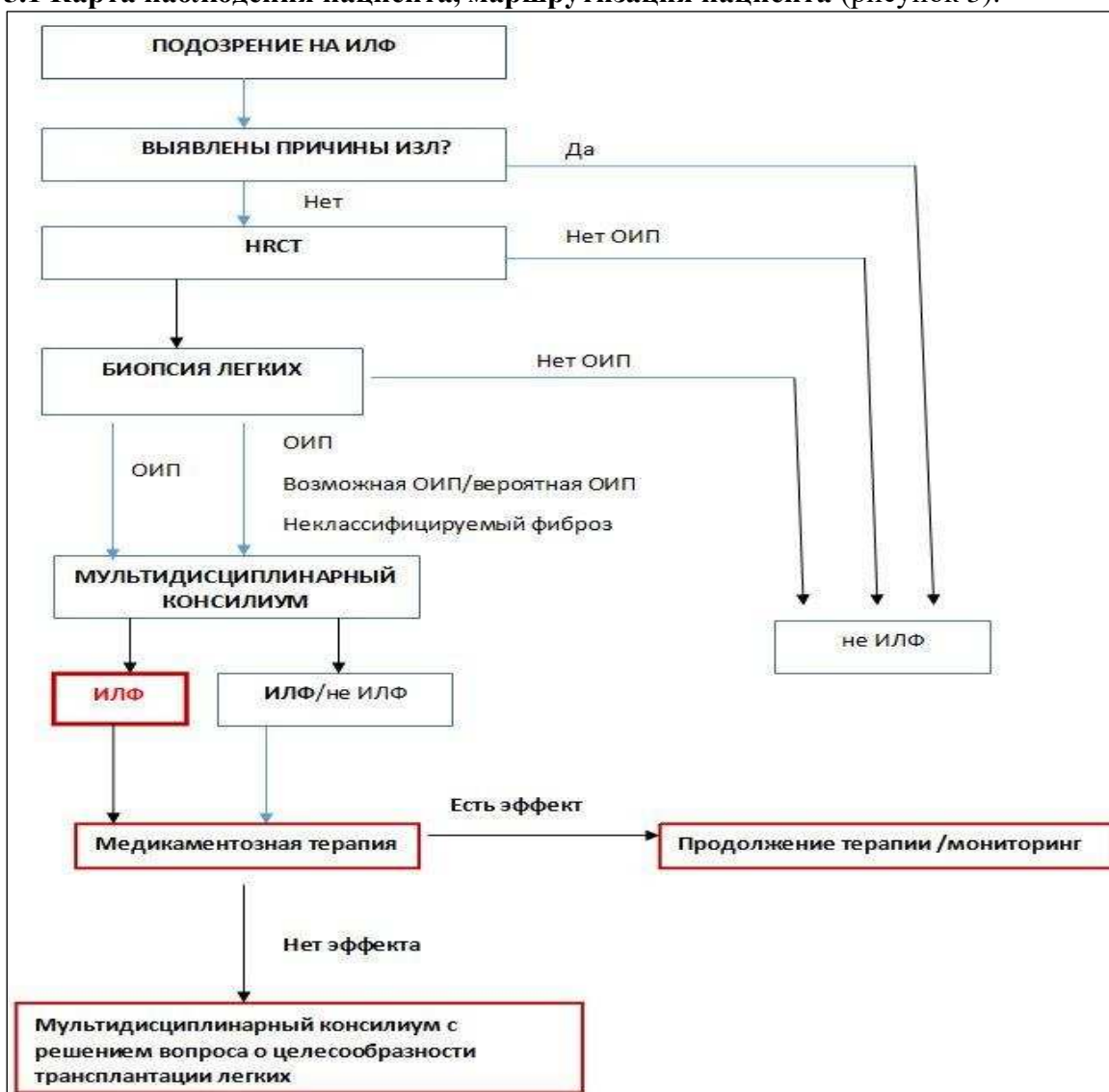
Показания для экстренной госпитализации:

Развитие осложнений ИЛФ:

- тяжелая дыхательная недостаточность
- ТЭЛА
- Пневмоторакс

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1,29-32]:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (рисунок 3):



5.2 Немедикаментозное лечение [62-68, 80, 82-83]:

- Постоянная кислородотерапия с использованием лицевой маски или носовых канюль;
- НИВЛ в режиме СРАР, BiPAP
- ИВЛ у некоторых больных

5.3 Медикаментозное лечение [1, 40-44, 70-79, 84-85]:

При госпитализации, независимо от ее причин, продолжение противофибротической терапии ИЛФ при отсутствии клинически значимых ее НЯ.

Таблица 7. Перечень основных лекарственных средств.

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ	Нинтеданиб*	150 мг (1 капсула) x 2 раза в сутки каждые 12 часов постоянно. Капсулы принимают внутрь во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая. Пропуск дозы: · Если какая-либо доза препарата нинтеданиб была пропущена, то следует продолжить прием препарата в изначально рекомендуемой дозе по расписанию следующего приема препарата. Если доза была пропущена, пациент не должен принимать дополнительную дозу препарата. Пациент не должен превышать рекомендованную максимальную суточную дозу в 300 мг. Изменение дозы в случае развития побочных реакций: · При развитии нежелательных реакций (диарея, тошнота, рвота) в дополнение к симптоматической терапии, при необходимости, рекомендуется снижение дозы или временное прерывание лечения до тех пор, пока нежелательная реакция не снизится до уровня, который позволит возобновить терапию. Лечение препаратом нинтеданиб может быть возобновлено в полной дозе (150 мг 2 раза в день) или в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день). Если пациент не переносит дозу препарата 100 мг 2 раза в день, лечение препаратом нинтеданиб следует прекратить. · В случае повышения уровня трансаминаз (АСТ или АЛТ) более чем в 3 раза выше верхней границы нормы рекомендовано прервать терапию препаратом нинтеданиб. Как только показатели вернуться к нормальному значению, лечение препаратом нинтеданиб можно возобновить в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день), которая впоследствии может быть увеличена до полной дозы (150 мг 2 раза в день).	A
Иммунодепрессант с противовоспалительным и антифибротическим эффектами	Пирфенидон	Рекомендуемая суточная доза пирфенидона: 801 мг (3 капсулы по 267 мг) x 3 раза в сутки вместе с приемом пищи (2403 мг/сут) Дозу следует повышать постепенно до рекомендованного уровня в девять капсул в сутки в течение 14 дней: · день 1-7: по одной капсуле (267 мг) x три раза в день (801 мг/сут) · день 8-14: по две капсулы три раза в день (1602 мг/сут) · начиная с 15-го дня: по три капсулы три раза в день	A

		(2403 мг/сут) Превышение суточной дозы выше 2403 мг/сут не рекомендовано. Пациенты, пропустившие прием пирфенидона в течение 14 суток подряд или более, должны начать терапию повторно, т.е. пройти начальный 2-недельный курс повышения дозировки вплоть до рекомендуемой суточной дозы. Если перерыв в приеме препарата составляет менее 14 дней подряд, прием доз можно возобновить без титрации, принимая препарат в указанной выше рекомендуемой суточной дозе.	
--	--	---	--

При развитии обострений и/или осложнений ИЛФ требуется дополнительная терапия, в соответствии с КП развившихся патологических состояний – тяжелая ДН, ТЭЛА, пневмоторакс, присоединение вторичных инфекций, бронхообструктивный синдром, ГЭРБ.

Антациды (ИИП) могут быть применены у пациентов с ИЛФ с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с целью улучшения исходов, связанных с ГЭРБ в соответствии с утвержденным КП ГЭРБ (КП «ГЭРБ» МЗ РК №24 от 29.06.2017 г.), международными клиническими рекомендациями [1,32,86].

Антикоагулянты рекомендуется использовать у пациентов с тромбозом глубоких вен с ограниченной подвижностью вследствие острого заболевания, развития ТЭЛА с целью лечения и профилактики в соответствии с КП МЗ РК №60 от 29.03.2019 г., КП №107 от 16.07.2020 г.

Ингибитор ФДЭ-5 силденафил показан пациентам с ИЛФ при развитии легочной артериальной гипертензии в соответствии с КП «Легочная гипертензия» №165 МЗ РК от 08.07.2022 г. [1,29-30,60,87,93].

Простаглицлин – ингаляционный илопрост применяется при развитии вторичной легочной артериальной гипертензии у пациентов с интерстициальным легочным фиброзом в рамках ИЛФ в соответствии с КП «Легочная гипертензия» МЗ РК №165 от 08.07.2022 г. [1,30,60,87, 93-94].

СГКС могут быть рассмотрены в лечении *острого обострения ИЛФ* [88,89].

Бронхолитическая терапия небулизированной комбинацией М-холинолитика с β_2 – агонистом - Фенотерола гидробромид 500мкг / ипратропия бромида моногидрат 261 мкг - показана пациентам с ИЛФ в случае развития бронхиальной обструкции в результате обострения ИЛФ, а также в частых случаях сочетанного течения ИЛФ с хронической обструктивной болезнью легких в соответствии с КП МЗ РК «Хроническая обструктивная болезнь легких» №169 от 16.09.2022 г. [40, 69,81, 95-96].

Антибактериальная терапия показана пациентам с ИЛФ в случаях присоединения вторичной бактериальной инфекции в соответствии с КП «Внебольничная пневмония» МЗ РК №169 от 16.09.22 года. При развитии госпитальной инфекции у пациентов с ИЛФ антибактериальная пневмония проводится в соответствии с международными клиническими рекомендациями [81,97].

Таблица 8. Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятность назначения) [1, 29-30, 40, 81, 86-89, 90-97].

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения и дозировка	Уровень доказательности
Ингибиторы протонной помпы (на фоне терапии СГКС, при наличии ГЭРБ)	Омепразол	40 мг в 1 раз в сутки per os	A

Антикоагулянты (при риске/развитии тромбозомболических осложнений)	Эноксапарин натрия Нодрапарин Ривароксабан	Подкожно параумбиликально Доза по показаниям Перорально (ривароксабан)	A
Простагличины	Илопрост	Ингаляционно илопрост 2,5-5 мкг через небулайзер 6-9 раз в сутки	B
Селективный ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ -5)	Силденафил	Перорально (титрование дозы под контролем среднего давления в ЛА)	B
М-холинолитик, β_2 -агонист (при развитии бронхообструктивного синдрома)	Фенотерола гидробромид 500мкг / ипратропия бромид моногидрат 261 мкг	Ингаляционно по 10-20 капель + 0,9% раствор натрия хлорида 4-5 мл через небулайзер	A
СГКС (при обострении ИЛФ)	Преднизолон	Внутривенно капельно на 0,9% растворе натрия хлорида или перорально	C

5.4 Хирургическое вмешательство

Трансплантация легких (на республиканском уровне) (C, 2++) (в соответствии с КП «Трансплантация легких»).

