

Идиопатический фиброз легких: современное состояние проблемы

Е.И. ШМЕЛЕВ

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Аннотация

Идиопатический фиброз легких (ИФЛ) — тяжелое заболевание легких со смертельным исходом в течение 2—5 лет от начала болезни. ИФЛ поражает людей во второй половине жизни. Причины ИФЛ неизвестны. До 1999 г. ИФЛ выделен из группы идиопатических интерстициальных болезней легких в отдельную нозологическую форму. Практикующие врачи очень часто (до 80%) допускают диагностические ошибки при ИФЛ и назначают антибиотики, противовоспалительные средства, усугубляющие течение заболевания. Отличительная черта патогенеза ИФЛ — отсутствие воспаления, что клинически проявляется неэффективностью глюкокортикостероидов и других противовоспалительных средств. Начиная с 2000 г. разрабатываются фармакологические средства для лечения ИФЛ. Один из них зарегистрирован и разрешен к применению в Российской Федерации. Настоящая статья представляет обзор современных данных по проблеме ИФЛ, что должно способствовать правильной ориентации врачей в проблемах диагностики и лечения этого тяжелого заболевания.

Ключевые слова: интерстициальные болезни легких, идиопатические интерстициальные пневмонии, идиопатический фиброз легких, классификация, патогенез, лечение.

Idiopathic pulmonary fibrosis: The current state of the problem

E.I. SHMELEV

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a severe lung disease, with death occurring within 2-5 years after its onset. IPF affects people in the second half of life. Its causes are unknown. Before 1999, IPF was out from the group of idiopathic interstitial lung diseases as a separate nosological entity. Practitioners very often (80%) make diagnostic errors in IPF and prescribe antibiotics, anti-inflammatory drugs, which worsen the course of this disease. The distinctive feature of the pathogenesis of IPF is the absence of inflammation, which is clinically manifested by the inefficacy of glucocorticosteroids and other anti-inflammatory drugs. Pharmacological agents for the treatment of IPF have been designed since 2000. One of them has been registered and permitted for use in the Russian Federation. This paper is a review of an update on the problem of IPF, which should facilitate the appropriate orientation of physicians in diagnosing and treating this severe disease.

Keywords: interstitial lung diseases, idiopathic interstitial pneumonias, idiopathic pulmonary fibrosis, classification, pathogenesis, treatment.

ГЭР — гастроэзофагеальный рефлюкс
ДН — дыхательная недостаточность
ЖЕЛ — жизненная емкость легких
ИБЛ — интерстициальные болезни легких
ИФЛ — идиопатический фиброз легких

КТ — компьютерная томография
ЛГ — легочная гипертония
ФЖЕЛ — форсированная ЖЕЛ
DL₅₀ — диффузионная способность легких по окиси углерода
TGF-β — трансформирующий β-фактор

Интерстициальные болезни легких (ИБЛ) — гетерогенная группа болезней, объединенная рентгенологическим синдромом двусторонней диссеминации. Можно назвать около 200 заболеваний, имеющих признаки ИБЛ, что составляет около 20% всех болезней легких. Этиология и патогенез ИБЛ весьма разнообразны. При этом наиболее загадочными являются ИБЛ неясной природы. Эти заболевания в настоящее время объединены в группу идиопатических интерстициальных пневмоний [1]. Особое место среди них занимает идиопатический фиброз легких (ИФЛ) — тяжелая прогрессирующая болезнь с быстро (в течение нескольких лет) наступающим летальным исходом. Болезнь возникает во второй половине жизни, число этих больных увеличивается, доходя до 90 случаев на 10 000 лиц старше 65 лет [2]. Особенностью ИФЛ является прогрессирование болезни, не связанное с воспалением (в отличие от большинства ИБЛ).

Терминологическая путаница и различное понимание сущности ИФЛ в основном остались в прошлом. В 1999 г. ИФЛ выделен в отдельную болезнь. Первые международные рекомендации по ИФЛ созданы в 2000 г. [3]. С этого времени началась работа по созданию международных руководств по ИФЛ. Международным сообществом принята классификация идиопатических

интерстициальных пневмоний [4], среди которых особое место занимает ИФЛ.