Показания:

Морфологический или КТ-паттерн ОИП плюс один из признаков:

- DLCO ниже 40% от должных величин;
- Снижение ФЖЕЛ на 10% и более в течение 6 мес наблюдения;
- Снижение SpO₂ ниже 88% во время 6WMT;
- «Сотовое легкое» на ВРКТ (> 2 баллов по шкале фиброза).

Противопоказания:

- Злокачественные новообразования в течение последних 2-х лет;
- Некорректируемые болезни других органов и систем;
- Неизлечимая внелегочная инфекция;
- Значительная деформация позвоночника и грудной клетки;
- Документированное отсутствие приверженности пациента к медикаментозной терапии и длительному амбулаторному наблюдению;
- Психические расстройства, ассоциированные с невозможностью сотрудничества с медицинскими работниками или приверженности к медикаментозной терапии;
- Отсутствие надежной социальной поддержки;
- Психическая или физическая зависимость;
- Туберкулез;
- Ожирение (BMI > 35).

Стационарное лечение по экстренным показаниям в связи с развитием тяжелой ДН, ТЭЛА, пневмоторакса, инфекционных осложнений проводится согласно КП «Тромбозомболия легочной артерии», «Внебольничная пневмония у взрослых», «Экстракорпоральная мембранная оксигенация как метод лечения тяжелых форм дыхательной и сердечной недостаточности», «Спонтанный пневмоторакс».

Лечение осложнений не исключает продолжения противифибротической терапии при отсутствии значимых НЯ, нарушения показателей функции печени.

5.5 Дальнейшее ведение: См. подпункт 3.3.

5.6 Индикаторы эффективности лечения:

- стабильные показатели функции респираторной системы (ФЖЕЛ, DLco);
- стабильная КТ-картина легких;
- отсутствие или минимальные кратковременные, проходящие после симптоматической терапии, НЯ (тошнота, диарея);
- отсутствие или минимальные сдвиги уровня АЛТ, АСТ, купируемые на фоне симптоматической терапии или модификации дозы ПФП;

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

- прогрессирование одышки при объективной оценке;
- снижение дистанции 6-минутной ходьбы > 50 м (6MWD);
- прогрессирующее неуклонное снижение ФЖЕЛ (снижения ФЖЕЛ > 10 % в абсолютных значениях) по сравнению с исходным уровнем;
- прогрессирование фиброза или нарастание отека при HRCT по сравнению с исходным уровнем;
- обострения;
- смерть от дыхательной недостаточности

II. Прогрессирующий легочный фиброз

1, 1.1 – 1.6 – Общие для обеих частей клинического протокола

1.7. Определение [1]:

Прогрессирующий легочный фиброз – это интерстициальная болезнь легких известной или неизвестной этиологии, *отличная от ИЛФ*, имеющая рентгенологические признаки легочного фиброза, при наличии как минимум 2-х из указанных ниже трех критериев, возникших в течение последнего года наблюдения без альтернативного объяснения:

- 1) Ухудшение респираторных симптомов;
- 2) Физиологические признаки прогрессирования болезни (любое из следующих):
 - абсолютное снижение ФЖЕЛ $> 5\%$ в течение 1 года наблюдения;
 - абсолютное снижение DLco (с поправкой на Hb) $> 10\%$ в течение 1 года наблюдения.
- 3) Радиологические признаки прогрессирования болезни (1 или более из следующих признаков):
 - повышение степени или тяжести тракционных бронхоэктазов и бронхиолоэктазов;
 - новые зоны «матового стекла» с тракционными бронхоэктазами;
 - появление новых ретикулярных изменений;
 - повышение степени или грубости ретикулярных изменений;
 - появление или усиление выраженности сотовых структур
 - снижение объема долей легкого

1.8 Классификация (таблица 9) [1, 33-39].

Таблица 9. Фиброзирующие интерстициальные болезни легких

<i>Потенциально фиброзирующие интерстициальные заболевания легких</i>	<i>Изменения, выявляемые при гистопатологическом исследовании</i>
Идиопатическая Ф-НСИП	• Ф-иНСИП
ППФЭ	• ВАФЭ

	• Может сосуществовать с другими паттернами, такими как ОИП, у пациентов с другими формами сопутствующей ИЗЛ (например, ИЛФ)
ФОП	• Рубцующаяся организуемая пневмония • Организуемая пневмония с сопутствующим интерстициальным фиброзом (иногда вторичным по отношению к диффузному альвеолярному повреждению/острой интерстициальной пневмонии)
ДИП	• ДИП *
ИЗЛ, связанное с фиброзирующим ЗСТ	• Ф-НСИП, ФОП, ОИП (используйте гистопатологические критерии идиопатических заболеваний)
Фиброзирующий ЭАА	• ЭАА и вероятный ЭАА • Фиброзирующим элементом может быть ОИП, Ф-НСИП или бронхиолоцентрический фиброз
Фиброзирующее профессиональное ИЗЛ	• Зависимость от профессионального заболевания легких (асбестоз, фиброзирующий ЭАА, силикоз, пневмокониоз и др.)
Фиброзирующий ЛКГ	• Ф-ЛКГ
Фиброзирующий саркоидоз	• Дискретные неказеифицирующиеся гранулемы с лимфатическим распространением и сопутствующим фиброзом
Неклассифицированное фиброзирующее ИЗЛ	• В идеальном случае следует называть неклассифицируемыми только после междисциплинарного обсуждения. Большинство случаев представляют собой комбинированные или сочетанные модели классифицируемых интерстициальных пневмоний, и о них следует сообщать как о таковых
Другие	• Фиброз в сочетании с врожденными нарушениями метаболизма, нарушениями белков сурфактанта, вовлечением легких в системные заболевания и др.

Сокращения: ЗСТ - заболевание соединительной ткани; ДИП - десквамативная интерстициальная пневмония; Ф-ЛКГ - фиброзирующий лангерганс-клеточный гистиоцитоз; Ф-иНСИП - фиброзирующая идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония; Ф-НСИП - фиброзирующая неспецифическая интерстициальная пневмония; ФОП - фиброзирующая организуемая пневмония; ЭАА - экзогенный аллергический альвеолит; ВАФЭ - внутриальвеолярный фиброз и эластоз; ИЗЛ - интерстициальное заболевание легких; ИЛФ - идиопатический легочный фиброз; ЛКГ- лангерганс-клеточный гистиоцитоз; ППФЭ – плевро-паренхиматозный фиброэластоз; ОИП - обычная интерстициальная пневмония.

* Терминология фиброзирующей интерстициальной пневмонии с ДИП-подобными признаками противоречива, она совпадает с Ф-НСИП.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), проявляющиеся прогрессирующим легочным фиброзом (ПЛФ), определены на основе консенсуса в ходе обсуждения экспертов ATS, ERS, ALAT, JRS. В представленной классификации [1] заштрихованная область представляет предполагаемую долю пациентов с различными типами ИЗЛ, у которых проявляется ПЛФ (рисунок 4).

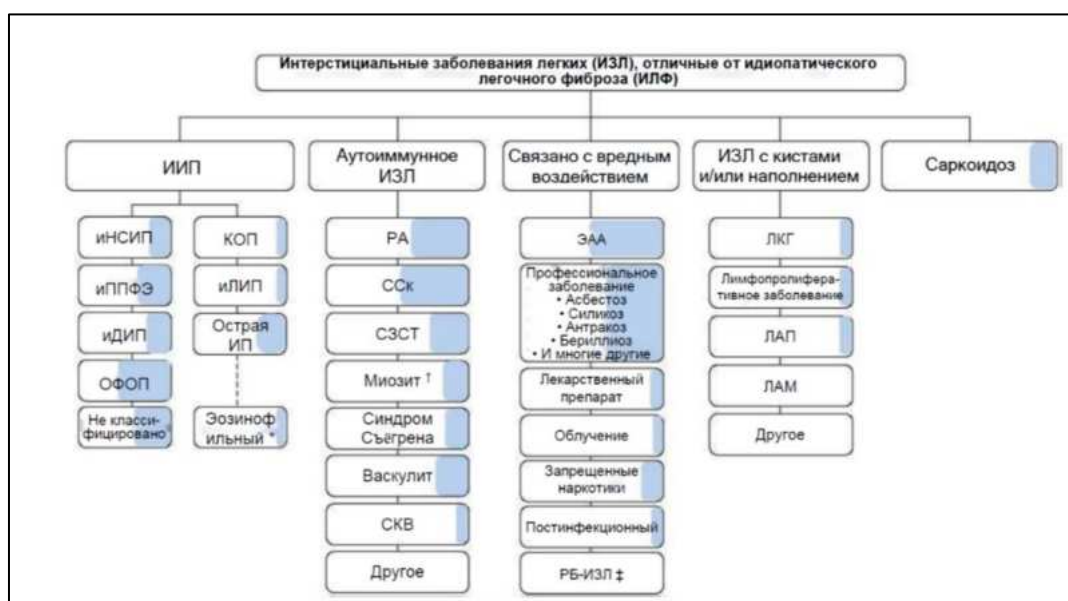


Рис. 4 Интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим легочным фиброзом [1]

ОФОП - острая фибринозно-организующаяся пневмония; острая ИП - острая интерстициальная пневмония; КОП - криптогенная организующаяся пневмония; ДМ – дерматомиозит; ЭАА - экзогенный аллергический альвеолит; иДИП - идиопатический ДИП; ИИП - идиопатическая интерстициальная пневмония; иЛИП - идиопатическая лимфоидная интерстициальная пневмония; иНСИП - идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония; иППФЭ - идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз; ЛАМ - лимфангиолейомиоматоз; ЛКГ - лангерганс-клеточный гистиоцитоз; СЗСТ - смешанное заболевание соединительной ткани; ЛАП - легочный альвеолярный протеиноз; ПМ - полимиозит; РА - ревматоидный артрит; СКВ - системная красная волчанка; ССк - системный склероз

РБ-ИЗЛ и десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП) часто сосуществуют. Хотя ДИП также связана с воздействием сигаретного дыма у большинства пациентов, она также наблюдается у некоторых пациентов с заболеванием соединительной ткани, без воздействия сигаретного дыма и без известной причины, так же как неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), обычная интерстициальная пневмония (ОИП) (таблица 10).

Таблица 10. Морфологические варианты ИЗЛ при системных заболеваниях соединительной ткани [10-15].

СЗСТ	Частота	Морфологический паттерн ИЗЛ
СКВ (SLE)	10%	НСИП, ОИП (UIP), ЛИП, ОП, ОИП (AIR)
С-м Шегрена (PSS)	10-25%	НСИП, ЛИП, ОП, ОИП (UIP)
ССД (SSc)	до 80%	НСИП (клеточная или фибротическая), ОИП (UIP)
Смешанное ЗСТ (MCTD)	30-50%	НСИП, ОИП (UIP)
ДМ/ПМ (DM/PM)	~40%	НСИП, ОИП (UIP), ОП, ОИП (AIR)
РА (RA)	≤ 10%	ОИП (UIP), НСИП

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1,33-38,40-61]

2.1 Диагностические критерии:

Респираторные симптомы:

- прогрессирующая преимущественно инспираторная одышка
- длительный непродуктивный кашель
- снижение переносимости физических нагрузок

Анамнез:

- прием лекарственных средств (амиодарон, блеомицин и т.д.), запрещенных наркотических препаратов;
- получение лучевой терапии;
- контакт с птицами, проживание в сыром помещении;
- вдыхание газов;
- курение;
- профессиональные воздействия (асбестоз, силикоз, пневмокониоз, медикаменты, мучная пыль и др.);
- инфекции

Симптомы заболеваний, приводящих к развитию ПЛФ (РА, склеродермия, полимиозит/дерматомиозит, хронический гиперчувствительный пневмонит и т.д.):

- артралгии, миалгии;
- геморрагические высыпания на коже

- синдром Рейно
- деформация мелких суставов кистей
- симптом «кисета»
- уплотнение кожи

Физикальное обследование

- изменение ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек»;
- снижение массы тела;
- крепитация в проекции нижних долей легких (хрипы «Velcro»);
- при прогрессировании заболевания признаки дыхательной недостаточности и легочной гипертензии: диффузный серо-пепельный цианоз, усиление II-го тона над легочной артерией, тахикардия, периферические отеки.

Лабораторные исследования:

Основные лабораторные исследования

- общий анализ крови
- исследование газов артериальной крови
- исследование маркеров аутоиммунного воспаления (иммуноглобулин Е, эозинофильный катионный протеин)
- СРБ
- коагулограмма

Дополнительные лабораторные исследования:

- исследование аллергопанели (при эозинофилии периферической крови, при повышении иммунных алергомаркеров)
- аутоиммунные антитела к антигену: Антиядерные антитела (АНФ), Ревматоидный фактор (РФ), Топоизомераза 1 (scl-70), антицентромерные антитела (АЦА), Anti-PM/Scl, циклический цитруллинированный пептид (АЦЦП), Двуспиральная ДНК, Smith-антиген (анти-Sm), рибонуклеопротеин, антисинтеазные антитела (Анти-Jo-1- антитела).
- Pro-BNP – повышение уровня при развитии правожелудочковой недостаточности в результате ЛАГ
- АПФ
- бактериологическое исследование мокроты – при наличии симптомов вторичной бактериальной инфекции
- бактериологическое исследование смывов из бронхов – при наличии симптомов вторичной бактериальной инфекции респираторного тракта
- исследование мокроты на пневмоцистную инфекцию

Инструментальные исследования:

Основные инструментальные исследования:

Спирометрия [1,40-46]:

- снижение ФЖЕЛ <80% от должных величин
- снижение ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ (при развитии выраженного фиброза с тракционными бронхоэктазами)
- абсолютное снижение ФЖЕЛ более чем на 5 % в течение 1 года наблюдения

Пульсоксиметрия:

Показатели SpO₂ коррелируют с парциальным давлением кислорода в крови: снижение PaO₂ влечет за собой снижение SpO₂:

80-100 мм рт. ст. PaO₂ соответствует 95–100% SpO₂

60 мм рт. ст. PaO₂ соответствует 90% SpO₂

40 мм рт. ст. PaO₂ соответствует 75% SpO₂

При ИЗЛ, и ПЛФ в частности, имеет место прогрессирующая десатурация крови <88%.

Тест с 6-минутной ходьбой (6MWT) [1,31, 53-59]:

Абсолютные противопоказания: нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда в течение предыдущего месяца; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие выполнению пробы

Относительные противопоказания:

- исходная ЧСС <50 в минуту или > 120 в минуту
- систолическое АД >180 мм.рт.ст.
- диастолическое АД > 120 мм.рт.ст.

Критерии немедленного прекращения пробы:

- боль в грудной клетке; невыносимая одышка
- судороги в ногах
- нарушение устойчивости
- головокружение
- резкая бледность
- снижение насыщения крови кислородом до 86%

В исходном состоянии оценивают одышку и усталость по Шкале Борга (таблица 11).

Таблица 11. Шкала оценки одышки Борга

0	Ничего не беспокоит
1	Одышка едва беспокоит
2	Одышка беспокоит незначительно
3	Одышка выражена, она средней степени тяжести
4	Одышка выражено сильно, но терпеть можно
5	
6	Одышка выражена сильно
7	
8	
9	Одышка выражена очень сильно
10	Нестерпимо тяжело дышать

Прогностическое значение имеют параметры 6MWT (таблица 4):

- пройденное расстояние
- десатурация <88% при исследовании SpO₂ в динамике
- скорость восстановления пульса по окончании теста

Таблица 12. Параметры оценки результатов 6MWT (физической активности и потребления кислорода)

Функциональный класс (NYHA)	Дистанция, пройденная в течение 6 минут (м)	Потребление кислорода (VO ₂ max) мл/(кг х мин)
	≥551	≥22,1
I	426-550	18,1-22,0
II	301-425	14,1-18,0
III	151-300	10,1-14,0
IV	≤150	≤10

При интерпретации данных 6MWT сравнивают соответствующие параметры до и после воздействия (динамического наблюдения, лечения, операции, реабилитации). Оценивают расстояние, которое смог пройти пациент (54 метра - минимальное достоверное изменение дистанции), изменение ответов по шкале Борга, потребность в ингаляции кислорода, изменение сатурации.

Дистанция при проведении 6MWT у здоровых зависит от возраста и составляет ≈600 м у мужчин и ≈500 м - у женщин. У пациентов с ИЗЛ (ИЛФ, ПЛФ) разница в расстоянии

25–33 м является значимой. Значения 6MWD, указывающие на повышенный риск при ИЗЛ составляет 254 м.

ДЭхоКГ [60]:

- расширение полостей правого предсердия и правого желудочка (ПЖ)
- утолщение передней стенки ПЖ
- изменение характера движения межжелудочковой перегородки: в систолу она смещается парадоксально в сторону правого желудочка

РсрЛА > 25 мм.рт.ст. в покое и

РсрЛА > 30 мм рт.ст - при физической нагрузке

ДЗЛА <15 мм.рт.ст.,

Легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) >3 мм.рт.ст./л/мин (единицы Вуда)

Рентгенография легких.

Рентгенологические признаки ПЛФ неспецифичны. Рентгенография легких назначается при первичном обращении пациента для выявления изменений в легких, выявляет признаки легочного фиброза на поздних стадиях заболевания.

Рентгенологические критерии фиброза (на поздних стадиях ПЛФ):

- ретикуляция (от тонкой до грубой)
- уменьшение объема легких
- смещение основной междолевой щели вниз

Только рентгенография легких не может использоваться в диагностике ПЛФ.

Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР)[1-4, 8, 61]:

КТВР - сканирование с параметрами, позволяющими получить максимально тонкие сканы, с допустимым порогом цифрового шума.

Цель: выявление признаков интерстициального фиброза легких и его прогрессирования.

Показания к КТВР:

- клиническое подозрение на пневмофиброз
- клиническое подозрение на прогрессирование фиброза

Требования к изображениям КТВР:

- сканирование пациента начинается от диафрагмы, с достаточной задержкой (delay) для полноценного вдоха;
- перед исследованием инструктаж пациента обязателен;
- миллиметровая или субмиллиметровая толщина среза;
- реконструкция в легочном и медиастинальном окне.

Критерии интерстициального фиброза на КТВР:

- "сотовое легкое";
- тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы;
- ретикулярные изменения;
- деформация вторичных долек;
- уменьшение объема легочной ткани.

Фиброз в рамках КТ-паттерна обычной интерстициальной пневмонии:

- *Типичная КТ-картина:* «сотовое легкое», ретикулярные изменения, периферические тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы. Распределение – задне-базальное, субплевральное, гетерогенное, редко диффузно.
- *Вероятная КТ-картина ОИП:* отсутствие «сот», ретикулярные изменения, периферические тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы. Распределение – задне-базальное, субплевральное, гетерогенное.
- *Неопределенная КТ-картина ОИП:* признаки возможного фиброза, без каких-либо особенностей, позволяющих заподозрить ОИП.

- *Картина, не связанная с ОИП*: преобладание консолидации, распространенное «матовое стекло», мозаичность, множественные очаги, воздушные кисты. Распределение в верхних, средних отделах, перибронховаскулярно [38].

КТВР-критерии прогрессирования легочного фиброза при ИЗЛ, отличных от ИЛФ:

- нарастание количества и/или размеров тракционных бронхоэктазов и бронхиолоэктазов
- новая матовость с тракционными бронхоэктазами
- новые тонкие ретикулярные участки
- нарастание степени и грубости ранее существующих ретикуляций
- новые сотовые структуры или увеличение объема существующих
- уменьшение объема легких/долей
- распределение отличается от паттерна ОИП (центральное, преобладающее в верхних, средних отделах, перибронховаскулярно)

Оптимальный интервал повторов КТВР не установлен и зависит от конкретного случая (скорости прогрессирования по клиническим данным), а также уже имеющихся архивных КТ [1].

Оценка прогрессирования фиброза на КТВР:

- визуальная оценка;
- автоматизированные методы при помощи компьютерных программ.

При визуальном методе подсчитываются баллы на шести predetermined уровнях (дуга аорты; 1 см ниже картины; уровень легочных вен; на 2 см выше правой диафрагмы; на 1 см ниже правой диафрагмы) с каждой стороны, в последующем суммируются (рисунок 5). Степень фиброза выражается в процентах от общего объема легких. Необходимо одинаково (на одинаковых уровнях) рассчитать исходное и контрольное исследование.