Официальное соглашение Американского торакального и Европейского респираторного обществ (ATS/ERS) по классификации идиопатических интерстициальных пневмоний (2013)

1. Большие идиопатические интерстициальные пневмонии:
 - ИФЛ;
 - идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония;
 - респираторные бронхиолиты;
 - десквамативная интерстициальная пневмония;
 - криптогенная организующая пневмония;
 - острая интерстициальная пневмония;
2. Редкие идиопатические интерстициальные пневмонии:
 - идиопатическая лимфоидная пневмония;
 - идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз;

Контактная информация:

Шмелев Евгений Иванович — д.м.н., проф., зав. отд. дифференциальной диагностики ФГБНУ ЦНИИТ; e-mail: eishmelev@mail.ru

— неклассифицируемая идиопатическая интерстициальная пневмония.

Доказана неэффективность, а порой и вредность противовоспалительных средств при ИФЛ [5, 6]. Установлены основные ориентиры по диагностике и лечению этого заболевания. Последние международные рекомендации изданы в 2015 г. [7]. Тем не менее вопросы классифицирования ИФЛ остаются предметом дискуссий [8].

ИФЛ — специфическая форма прогрессирующей интерстициальной болезни неизвестной природы, возникающей у лиц старшего возраста, поражающей изолированно легкие и ассоциирующейся с гистологическими и рентгенологическими признаками обычной интерстициальной пневмонии.

ИФЛ — смертельная болезнь. Ее распространенность увеличивается по мере старения популяции. В настоящее время в Европе 120 тыс. больных ИФЛ и предполагается диагностировать ежегодно 40 тыс. случаев. До настоящего времени нет эффективной терапии. Возможности трансплантации легких ограничены [9].

Патогенез ИФЛ, конечным этапом которого является фиброобразование в паренхиме легких, представляет предмет интенсивного изучения. Многие этапы этого процесса остаются невыясненными. Считается, что ИФЛ характеризуется повреждением и апоптозом клеток альвеолярного эпителия, сопровождаемым прогрессивным фиброобразованием. Превьющая парадигма воспалительной природы (альвеолит) ИФЛ вытеснена концепцией, рассматривающей ИФЛ как повреждение клеток альвеолярного эпителия, сопровождающееся незавершенным репаративным ответом [10]. На первых этапах патогенеза ИФЛ возникает повреждение альвеоцитов 1-го типа, что ведет к их апоптозу и разрушению альвеолярно-эпителиального слоя [9]. Оставшиеся пневмоциты патологически активируются и секретируют профибротические цитокины — трансформирующего β -фактора (TGF- β), хемокины и протеазы, которые служат факторами привлечения и активации фибробластов [11]. Локально активированные матриксные металлопротеиназы вызывают разрушение базальной мембраны в альвеолах. Повреждение и апоптоз клеток альвеолярного эпителия являются следствием нарушения взаимоотношения эпителиальных и мезенхимальных составляющих в результате патологического поведения клеток, профибротических сигналов и потери ингибирующего гомеостатического контроля. Эти патологические сигналы ведут к разрушению базальной мембраны, формированию подготовительно-матрикса и привлечению мезенхимальных клеток к формированию фибробластных фокусов, являющихся местами аккумуляции матрикса при ИФЛ [12]. Дифференциация фибробластов, синтез матрикса, его отложение и ремоделирование тканей происходят под влиянием TGF- β и других факторов роста. Этот процесс формирования фиброзного матрикса становится постоянным при активации сигналов TGF- β и дифференциации миофибробластов [13].

Основными «ранними» симптомами ИФЛ являются сухой непродуктивный кашель и одышка, преимущественно инспираторная. Эти симптомы постепенно в течение 3 мес нарастают и по мере этого прогрессирует ограничение физической активности пациентов. При аускультации над нижними долями легких могут выслушиваться звуковые феномены в виде «треска целлофана» на выдохе — своеобразный вариант крепитации, наблюдающийся у 80% больных. Появляются первые признаки дыхательной недостаточности (ДН), сначала при нагрузке, а затем и в покое. В 25% случаев происходят изменения конечных фаланг пальцев рук. Формируется синдром барабанных палочек и часовых стекол. По мере прогрессирования болезни и нарастания ДН появляется цианоз и признаки недостаточности кровообращения [14, 15].

На определенных стадиях ИФЛ могут присоединиться признаки гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), который наблюдается у 90% больных и усугубляет течение заболевания [16, 17]. При этом симптомы ГЭР могут приниматься за проявление основного заболевания. У некоторых больных формируются легочная гипертензия (ЛГ) [18] и расстройство дыхания во сне [19].

Важной характеристикой течения заболевания является характер его прогрессирования. Выделяют по меньшей мере 3 ва-

рианта (фенотипа) течения ИФЛ: относительно стабильный, протекающий без обострений с медленным прогрессированием [20], фенотип с частыми обострениями и фенотип с быстрым неуклонным прогрессированием [20—22].

В качестве примера быстрого прогрессирования ИФЛ приводятся данные компьютерной томографии (КТ) больного в дебюте болезни (а) и через 4 мес (б) (рис. 1).

Особое место в течении ИФЛ занимают обострения. Обострение ИФЛ принято рассматривать как «необъяснимое нарастание одышки в течение 30 дней» [23]. Причины возникающего ухудшения не должны быть связаны с устанавливаемыми факторами: инфекция, пневмоторакс, тромбоэмболия легочной артерии и др. При обострении ИФЛ усиливаются все основные симптомы: одышка, гипоксемия, появление новых теней на рентгенограмме. В настоящее время причины возникновения, вопросы профилактики и лечения обострений ИФЛ остаются предметом активного изучения. При этом не получены однозначные ответы по каждому из вопросов [24].

Диагностика ИФЛ представляет очень сложную задачу. Ошибки на этом этапе ведут порой к непоправимым трагическим последствиям. Важнейшими ориентирами при диагностике являются следующие.

— Клинические проявления ИФЛ не обладают достаточной специфичностью. Аналогичная симптоматика может наблюдаться и при других ИБЛ [15, 25].

— Необходимо исключить известные причины диффузного поражения легких: ревматические болезни, болезнь Крона и др. [8]. Следует помнить, что ИФЛ — идиопатическая болезнь (с неустановленными причинами).

— Для выделения ИФЛ из группы других идиопатических ИБЛ основным ориентиром служат результаты КТ легких высокого разрешения [4] (рис. 2).

В соответствии с диагностическими признаками ИФЛ по данным КТ выделяют 3 категории вероятности наличия у больного ИФЛ [4]:

1. Полная:
 - субплевральное расположение в нижних долях;
 - ретикулярные тени;
 - сотовое легкое \pm тракционные бронхоэктазы;
 - отсутствие признаков несоответствия.
2. Возможная:
 - субплевральное расположение в нижних долях;
 - ретикулярные тени;
3. Нет вероятности (несоответствие):
 - верхне- или среднедолевая локализация;
 - перибронховаскулярная локализация;
 - выраженное «матовое стекло»;
 - участки консолидации;
 - множественные кисты.

Функциональные методы исследования — важный компонент как в диагностике ИФЛ, так и в мониторинге течения заболевания [26]. Для больных ИФЛ характерны рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания со снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ), диффузной способности легких [27, 28], гипоксемия, сначала появляющаяся при нагрузке, а по мере прогрессирования болезни и в покое [28]. При этом снижение каждого из показателей характеризует степень прогрессирования болезни. ФЖЕЛ — важный показатель прогрессирования ИФЛ, который может быть использован как прогностический фактор [14]. Выделение 3 категорий состояния больных ИФЛ предполагает основные характеристики динамики ФЖЕЛ: функционально стабильное состояние — снижение ФЖЕЛ максимум на 5% за 6—12 мес; снижение ФЖЕЛ от 5 до 10% прогнозирует прогрессирование; снижение $\geq 10\%$ ассоциируется с 4- или 8-кратным риском смерти в ближайшие 12 мес [28]. Весьма чувствительным показателем для больных ИФЛ является снижение диффузной способности легких [27].