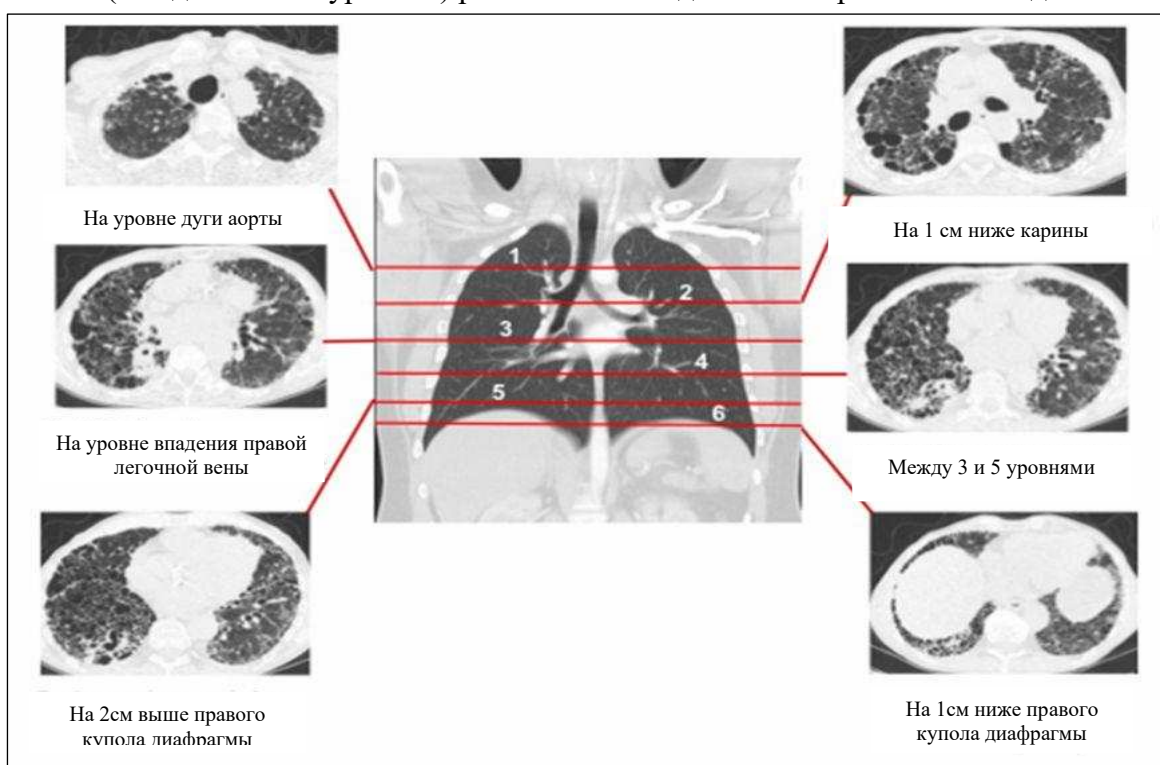


Рис. 5 Положение 6 срезов изображений КТ (справа и слева), используемых для анализа фиброзных признаков [39].

Оценка степени фиброза, его динамика производятся визуально. В качестве оценочного критерия используется процентная доля объема поражения в верхней, средней

и нижней зонах легких, с поправкой на изменения общего объема легких. Оценка производится в аксиальной, сагиттальной и коронарной проекциях [1].

Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС).

Проводится всем пациентам с целью исключения гастроэзофагального рефлюкса, исключения эрозивных и язвенных процессов в слизистой желудка, двенадцатиперстной кишки с целью минимизации риска развития кровотечений на фоне медикаментозной терапии (СГКС, ПФТ).

Дополнительные инструментальные исследования:

Исследование диффузионной способности легких (DLco) [1, 49-51].

- абсолютное снижение DLco (с поправкой на Hb) >10% в течение 1 года наблюдения – критерий прогрессирования интерстициального фиброза легких.

Эндобронхиальное ультразвуковое исследование легких (EndoBronchial UltraSound, EBUS):

- выявление увеличения, уплотнения внутригрудных лимфатических узлов, легких, органов средостения

- ультразвуковой контроль проведении биопсии легких, внутригрудных лимфоузлов с целью навигации при проведении биопсии.

Биопсия легких.

- Хирургическая биопсия легких (Видеоторакоскопическая биопсия легких).
- Эндоскопическая трансbronхиальная биопсия легких под эндоскопическим ультразвуковым контролем (EBUS). (см. клинический протокол эндоскопической трансbronхиальной биопсии легких, внутригрудных лимфатических узлов под EBUS-контролем).

Показания:

Необходимость верификации гистологического варианта ИЗЛ с ПЛФ по решению мультисциплинарной комиссии/консилиума, если это влияет на тактику ведения и прогноз пациента.

Противопоказания:

- Тяжелая ДН с низкими показателями газов артериальной крови
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии (декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, активная онкопатология и др.)
- Инфекционные заболевания
- Отсутствие влияния морфологического варианта ИЗЛ с ПЛФ на тактику ведения и прогноз болезни
- КТВР-паттерн обычной интерстициальной пневмонии

Показания для консультации специалистов:

- *торакальный хирург* – для решения вопроса о возможности проведения хирургической биопсии легких;
- *эндоскопист* с целью оценки возможности проведения трансbronхиальной эндовидеоскопической биопсии легких, внутригрудных лимфоузлов;
- *ревматолог* – при подозрении на ИЗЛ в рамках системного заболевания соединительной ткани;
- *офтальмолог, нейрохирург, невропатолог* – при развитии ПЛФ в рамках саркоидоза с целью выявления генерализованной формы саркоидоза с поражением органа зрения, головного мозга, периферических нервов (нейросаркоидоз)
- *кардиолог* – при поражении сердца фиброзными изменениями в сердце в поздних стадиях саркоидоза
- *фтизиатр* – при проведении дифференциального диагноза ПЛФ при саркоидозе с туберкулезом

Мультидисциплинарное обсуждение (МДО) в составе пульмонолога, радиолога, ревматолога, патоморфолога при постановке диагноза заболевания, приведшего к развитию ПЛФ.

2.2 Диагностический алгоритм (схема, рисунок 6):

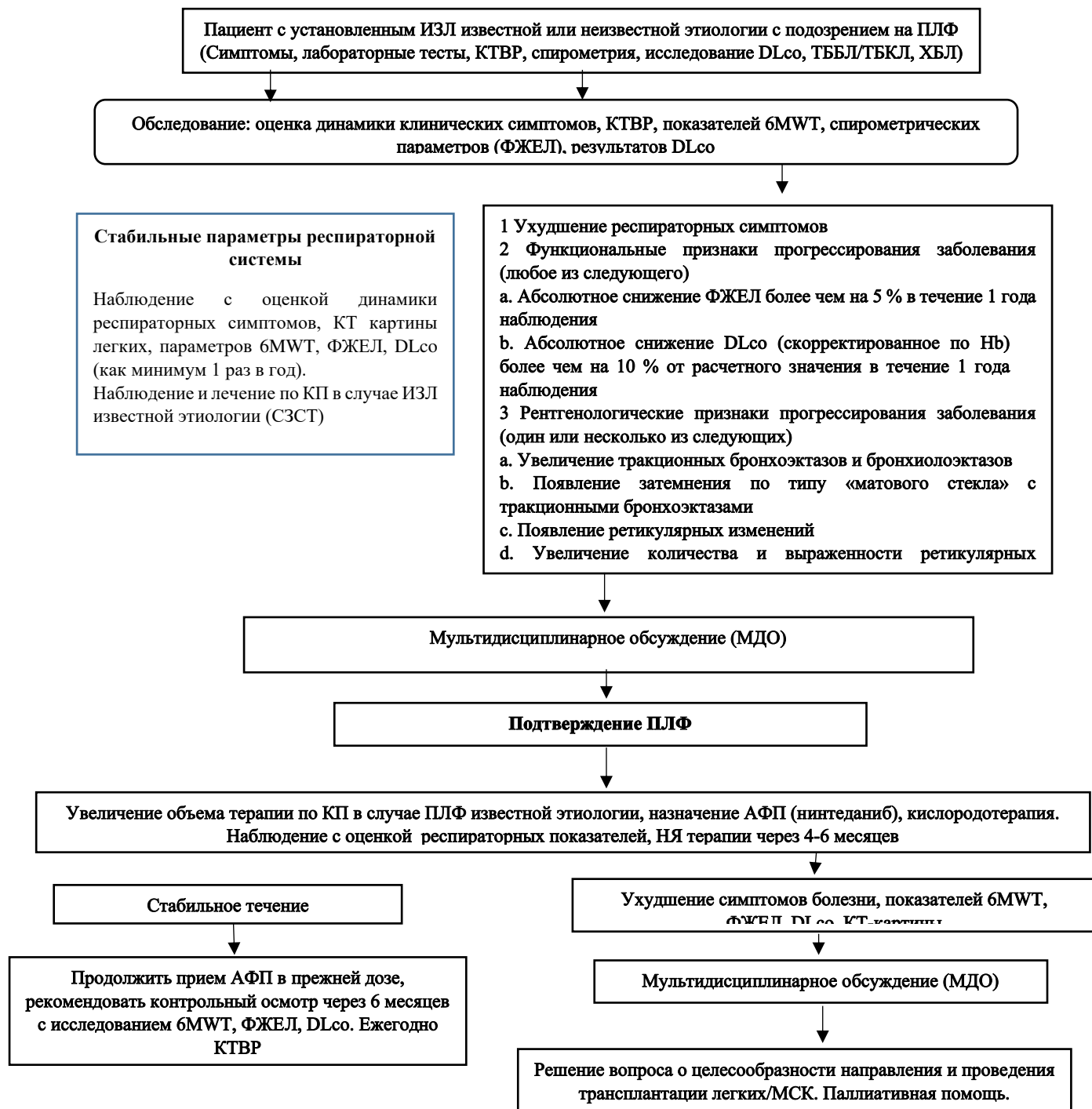


Рисунок 6. Алгоритм ведения пациента с прогрессирующим легочным фиброзом известной или неизвестной этиологии, отличным от ИЛФ.

2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований (таблица 13):

Таблица 13. Дифференциальный диагноз ИЗЛ с ПЛФ

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
ИЛФ	Прогрессирующая одышка, малопродуктивный кашель.	КТВР ОГК Исследование DLco Спирометрия (ФЖЕЛ) Биопсия легких в случае вероятной, возможной ОИП	Преимущественно люди старшего возраста. Отсутствие известных причинных факторов развития болезни, отсутствие симптомов СЗСТ. КТ-паттерн ОИП: интерстициальный фиброз с преимущественным субплевральным и базальным распределением, редко диффузным, неравномерным, иногда асимметричным. КТ-паттерн ОИП: «соты» с тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами; неравномерные ретикуляции, обычно в сочетании с легкой матовостью, иногда с легкой оссификацией. Морфологическая картина ОИП. Снижение ФЖЕЛ и DLco.
Облитерирующий бронхиолит	Малопродуктивный кашель, одышка, недомогание.	КТВР ОГК Спирография, DLco Бактериологическое и серологическое исследование мокроты, смывов из бронхов ПЦР мокроты на микоплазму, хламидии	Сезонность заболевания, предшествование инфекций верхних дыхательных путей. Курение. КТВР признаки: хорошо очерченные воздушные ловушки, с повышенной или пониженной плотностью (гиперинфляция), со снижением кровотока (олигемия), за счет его перераспределения в зоны сохранной вентиляции; зоны матовости, утолщение бронхиальных стенок, бронхоэктазы. Отсутствие признаков прогрессирования фиброза.
Аспирационный бронхиолит, пневмония	Малопродуктивный кашель, одышка, недомогание.	КТВР легких ФГДС Бактериологическое исследование мокроты, смывов из бронхов ПЦР мокроты на микоплазму, хламидии	В анамнезе: неврологические заболевания с нарушением акта глотания, возможно указание на потерю сознания. Аспирация желудочно-кишечного содержимого. На КТ регионарная матовость, ограниченная областью инсультации отдельными ветвями бронха (в которых предположительно и произошла аспирация), симптом «деревя в почках» на фоне матовости, центрилобулярные очаги, пестрые, плохо очерченные ацинарные участки матовости в сочетании с утолщением стенок бронхов в зонах изменения. Отсутствие признаков прогрессирования фиброза. Как правило на ФГДС – рефлюкс-эзофагит
COVID-19	Высокая лихорадка, кашель малопродуктивный, одышка, выраженная слабость и потливость	КТВР ОГК РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР из мокроты/слизистой зева Определение уровня специфических АТ к вирусу SARS-CoV-2 класса IgG	Острое начало заболевания, контакт с больным COVID-19. КТВР паттерн: распределение периферическое, уплотнение по типу «матового стекла» с участками консолидации, ретикулярные изменения по типу «булыжной мостовой». Отсутствие прогрессирующего интерстициального фиброза. Детекция SARS-CoV-2