Очень ответственный компонент диагностики ИФЛ — гистологическое исследование биопсийного материала. Ниже приводятся гистологические характеристики в соответствии со степенью диагностической вероятности ИФЛ [4].



Рис. 1. КТ больного ИФЛ в дебюте болезни (а) и через 4 мес (б).

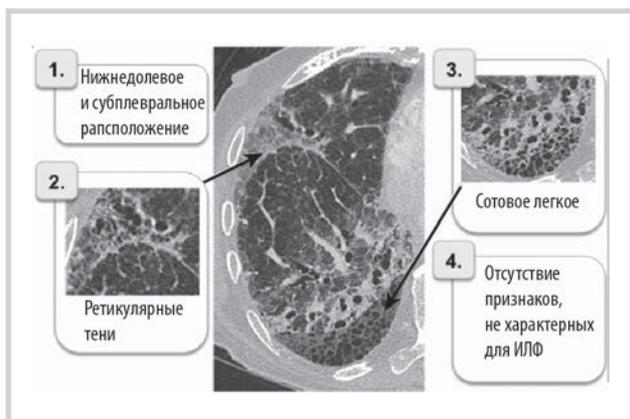


Рис. 2. Главные компьютерно-томографические признаки ИФЛ.

Градации морфологических признаков ИФЛ

1. Полная вероятность ИФЛ:
 - выраженный фиброз + «сотовое легкое» субплеврально расположенное;
 - тракционные бронхоэктазы;
 - фибробластные фокусы;
 - вовлечение паренхимы легких.
2. Возможная ИФЛ:

- выраженный фиброз + «сотовое легкое»;
 - нет фибробластных фокусов;
 - изолированное «сотовое легкое»;
 - возможны признаки воспаления.
3. Нет вероятности (несоответствие):
 - гиалиновые мембраны;
 - гранулемы;
 - организирующая пневмония;
 - центральное расположение;
 - инфильтрация воспалительными клетками.

При получении биопсийного материала для диагностики ИФЛ следует учитывать мозаичность морфологической картины и правильный выбор места биопсии. Биопсию целесообразно проводить при «возможной» вероятности ИФЛ, выявляемой при КТ органов грудной клетки [4]. Существует ряд ограничений при проведении биопсии легких.

В согласии ATS/ERS рекомендуется биопсия легкого при «возможном ИФЛ» [3, 30] (см. ранее):

- ATS/ERS не рекомендует проведение трансбронхиальной биопсии легких при ИФЛ — только видеоторакоскопическая или открытая биопсия [4].

- 30-Дневная смертность при биопсии легких составляет 17% [31].

- Диффузионная способность легких по окиси углерода (DL_{CO}) $\leq 35\%$ — предиктор высокого риска смерти [3, 32, 33].

- Биопсия может спровоцировать обострение ИФЛ или развитие острого повреждения легкого [4, 32, 33].

- Не следует проводить биопсию легких у пациентов старше 65 лет или при $DL_{CO} < 45\%$ [32].

Итак, если вы решаетесь на биопсию легкого, следует взвесить вероятность нанесения вреда больному. Нужно понимать, что обследование не должно приносить больному больше неудобств, чем сама болезнь.

Особую сложность в диагностике ИФЛ представляют так называемые леченые больные [7]. Ниже приводятся собственные данные по особенностям лечения больных ИБЛ на догоспитальном этапе (до поступления в клинику ЦНИИТ) (см. таблицу).