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: [1-3,34, 42-44, 62-79, 80-85]

3.1 Немедикаментозное лечение:

- физические тренировки
- коррекция нутритивного статуса
- образование пациента (адаптация к максимально возможной качественной жизни в условиях ограничения физической активности, применения респираторной поддержки)
- обучение родственников пациента по уходу за пациентом, психологической и физической поддержке, созданию условий максимально возможного жизненного комфорта
- психосоциальное консультирование
- оксигенотерапия с использованием кислородного концентратора
- НИВЛ в режиме СРАР

Длительная кислородотерапия (ДКТ).

Пациенты с ПЛФ, отличным от ИЛФ, имеющие КТ- паттерн ОИП, фиброзирующего варианта НСИП, с клинически значимой гипоксемией в покое (SpO_2 в покое $<88\%$; $PaO_2 \leq$

55 мм рт.ст.) должны получать ДКТ с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам, улучшения выживаемости [40, 41].

Легочная реабилитация.

Большинству больных с ИЛФ, ПЛФ должна проводиться легочная реабилитация согласно действующих реабилитационных программ (КП на стадии разработки).

Программы легочной реабилитации включают аэробные и силовые тренировки, тренировки гибкости, обучающие лекции, нутритивную поддержку и психологическую помощь. Легочная реабилитация показана с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам (увеличение пройденного расстояния), уменьшения респираторных симптомов, повышения качества жизни.

Положительное воздействие легочной реабилитации является более значимым у больных с более выраженным ухудшением функционального статуса [42-47].

• Медикаментозное лечение:

Противофибротическая терапия интерстициального заболевания легких с ПЛФ, известной или неизвестной этиологии, отличного от ИЛФ, показана при недостаточном эффекте базисного лечения основного заболевания, в соответствии с утвержденным клиническим протоколом диагностики и лечения данного заболевания. Решение о назначении противофибротической терапии принимается решением мультидисциплинарного консилиума (комиссии), в составе которой должны быть следующие специалисты, имеющие компетентный уровень знаний по интерстициальной патологии легких: пульмонологи, радиологи, патоморфологи (по согласованию), ревматологи (по согласованию), профпатологи (по согласованию) (рисунок 7).

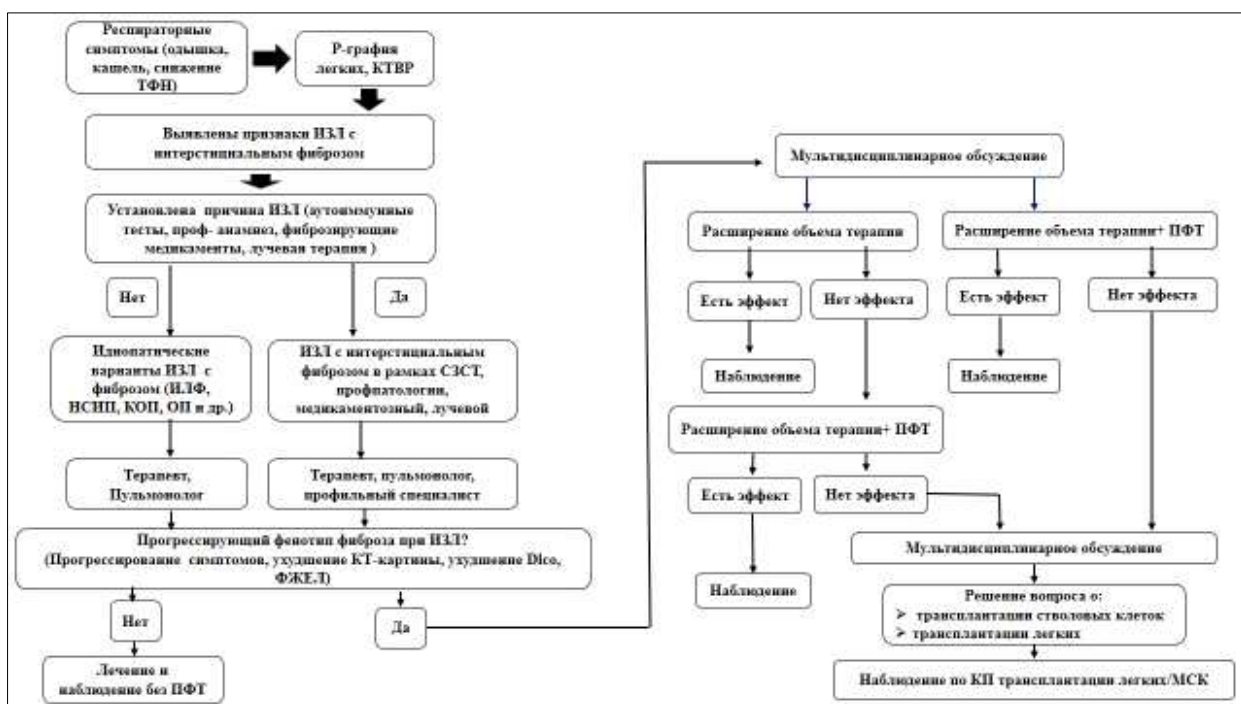


Рисунок 7. Алгоритм назначения противофибротической терапии при ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом

В качестве противофибротической терапии при ИЗЛ, отличных от ИЛФ, которые проявляются прогрессирующим легочным фиброзом (ПЛФ) и у которых стандартное лечение не дало положительного эффекта, с целью замедления и стабилизации темпов прогрессирования интерстициального легочного фиброза применяется нинтеданиб (таблица 14) [1,2, 40, 42, 71-78,84].

Таблица 14. Перечень основных лекарственных средств для лечения ПЛФ (имеющих 100% вероятность применения)* :

<i>Фармакотерапевтическая группа</i>	<i>Международное непатентованное наименование ЛС</i>	<i>Способ применения и дозировка</i>	<i>Уровень доказательности</i>
Внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ	Нинтеданиб	150 мг (1 капсула) x 2 раза в сутки каждые 12 часов постоянно. Капсулы принимают внутрь во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая. <i>Пропуск дозы:</i> · Если какая-либо доза препарата нинтеданиб была пропущена, то следует продолжить прием препарата в изначально рекомендуемой дозе по расписанию следующего приема препарата. Если доза была пропущена, пациент не должен принимать дополнительную дозу препарата. Пациент не должен превышать рекомендованную максимальную суточную дозу в 300 мг. <i>Изменение дозы в случае развития побочных реакций:</i> · При развитии нежелательных реакций (диарея, тошнота, рвота) в дополнение к симптоматической терапии, при необходимости, рекомендуется снижение дозы или временное прерывание лечения до тех пор, пока нежелательная реакция не снизится до уровня, который позволит возобновить терапию. Лечение препаратом нинтеданиб может быть возобновлено в полной дозе (150 мг 2 раза в день) или в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день). Если пациент не переносит дозу препарата 100 мг 2 раза в день, лечение препаратом нинтеданиб следует прекратить. В случае повышения уровня трансаминаз (АСТ или АЛТ) более чем в 3 раза выше верхней границы нормы рекомендовано прервать терапию препаратом нинтеданиб. Как только показатели вернутся к нормальному значению, лечение препаратом нинтеданиб можно возобновить в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день), которая впоследствии может быть увеличена до полной дозы (150 мг 2 раза в день).	А

При развитии нежелательных явлений (диарея, тошнота, рвота) необходимо снизить дозу нинтеданиба до 100 мг 2 раза в сутки или временно прервать лечение до тех пор, пока НЯ не снизятся до уровня, который позволит возобновить терапию [77,78].

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

При непереносимости дозы 100 мг 2 раза в сутки необходимо прекратить прием нинтеданиба. В случае повышения уровня АСТ или АЛТ более, чем в 3 раза выше верхней границы нормы, необходимо прервать терапию. При нормализации уровня АЛТ и АСТ лечение препаратом нинтеданиб возобновляется в дозе 100 мг 2 раза в сутки с последующим увеличением до полной дозы 150 мг 2 раза в сутки (Рисунок 8).

Большинство событий диареи происходит в течение первых 3 месяцев лечения с уменьшением и купированием на фоне симптоматической терапии, снижении дозы нинтеданиба.



Рисунок 8. Схема модификации дозы нинтеданиба при развитии нежелательных явлений.

Основное длительное наблюдение за пациентом, противofiбротическая терапия, мониторинг эффективности и переносимости терапии, реабилитация осуществляются на амбулаторном этапе. Вопросы модификации дозы препарата при возникновении нежелательных явлений, не купирующихся симптоматической терапией, решает лечащий врач (терапевт, пульмонолог). Вопрос отмены препарата из-за нежелательных явлений решается лечащим врачом совместно с пульмонологом.

При развитии осложнений, декомпенсации сопутствующих состояний индивидуально назначается терапия по соответствующему КП (таблица 15).

Таблица 15. Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения) [29-32, 60, 81-94, 97]:

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения и дозировка	Уровень доказательности
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол	40 мг в 1 раз в сутки per os или 20 мг 2 раза в сутки	A
Простациклины	Илопрост	Ингаляционно илопрост 2,5-5 мкг через небулайзер 6-9 раз в сутки	B
Селективный ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ -5)	Силденафил	Перорально (титрование дозы под контролем среднего давления в ЛА)	B
М-холинолитик, β_2 -агонист	Фенотерола гидробромид 500мкг / ипратропия бромида моногидрат 261 мкг	Ингаляционно по 10-20 капель + 0,9% раствор натрия хлорида 4-5 мл через небулайзер	A

При развитии осложнений ПЛФ требуется дополнительная терапия, в соответствии с КП развившихся патологических состояний – тяжелая ДН, ТЭЛА, пневмоторакс, присоединение вторичных инфекций, бронхообструктивный синдром, ГЭРБ.