Порой длительное лечение больного ИФЛ с применением антибиотиков, противотуберкулезных препаратов и глюкокортикостероидов может существенно менять клинические и рентгенологические признаки болезни, что значительно затрудняет диагностику. В большинстве случаев в этих ситуациях начинается активное лечение «двусторонней» пневмонии или туберкулеза с формированием лекарственного поражения не только легких. Много в правильной и своевременной диагностике ИФЛ зависит от опыта и образованности врача.

Основные проблемы в диагностике ИФЛ можно представить в виде следующего перечня.

- Ошибочная трактовка данных КТ недостаточно опытным рентгенологом.

- Отсутствие четкости в трактовке «возможного» или «вероятного» наличия ИФЛ.

Характер и частота (%) ошибок лечения ИФЛ и экзогенно-аллергического альвеолита (ЭАА) (собственные данные)

Ошибка	ИФЛ (n=67)	ЭАА (n)=54)
Лечение антибиотиками от 2 мес до 3 лет	18	30
Противотуберкулезная терапия от 2 до 10 мес	9	11
Лечение по поводу ХОБЛ и БА, в том числе антибиотиками, до 3 лет	10	11
Наблюдение без лечения 1—2 года	3	—
Неадекватное лечение после установления диагноза	6	5,5

— Продолжающаяся путаница относительно диагностической роли бронхоальвеолярного лаважа.

— Отсутствие интеграции клинических данных в обозначении диагностической вероятности ИФЛ, в том числе у «леченых» больных.

— Неумение/нежелание использовать анамнез как инструмент диагностики [34].

Лечение ИФЛ — одна из наиболее трудно разрешаемых задач в пульмонологии. Основные направления лечения этих больных следующие:

- фармакотерапия;
- длительная оксигенотерапия;
- лечение осложнений;
- реабилитация;
- трансплантация легких.

Лекарственное лечение больных ИФЛ имеет большую трагическую историю, основанную на ошибочной трактовке патогенеза болезни. На ранних этапах понимания проблемы ИФЛ трактовался как воспалительное заболевание, в связи с чем использовались всевозможные варианты противовоспалительной терапии: глюкокортикостероиды, различные цитостатики, иммуносупрессоры, антиоксиданты. Случаи успешного применения этого подхода наблюдались при других идиопатических интерстициальных пневмониях, ошибочно расцениваемых как ИФЛ — неспецифическая интерстициальная пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония и др. В настоящее время это ушло в прошлое. Последнее международное соглашение по ИФЛ (2015 г.) [7] не рекомендует применение противовоспалительных средств. Основная направленность фармакотерапии ИФЛ состоит в торможении патологической пролиферации фибробластов, ведущей к формированию фиброза. Во всем мире идет большая работа по созданию препаратов для лечения ИФЛ. На разных стадиях разработки находятся 33 лекарственных средства лечения ИФЛ, из них уже 15 синтезированных средств продемонстрировали негативные результаты. До клинического применения в лечении ИФЛ дошли пока только 2 препарата: пирфенидон и нинтеданиб (зарегистрирован в РФ под названием «Варгатеф»), которые одобрены Федеральным агентством по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA).

Нинтеданиб — внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ, блокирует фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов. Нинтеданиб ингибирует миграцию фибробластов, пролиферацию и трансформацию миофибробластов. Крупные многоцентровые исследования нинтеданиба по оценке эффективности лечения больных ИФЛ установили определенные закономерности. Так, по данным исследования TOMORROW [35] (фаза II): 12-месячный курс лечения нинтеданибом 150 мг 2 раза в день может уменьшать снижение функции легких и количество обострений у пациентов с ИФЛ. Доказан управляемый профиль безопасности. На основании опыта исследования TOMORROW рекомендованы следующие меры в исследовании INPULSIS [36].

— Уменьшение дозы и прерывание курса терапии для устранения неблагоприятных явлений.

— Временное прекращение/остановка лечения.

— Повторное начало с сокращенной дозой 100 мг 2 раза в день.

— Уменьшение дозы до 100 мг 2 раза в день без предварительного прерывания лечения.