Антациды (ИИП) могут быть применены у пациентов с ПЛФ с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с целью улучшения исходов, связанных с ГЭРБ в соответствии с утвержденным КП ГЭРБ (КП «ГЭРБ» МЗ РК №24 от 29.06.2017 г.), международными клиническими рекомендациями [1,32,86,89].

Ингибитор ФДЭ-5 силденафил показан пациентам с ПЛФ при развитии легочной артериальной гипертензии в соответствии с КП «Легочная гипертензия» №165 МЗ РК от 08.07.2022 г. [1,60,87].

Простациклин – ингаляционный илопрост применяется при развитии вторичной легочной артериальной гипертензии у пациентов с ПЛФ в рамках СЗСТ, профессионального генеза, саркоидоза и другого происхождения, в соответствии с КП «Легочная гипертензия» МЗ РК №165 от 08.07.2022 г. [1,60,87].

СГКС применяются при ПЛФ в случае активности основного процесса (СЗСТ, гиперчувствительный пневмонит, саркоидоз легких) в соответствии с имеющимися клиническими протоколами диагностики и лечения указанных нозологий, а также международных клинических рекомендаций в случае отсутствия КП МЗ РК.

Бронхолитическая терапия небулизированной комбинацией М-холинолитика с β_2 – агонистом - фенотерола гидробромид 500мкг / ипратропия бромида моногидрат 261 мкг - показана пациентам с ПЛФ в случае развития бронхиальной обструкции в результате усугубления интерстициального фиброза легких на фоне активности основного заболевания, а также в ряде случаев сочетанного течения ПЛФ в рамках профессиональных, системных заболеваний с хронической обструктивной болезнью легких в соответствии с КП МЗ РК «Хроническая обструктивная болезнь легких» №169 от 16.09.2022 г.

Антибактериальная терапия показана пациентам с ПЛФ в рамках СЗСТ, профессионального и другого генеза в случаях присоединения вторичной бактериальной инфекции в соответствии с КП «Внебольничная пневмония» МЗ РК №169 от 16.09.22 года. При развитии госпитальной инфекции у пациентов с ПЛФ антибактериальная пневмония проводится в соответствии с международными клиническими рекомендациями [97].

3.3 Хирургическое вмешательство: на амбулаторном этапе не предусмотрено.

3.4 Дальнейшее ведение:

В амбулаторных условиях пациент наблюдается терапевтом, пульмонологом, совместно с ревматологом, хирургом – трансплантологом, иммунологом с проведением следующих мероприятий:

- Оценка эффективности терапии нинтеданибом путем проведения контроля респираторных симптомов, исследования уровня ФЖЕЛ, DLco, КТВР
- Анализ нежелательных явлений: контроль желудочно-кишечной диспепсии (тошнота, диарея), исследование уровня АЛТ, АСТ, билирубина
- Модификация дозы нинтеданиба при появлении НЯ противофибротической терапии
- Организация и мониторинг реабилитационных мероприятий
- Направление на мультидисциплинарную комиссию при неэффективности/непереносимости ПФТ
- Организация подготовки пациента на трансплантацию легких
- Посттрансплантационное ведение пациентов совместно с иммунологом, трансплантологом
- Мониторинг коморбидной патологии с организацией консультаций профильных специалистов
- Организация обучения пациента и родственников
- Организация госпитализации пациента при обострении основного заболевания с ПЛФ, необходимости проведения хирургических вмешательств, развитии осложнений болезни, декомпенсации сопутствующей патологии
- Направление на освидетельствование в МСЭК для определения степени утраты трудоспособности, определения группы инвалидности

• Мультидисциплинарное ведение пациента совместно с профильным специалистом по основному заболеванию, приведшим к развитию ПЛФ, его осложнений или после хирургического вмешательства, по соответствующему клиническому протоколу (ревматолог - при наличии симптомов аутоиммунного заболевания как возможной причины ПЛФ, хирург – трансплантолог, иммунолог – после трансплантации легких, гастроэнтеролог при наличии признаков ГЭРБ, других поражений желудочно-кишечного тракта, кардиолог при развитии вторичной легочной артериальной гипертензии, ХСН и др.).

3.5. Индикаторы эффективности лечения:

- стабильные показатели функции респираторной системы (ФЖЕЛ, DLco)
- стабильная КТ-картина легких
- отсутствие или минимальные кратковременные, проходящие после симптоматической терапии, НЯ (тошнота, диарея)
- отсутствие или минимальные сдвиги уровня АЛТ, АСТ, купируемые на фоне симптоматической терапии или модификации дозы ПФП

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- необходимость проведения биопсии легких, лимфатических узлов;
- обострение основного заболевания при ПЛФ известной этиологии;
- легочная артериальная гипертензия
- декомпенсация ХЛС
- развитие бактериальных осложнений в легких
- трансплантация легких

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- ОДН на фоне прогрессирования ХДН для проведения НИВЛ, ИВЛ
- ТЭЛА
- Пневмоторакс

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1]:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (рисунок 9) [1]:



Рисунок 9. Маршрут пациента с ИЗЛ при показаниях к госпитализации

5.2 Немедикаментозное лечение:

- физические тренировки с инструктором ЛФК
- коррекция нутритивного статуса
- оксигенотерапия с использованием лицевой маски или носовых канюль
- НИВЛ в режиме СРАР, ViРАР

Длительная кислородотерапия (ДКТ).

Пациенты с ПЛФ, отличным от ИЛФ, имеющие КТ-паттерн ОИП, фиброзирующего варианта НСИП, других вариантах ИЗЛ с ПЛФ с клинически значимой гипоксемией в покое (SpO_2 в покое $<88\%$; $PaO_2 \leq 55$ мм рт.ст.) должны получать ДКТ с применением маски, носовой канюли, а также высокопоточную кислородотерапию при необходимости (High Flow) с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам, улучшения выживаемости [63, 64].

Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) [80-83]:

НИВЛ – вариант респираторной поддержки без инвазивного доступа (через носовые или лицевые маски, шлемы) с использованием всех известных вспомогательных режимов вентиляции.

В ряде клинических случаев НИВЛ имеет неоспоримые преимущества перед традиционной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), так как приводит к снижению частоты нозокомиальных инфекций, осложнений и летальности.

Преимущества НИВЛ перед стандартной оксигенотерапией через лицевую маску или носовые канюли являются:

- Обеспечение положительного конечно-экспираторного давления (РЕЕР) или постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР)
- Обеспечение инспираторного давления (PINSP или положительное давление в дыхательных путях – IPAP) с регулировкой триггера вдоха и выдоха
- Адекватное увлажнение и обогрев дыхательной смеси

В ряде случаев НИВЛ может использоваться как «мостик» перед трансплантацией легких).

У пациентов с ОДН, которым показана НИВЛ, рекомендовано ее применение только при следующих условиях:

- Сохранность сознания
- Возможность сотрудничать с персоналом
- Отсутствие клаустрофобии
- Функционирование механизма откашливания мокроты

Противопоказания для НИВЛ:

- Отсутствие самостоятельного дыхания (апноэ)
- Нестабильная гемодинамика (гипотензия, ишемия, инфаркт миокарда, жизнеугрожающая аритмия, неконтролируемая артериальная гипертензия)
- Невозможность обеспечить защиту дыхательных путей (нарушение кашля и глотания), высокий риск аспирации
- Избыточная бронхиальная секреция
- Признаки нарушения сознания (возбуждение или угнетение сознания), неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом
- Лицевая травма, ожоги, анатомические нарушения, препятствующие установке маски
- Выраженное ожирение

- Неспособность пациента убрать маску с лица в случае рвоты
- Активное кровотечение из желудочно-кишечного тракта
- Обструкция верхних дыхательных путей
- Дискомфорт от маски
- Операции на верхних дыхательных путях

Легочная реабилитация.

Легочная реабилитация проводится в соответствии имеющимися реабилитационными программами, показана с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам (увеличение пройденного расстояния), уменьшения респираторных симптомов, повышения качества жизни [64-67].

Программы легочной реабилитации включают:

- аэробные и силовые тренировки, тренировки гибкости с инструктором
- нутритивную поддержку
- психологическую помощь
- образование - адаптацию пациента к максимально возможной качественной жизни в условиях ограничения физической активности, применения респираторной поддержки
- обучение родственников пациента по уходу за пациентом, психологической и физической поддержке, созданию условий максимально возможного жизненного комфорта
- психосоциальное консультирование пациента психотерапевтом

Положительное воздействие легочной реабилитации является более значимым у больных с более выраженным ухудшением функционального статуса.

5.3 Медикаментозная терапия:

При обострении аутоиммунного заболевания с ПЛФ – лечение по клиническому протоколу основного заболевания (системный склероз, ревматоидный артрит, болезнь Шегрена и др.) с продолжением ПФТ.

При развитии бактериальных осложнений (пневмония, бронхит) – лечение по соответствующему клиническому протоколу с применением антибактериальных, противовирусных препаратов, бронхолитиков и др. с продолжением ПФТ.

При развитии симптомов ХСН вследствие легочной артериальной гипертензии – лечение по клиническому протоколу лечения ХСН, легочной артериальной гипертензии с продолжением ПФТ.

При экстренной госпитализации в связи с тяжелой ДН, развитием ТЭЛА лечение в условиях отделения интенсивной терапии терапевтического стационара по соответствующему протоколу. При развитии пневмоторакса – экстренная госпитализация в торакальное отделение хирургического стационара с применением хирургических манипуляций (дренирование плевральной полости, респираторная поддержка, антибактериальная терапия и др.) по соответствующему протоколу.

Противофибротическая терапия при любом формате госпитализации должна продолжаться при условии отсутствия значимых ее нежелательных явлений (Таблица 16).