— Повторная возможная интенсификация в течение 4 нед.

— Поддерживающая терапия (например, лоперамид в случае диареи).

— Лекарственная коррекция подъема уровня ферментов печени.

Следующее исследование INPULSIS [36] проведено в 205 центрах 24 стран.

В результате проведенных исследований получены основные данные по эффективности нинтеданиба.

— Стабильное замедление прогрессирования ИФЛ.

— На 50% замедлял годовое снижение легочной функции.

— Сокращение общей смертности на 30%.

— Численное сокращение риска обострений болезни на 36%

— Контролируемый профиль безопасности.

Разработаны специальные режимы терапии при возникновении побочных эффектов.

Второй препарат, применяемый в Европе и США при ИФЛ, — пирфенидон [37—40]. В настоящее время ведется работа по его регистрации в РФ.

Из других фармакологических средств, применяемых в лечении ИФЛ, в настоящее время рекомендуется только антацидная терапия для коррекции ГЭР [6, 41].

Оксигенотерпия — важный компонент лечения больных ИФЛ, используется для коррекции гипоксии по общепринятым правилам под контролем показателей пульсоксиметрии [42].

Реабилитационная терапия — важный компонент лечения больных ИФЛ, позволяющая повышать качество жизни и толерантность к физической нагрузке. Реабилитационные мероприятия сокращают вероятность осложнений заболевания [42].

Несмотря на определенный прогресс в создании эффективных антифибротических препаратов, трансплантация легких при ИФЛ пока остается единственным методом спасения жизни больного [43]. Однако нехватка подходящих донорских органов ограничивает возможности широкого применения этого метода.

Принципы контроля за эффективностью терапии ИФЛ. Целью мониторинга клинического течения является объективная оценка изменений состояния больного. Учитывая современную концепцию о неуклонном прогрессировании заболевания, необходимо регистрировать скорость прогрессирования болезни и ответа на лечение. Известны 3 основных варианта прогрессирования ИФЛ: постепенное прогрессирование (более 3 лет), быстрое неуклонное прогрессирование (в течение года) и прогрессирование с обострениями. При этом необходимо интегрировать клинические показатели, данные функциональных исследований и КТ органов дыхания.

1. Оценка клинических показателей:

— выраженность одышки (шкала MRC, определение индекса одышки с помощью опросника Малера (D. Mahler, 1984; шкала Борга);

— аускультативная симптоматика — изменение зон «треска целлофана»;

— выраженность и распространенность цианоза;

— снижение массы тела;

— признаки недостаточности кровообращения;

— показатели пульсоксиметрии и явления снижения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом при ходьбе (тест с 6-минутной ходьбой).

2. Оценка функциональных показателей:

— спирометрия, диффузионная способность легких;

— признаки перегрузки правых отделов сердца на электрокардиограмме;

— ЛГ по данным ультразвукового исследования сердца.

3. КТ легких (раз в 6 мес): динамика распространенности процесса.

4. Переносимость лекарственной терапии — своевременная диагностика и коррекция дозы.

5. Своевременная диагностика обострений.

В Российском респираторном обществе ведется работа по созданию национальных рекомендаций по диагностике и лечению больных ИФЛ с учетом международных соглашений.

Таким образом, ИФЛ — тяжелое заболевание со смертельным исходом, требующее особого внимания и подготовленности врачей для оказания адекватной помощи этим больным, что может существенно улучшить прогноз.