Таблица 16. Перечень основных лекарственных средств для лечения ПЛФ (имеющих 100% вероятность применения) * [1]:

<i>Фармакотерапевтическая группа</i>	<i>Международное непатентованное наименование ЛС</i>	<i>Способ применения и дозировка</i>	<i>Уровень доказательности</i>
--------------------------------------	--	--------------------------------------	--------------------------------

Внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ	Нинтеданиб	150 мг (1 капсула) x 2 раза в сутки каждые 12 часов постоянно. Капсулы принимают внутрь во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая. <i>Пропуск дозы:</i>· Если какая-либо доза препарата нинтеданиб была пропущена, то следует продолжить прием препарата в изначально рекомендуемой дозе по расписанию следующего приема препарата. Если доза была пропущена, пациент не должен принимать дополнительную дозу препарата. Пациент не должен превышать рекомендованную максимальную суточную дозу в 300 мг. <i>Изменение дозы в случае развития побочных реакций:</i> · При развитии нежелательных реакций (диарея, тошнота, рвота) в дополнение к симптоматической терапии, при необходимости, рекомендуется снижение дозы или временное прерывание лечения до тех пор, пока нежелательная реакция не снизится до уровня, который позволит возобновить терапию. Лечение препаратом нинтеданиб может быть возобновлено в полной дозе (150 мг 2 раза в день) или в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день). Если пациент не переносит дозу препарата 100 мг 2 раза в день, лечение препаратом нинтеданиб следует прекратить. В случае повышения уровня трансаминаз (АСТ или АЛТ) более чем в 3 раза выше верхней границы нормы рекомендовано прервать терапию препаратом нинтеданиб. Как только показатели вернутся к нормальному значению, лечение препаратом нинтеданиб можно возобновить в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день), которая впоследствии может быть увеличена до полной дозы (150 мг 2 раза в день).	А
--	------------	---	---

Таблица 17. Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения) [91,92]:

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения и дозировка	Уровень доказательности
Антикоагулянты	Эноксапарин натрия Надропарин Ривароксабан	Подкожно параумбиликально (эноксапарин, надропарин) Доза по показаниям Пероральный (ривароксабан)	А
Простагличины	Илопрост	Ингаляционно илопрост 2,5-5 мкг через небулайзер 6-9 раз в сутки	В
Селективный ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ -5)	Силденафил	Перорально (титрование дозы под контролем среднего давления в ЛА)	В
М-холинолитик, β_2 -агонист	Фенотерола гидробромид 500мкг / ипратропия бромида моногидрат 261 мкг	Ингаляционно по 10-20 капель + 0,9% раствор натрия хлорида 4-5 мл через небулайзер	А

При развитии осложнений ПЛФ требуется дополнительная терапия, в соответствии с КП развившихся патологических состояний – тяжелая ДН, ЛАГ, ТЭЛА, пневмоторакс, присоединение вторичных инфекций, бронхообструктивный синдром, ГЭРБ.

Антикоагулянты рекомендуется использовать у пациентов с ПЛФ в случае развития тромбозов глубоких вен с ограниченной подвижностью вследствие развития гиперкоагуляционного синдрома в рамках активности основного аутоиммунного процесса, с целью лечения и профилактики в соответствии с КП МЗ РК №60 от 29.03.2019 г. и КП МЗ РК №60 от 29.03.2019 г.

Ингибитор ФДЭ-5 силденафил показан пациентам с ПЛФ при развитии легочной артериальной гипертензии в результате прогрессирования интерстициального фиброза легких в рамках прогрессирования основного процесса в соответствии с КП «Легочная гипертензия» №165 МЗ РК от 08.07.2022 г. [1,60,87].

Простациклин – ингаляционный илопрост применяется при развитии вторичной легочной артериальной гипертензии у пациентов с ПЛФ в рамках СЗСТ, профессионального генеза, саркоидоза и другого происхождения, в соответствии с КП «Легочная гипертензия» МЗ РК №165 от 08.07.2022 г. [1,60,87].

Бронхолитическая терапия небулизированной комбинацией М-холинолитика с β_2 – агонистом - фенотерола гидробромид 500мкг / ипратропия бромид моногидрат 261 мкг - показана пациентам с ПЛФ в случае развития бронхиальной обструкции в результате усугубления интерстициального фиброза легких на фоне активности основного заболевания, а также в ряде случаев сочетанного течения ПЛФ в рамках профессиональных, системных заболеваний с хронической обструктивной болезнью легких в соответствии с КП МЗ РК «Хроническая обструктивная болезнь легких» №169 от 16.09.2022 г.

Антибактериальная терапия показана пациентам с ПЛФ в рамках СЗСТ, профессионального и другого генеза в случаях присоединения вторичной бактериальной инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии основного заболевания в соответствии с КП «Внебольничная пневмония» МЗ РК №169 от 16.09.22 года. При развитии госпитальной инфекции у пациентов с ПЛФ антибактериальная пневмония проводится в соответствии с международными клиническими рекомендациями [97].

5.4 Хирургическое вмешательство (республиканский уровень):

Трансплантация легких (С) (КП «Трансплантация легких»).

Показания для трансплантации легких:

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

- $DL_{CO} \leq 39\%$ от должной величины
- Снижение ЖЕЛ на 10% и более в течение 6 месяцев наблюдения
- Снижение SpO_2 ниже 88% во время 6MWT
- «Сотовое» легкое на компьютерной томограмме (счет фиброза >2).

Противопоказания к трансплантации легких:

- Злокачественные новообразования в течение последних 2-х лет
- Некорригируемые болезни других органов и систем
- Неизлечимая внелегочная инфекция
- Значительная деформация позвоночника и грудной клетки
- Документированное отсутствие приверженности пациента к медикаментозной терапии и длительному амбулаторному наблюдению

- Психические расстройства, ассоциированные с невозможностью сотрудничества с медицинскими работниками или приверженности к медикаментозной терапии
- Отсутствие надежной социальной поддержки
- Психическая или физическая зависимость
- Туберкулез
- Ожирение с BMI>35

5.5 Дальнейшее ведение: См. подпункт 3.5.

5.6 Индикаторы эффективности лечения:

- стабильные показатели функции респираторной системы (ФЖЕЛ, DLco);
- стабильная КТ-картина легких;
- отсутствие или минимальные кратковременные, проходящие после симптоматической терапии, НЯ (тошнота, диарея);
- отсутствие или минимальные сдвиги уровня АЛТ, АСТ, купируемые на фоне симптоматической терапии или модификации дозы ПФП;

Индикаторы оценки качества медицинской помощи пациенту с ПЛФ

Оценка качества оказания помощи пациентам с ИЗЛ с ПЛФ проводится по критериям, характеризующим своевременность диагностики ИЗЛ, качество и эффективность проводимой терапии с контролем возможных нежелательных явлений противофибротической терапии, их профилактики с целью улучшения качества жизни и прогноза заболевания (Таблица 18).

Таблица 18. Индикаторы оценки качества медицинской помощи пациенту с ПЛФ

№ пп	Критерий	Да	Нет
1	Определена тактика ведения больного, сделаны назначения	3	0
2	Проведено обследование ФВД больного (ФЖЕЛ, DLco)	3	0
3	Проведено обследование КТВР больного	3	0
4	Проведено обследование больного в динамике	3	0
5	Даны рекомендацию по назначению длительной кислородотерапии пациенту с гипоксемией ($PaO_2 < 55$ мм рт.ст. или $SpO_2 < 88\%$) с использованием кислородного концентратора	3	0
6	Полное обследование не позже 10 суток от обращения пациента	2	0
7	Проведена пульсоксиметрия не позже 1 суток от поступления	2	0
8	Контроль состояния больного не реже, чем каждые 6 месяцев	3	0

9	Диагностические исследования выполнены в полном объеме	3	0
10	Даны рекомендации по проведению вакцинации от гриппа или от пневмококковой инфекции	2	0
11	Даны рекомендации по отказу от курения	2	0
12	Мультидисциплинарное обсуждение пациента	3	0
13	Мониторинг нежелательных явлений противофибротической терапии	3	0
14	Модификация дозы ПФП при возникновении значимых НЯ противофибротической терапии	3	0
15	ИТОГО	38	

Оценка качества менеджмента ИЗЛ по индикаторам

Баллы	%	Оценка качества менеджмента ИЗЛ
31-38	80-100	Качественный
23-30	60-80	Недостаточный
< 23	< 60	Некачественный

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1. Бакенова Роза Агубаевна – доктор медицинских наук, ассоциированный профессор. Главный терапевт/пульмонолог Больницы Медицинского Центра Управления Делами Президента Республики Казахстан, высшая категория по терапии.
2. Латыпова Наталья Александровна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой семейной медицины №2 НАО «Медицинский Университет Астана». Главный внештатный пульмонолог МЗ РК, высшая категория по пульмонологии.
3. Тогизбаев Галымжан Асылбекович. – доктор медицинских наук, профессор. Заведующий отделением ревматологии Научно-исследовательского Института Кардиологии и Внутренних Болезней. Главный ревматолог МЗ РК. Председатель ОО «Казахская коллегия ревматологов», высшая категория по ревматологии.
4. Есенгельдинова Мадина Айтпекевна - магистр медицины. Врач-пульмонолог Больницы Медицинского Центра Управления Делами Президента Республики Казахстан. Главный внештатный пульмонолог г.Астана, высшая категория по пульмонологии.
5. Бакиева Кымбат Манатовна - магистр медицины. Врач-пульмонолог Больницы Медицинского Центра Управления Делами Президента Республики Казахстан. Высшая категория по пульмонологии.
6. Гаркалов Константин Анатольевич - доцент, к.м.н., председатель Республиканской межрегиональной пульмонологической комиссии, Президент ОФ "Качество жизни"
7. Дунь Александр Павлович – врач-радиолог Больницы Медицинского Центра Управления Делами Президента Республики Казахстан. Первая категория по лучевой диагностике.
8. Нурпеисова Алтын Алданышовна – клинический фармаколог Больницы Медицинского Центра Управления Делами Президента Республики Казахстан.

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

- 1) Сейсембеков Тельман Зейнуллоевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии НАО «Медицинский университет Астана», академик АМН РК. Астана, РК
- 2) Бримкулов Нурлан Нургазиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой семейной медицины последипломного образования Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева. Главный пульмонолог МЗ КР. Президент Ассоциации пульмонологов Центральной Азии (АПЦА). Бишкек, Кыргызстан.
- 3) Бакирова Рысжан Емельевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или ранее при появлении новых методов с высоким уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 205 Number 9, May 1 2022.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al.; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 2018;198: e44–e68
3. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, et al.; American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:e3–e19. [Published erratum appears in Am J Respir Crit Care Med 192:644.]
4. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al.; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788–824.
5. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Демура С.А., Илькович М.М., Коган Е.А., Самсонова М.В., Сперанская А.А., Тюрин И.Е., Черняев А.Л., Черняк Б.А., Черняк А.В., Шмелев Е.И. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. Пульмонология 2016; 26(№4): 399-419.
6. Raghu G., Chen S., Yeh W., Maroni B., Li Q., Lee Y., 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: 566–572.
7. 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-e68.
8. 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.
9. George R.B., Light R.W., Mattay M.A., Mattay R.A. (eds.). Chest Medicine: Essentials Of Pulmonary And Critical Care Medicine. 5-th edition, LWW, 2005; 238-244.37

10. 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.
11. 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;171:111–116.
12. 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: 288–297.
13. Raghu G., Margetis Y.N., Lockhart D. et al. The accuracy of the clinical diagnosis of newonset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 1999; 116: 1168–1174.
14. 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: 450–459.
15. 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: 186-196.
16. Sverzellati N., Wells A.U., Tomassetti S. et al. Biopsy-proved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnostic thin-section CT diagnoses. *Radiology.* 2010; 254: 957-964.
17. 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: 189-196.
18. 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: 1382-1389.
19. Nathan S.D., du Bois R.M., Albera C. et al. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2015; 109: 914-922.
20. Galvin JR, Frazier AA, Franks TJ. Collaborative radiologic and histopathologic assessment of fibrotic lung disease. *Radiology* 2010;255: 692–706.
21. Leslie KO. Idiopathic pulmonary fibrosis may be a disease of recurrent, tractional injury to the periphery of the aging lung: a unifying hypothesis regarding etiology and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136: 591–600.
22. Mai C, Verleden SE, McDonough JE, Willems S, De Wever W, Coolen J, et al. Thin-section CT features of idiopathic pulmonary fibrosis correlated with micro-CT and histologic analysis. *Radiology* 2017;283: 252–263.
23. Staats P, Kligerman S, Todd N, Tavora F, Xu L, Burke A. A comparative study of honeycombing on high resolution computed tomography with histologic lung remodeling in explants with usual interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract* 2015;211:55–61.
24. Piciocchi S, Tomassetti S, Ravaglia C, Gurioli C, Gurioli C, Dubini A, et al. From “traction bronchiectasis” to honeycombing in idiopathic pulmonary fibrosis: a spectrum of bronchiolar remodeling also in radiology? *BMC Pulm Med* 2016;16:87.
25. Tominaga J, Bankier AA, Lee KS, Leung AN, Remy-Jardin M, Akira M, et al.; Study Group of Diffuse Interstitial Lung Disease in Japan. Inter- observer agreement in identifying traction bronchiectasis on computed tomography: its improvement with the use of the additional criteria for chronic fibrosing interstitial pneumonia. *Jpn J Radiol* 2019;37: 773–780.

26. Walsh SL, Calandriello L, Sverzellati N, Wells AU, Hansell DM; UIP Observer Consort. Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ ALAT criteria for a UIP pattern on CT. *Thorax* 2016;71:45–51.
27. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology* 2013;266:936–944.
28. Fukihara J, Kondoh Y, Brown KK, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, et al. Probable usual interstitial pneumonia pattern on chest CT: is it sufficient for a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J* 2020;55: 1802465.
29. Ghofrani H.A., Wiedemann R., Rose F. et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 895-900.
30. Madden B.P., Allenby M., Loke T., Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul.Pharmacol.* 2006; 44: 372-376.
31. Minai O.A., Sahoo D., Chapman J.T., Mehta A.C. Vasoactive therapy cfn improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir. Med.* 2008; 102: 1015-1020.
32. Lee J.S., Ryu J.H., Elicker B.M. et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.*2011; 184: 1390-1394.
33. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al.; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:733–748.
34. Khiroya R, Macaluso C, Montero M, Wells AU, Chua F, Kokosi M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a review of histopathological features and the relationship between histologic parameters and survival. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1683–1689.
35. Yousem SA. Cicatricial variant of cryptogenic organizing pneumonia. *Hum Pathol* 2017;64:76–82.
36. Beardsley B, Rassl D. Fibrosing organising pneumonia. *J Clin Pathol* 2013;66:875–88.
37. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, Churg A, Popper H, Cagle P, et al. Pathology of asbestosis—an update of the diagnostic criteria: report of the Asbestosis Committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:462–480.
38. Larsen BT, Smith ML, Elicker BM, Fernandez JM, de Morvil GAA, Pereira CAC, et al. Diagnostic approach to advanced fibrotic interstitial lung disease: bringing together clinical, radiologic, and histologic clues. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:901–915.
39. Zhang C, Chan KM, Schmidt LA, Myers JL. Histopathology of explanted lungs from patients with a diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2016;149:499–507.
40. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis–FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med* 2015;372:1189–1191;
41. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1382–1389;
42. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718–1727;

43. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. RELIEF Investigators. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2021;9: 476–486.;
44. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:147–157.
45. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и соавт. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014; 6: 11–23.
46. Beydon N., Davis S. D., Lombardi E. et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2007; 175 (12): 1304–1345. DOI: 10.1164/rccm.200605-642STdoi: 10.1164/rccm.200605-642st.
47. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;168: 538–542;
48. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013; 42:750–757.;
49. А.В.Черняк, Г.В. Неклюдова. Исследование диффузионной способности легких: новые технические возможности и стандарты проведения исследования// *Практическая пульмонология*. 2017. Т. №2. С. С. 56-62.;
50. Graham B.L. 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung // *Eur. Respir. J*. 2017. V. 49 P.160.;
51. American Thoracic Society. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor), recommendation for a standard technique – 1995 update // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995. V. 152, №6. P. 2185.
52. Wasserman K, Hansen J, Sue D , et al. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. 5th End. Philadelphia, Lea & Ferbigier, 2012
53. ATS Statement Guidelines for the Six-Minute Walk Test /<https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>.
54. Lancaster L, Fieuw A, Meulemans J, Ford P, Nathan SD. Standardization of the 6-min walk test in clinical trials of idiopathic pulmonary fibrosis. *Contemp Clin Trials*. 2021 Jan;100:106227. doi: 10.1016/j.cct.2020.106227. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33246099.
55. Lancaster LH. Utility of the six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidiscip Respir Med*. 2018 Dec 13;13:45. doi: 10.1186/s40248-018-0158-z. PMID: 30559965; PMCID: PMC6291931.
56. Kishaba T. Evaluation and management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir Investig*. 2019 Jul;57(4):300-311. doi: 10.1016/j.resinv.2019.02.003. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30853366.
57. Białas AJ, Iwański M, Miłkowska-Dymanowska J, Pietrzak M, Majewski S, Górski P, Piotrowski W. The prognostic value of fixed time and self-paced walking tests in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *Adv Respir Med*. 2021;89(1):49-54. doi: 10.5603/ARM.a2020.0193. PMID: 33660248.
58. Panagiotou M, Polychronopoulos V, Strange C. Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease. *Chron Respir Dis* 2016; 13: 162-172.

59. Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, Mirenda MR, Harari S. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2009 Jan;103(1):117-23. doi: 10.1016/j.rmed.2008.07.022. Epub 2008 Sep 10. PMID: 18786822.]
60. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Тер. архив* 2014; 9.
61. Fraser E, St Noble V, Hoyles RK, et al. Readily accessible CT scoring method to quantify fibrosis in IPF. *BMJOpenRespRes* 2020;7:e000584. doi:10.1136/bmjresp-2020-000584.
62. Cortes-Telles A, Forkec L, O'Donnell DE, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights on functional characteristics at diagnosis. *Can Respir J* 2014; 21: e55-e60.
63. Ortega Ruiz F., Díaz Lobato S., Bautista Galdiz Iturri J., García Río F., Güell Rous R., Morante Velez F., et al. Oxigenoterapia continua domiciliaria. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(5):185–200.
64. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* 2008; 63: 549–554.37.
65. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S, Nishimura K, Taniguchi H. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008; 13: 394–399.
66. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, Hilling L, Rigler J, Farrell S, Cayou C, Shariat C, Collard HR. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009; 135: 442–447.
67. Moy ML, Sievi NA, Kawagishi A. Measuring and enhancing physical activity in patients with chronic lung disease. In: Holland AE, Dal Corso, Spruit MA, eds. *Pulmonary rehabilitation (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2021; pp. 195-204.
68. Vainshelboim B, Oliveira J, Fox BD, et al. Long-term effects of a 12-week exercise training program on clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2015; 193:345-354.
69. 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.
70. King T.E. Jr, 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.
71. 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.
72. Wollin L., Maillet I., Quesniaux V. et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014; 349 (2): 209–220. DOI: 10.1124/jpet.113.208223.
73. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079–1087.
74. Woodcock H.V., Molyneaux P.L., Maher T.M. Reducing lung function decline in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: potential of nintedanib. *Drug Des. Dev. Ther.* 2013; 7: 503–510. DOI: 10.2147/DDDT.S38833.
75. Schaefer C.J., Ruhrmund D.W., Pan L. et al. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models. *Eur. Respir. Rev.* 2011; 20 (120): 85–97. DOI: 10.1183/09059180.00001111.

76. Macías-Barragán J., Sandoval-Rodríguez A., Navarro Partida J., Armendáriz-Borunda J. The multifaceted role of pirfenidone and its novel targets. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2010; 3: 16. DOI: 10.1186/1755-1536-3-16.
77. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Варгатеф®. Утверждена Приказом Председателя Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «28» марта 2018 г. №N014206, N014208.
78. Richeldi L, Cottin Vm du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. *Respir Med N Engl J Med*. 2016;113(22):74-79.
79. Behr J., Prasse A., Kreuter M., Johow J., Rabe K.F., Bonella F., Bonnet R., Grohe C., Held M., Wilkens H., et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir. Med*. 2021;9:476–486. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30554-3.
80. Aliberti S, Messinesi G, Gamberini S, Maggiolini S, Visca D, Galavotti V, Giuliani F, Cosentini R, Brambilla AM, Blasi F, Scala R, Carone M, Luisi F, Harari S, Voza A, Esquinas A, Pesci A. Non-invasive mechanical ventilation in patients with diffuse interstitial lung diseases. *BMC Pulm Med*. 2014 Dec 5;14:194. doi: 10.1186/1471-2466-14-194.PMID: 25476922
81. Hill K., Patman S., Brooks D. Effect of airway clearance techniques in patients experiencing an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review // *Chronic Respiratory Disease*. – 2010. – V. 7, № 1 – P. 9–17.
82. Интенсивная терапия: Монография/ Под ред. С.Н.Авдеева. М.: Издательство «Атмосфера», 2014. – 304 с.
83. Patrycja Popowicz, Kenji Leonard. Noninvasive Ventilation and Oxygenation Strategies. *Surg Clin N Am* 102 (2022)149-157. <https://doi.org/10/1016/j.suc.2021.09.012>.
84. <https://www.dynamed.com/drug-monograph/nintedanib>
85. <https://www.dynamed.com/drug-monograph/pirfenidone>
86. <https://www.dynamed.com/drug-monograph/omeprazole>
87. <https://www.dynamed.com/drug-monograph/sildenafil>
88. <https://www.dynamed.com/condition/idiopathic-pulmonary-fibrosis#CORTICOSTEROIDS>
89. <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.202202-0399ST>
90. https://www.dynamed.com/condition/idiopathic-pulmonary-fibrosis#WARFARIN__ANC_1571568360
91. <https://www.dynamed.com/drug-monograph/enoxaparin>
92. <https://www.dynamed.com/drug-monograph/rivaroxaban>
93. Humbert M, Kovacs G, Hoeper M, Badagliacca R, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The ESC/ERS Scientific Document Group. *European Respiratory Journal* 2023 61: 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022
94. <https://www.dynamed.com/drug-monograph/bosentan>
95. <https://www.dynamed.com/management/bronchodilators-for-copd>
96. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
97. Torres A., Ewig S., Welte T. et al. Nosocomial and ventilator-associated pneumonia. *European Respiratory Monograph* - September 2011 - N.53, 159 p.