Исследования в этой области продолжаются.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304.
doi:10.1164/ajrccm.165.2.ats01
- Raghu G, Wwycker D, Edelberg J et al. Incidence and prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:810-816.
doi:10.1164/rccm.200602-163OC
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:646-664.
doi:10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
doi:10.1164/rccm.2009-040GL
- Luppi F, Spagnolo P, Cerri S, Richeldi L. The big clinical trials in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18:428-432.
doi:10.1097/MCP.0b013e3283567ff9
- Raghu G, Anstrom KJ, King TE et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisolone, azathioprine- and N-acetylcystein for pulmonary fibrosis. *N Engl J.* 2012;366:1968-1977.
doi:10.1056/NEJMoa1113354
- Raghu G, Bram R, Yuan Z et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Executive Summary/ Update of the. 2011 Clinical Practice Guideline *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(2):237-248.
doi:10.1164/rccm.201506-1063ST
- Илькович М.М. Интерстициальные заболевания легких: рассуждения на актуальную тему. Части 1 и 2. *Consilium Medicum.* 2014; Болезни органов дыхания (Приложение):4-9.
- Sandbo N. Mechanisms of fibrosis in IPF. in book: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide.* Springer Science. N York; 2014:161-205.
doi:10.1007/978-1-62703-682-5_8
- Beers MF, Morrisey EE. The three Rs of lung health and disease: repair, remodeling, and regeneration. *J Clin Invest.* 2011;121(6):2065-2073.
doi:10.1172/JCI45961
- Tiery JP, Sleeman JP Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(2):131-142.
doi:10.1038/nrm1835
- Cool CD, Groshong SD, Rai PR et al. Fibroblast foci are not discrete sites of lung injury or repair: the fibroblast reticulum. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174 (6):654-658.
doi:10.1164/rccm.200602-205OC
- Marinkovic A, Mih JD, Park JA et al. Improved throughput traction microscopy reveals pivotal role for matrix stiffness in fibroblast contraction and TGF-beta responsiveness. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;303(3):169-180.
doi:10.1152/ajplung.00108.2012
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, and ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
doi:10.1164/rccm.2009-040GL
- Ryu JH, Moua T, Daniels CE et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Evolving concepts. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:1130-1142.
doi:10.1016/j.mayocp.2014.03.016
- Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA et al. Increase prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1804-1808.
doi:10.1164/ajrccm.158.6.9804105
- Raghu G, Yang ST, Spada C et al. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest.* 2006;129:794-800.
doi:10.1378/chest.129.3.794
- Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett S et al. *Chest.* 2006;129:746-752.
doi:10.1378/chest.129.3.746
- Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA et al. *Chest.* 2009;136:772-778.
doi:10.1378/chest.08-2776
- Brown AW, Shlobin OA, Weir N, et al. Dynamic patient counseling: A novel concept in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2012;142:1005-1010.
doi:10.1378/chest.12-0298
- Selman M, Carillo G, Estrada A et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2007;2(57):e482.
doi:10.1371/journal.pone.0000482
- Trujillo G, Meneghin A, Flaherty KR et al. *Sci Transl Med.* 2010;2(57):ra82.
doi:10.5214/ans.0972.7531.210407
- Collard HR, Moore BB, Flaherty KR et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):636-643.
doi:10.1164/ajrccm.177.12.1398
- Lee JS, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. In book: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide.* Springer Science: N York; 2014:349-358.
doi:10.1007/978-1-62703-682-5_17
- Wadhwa A, Flaherty KR The keys to making a confident diagnosis of IPF. In book: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide.* Springer Science. N York; 2014:77-101.
doi:10.1007/978-1-62703-682-5_5
- Wells AU, Ward S. Pulmonary Function tests in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In book: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide.* Springer Science. N York; 2014:103-121.
doi:10.1007/978-1-62703-682-5_6
- Gibson GJ. Clinical tests of respiratory function London: Chappel and Hall; 1996:233-234.
doi:10.1007/978-1-349-81333-9_9
- Wells AU, Desai SR, Rubens MB et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed on computer tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:962-969.
doi:10.1164/rccm.2111053
- Wells AU, Ward S. Pulmonary Function tests in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In book: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide.* Springer Science. N York; 2014:114.
doi:10.1007/978-1-62703-682-5_6
- Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA et al. Utility of lung biopsy for diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164 (2):193-196.
doi:10.1164/ajrccm.164.2.2101090

31. Utz JP, Ryu JH, Douglas WW et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Resp J*. 2001;17(2):175-179.
doi:10.1183/09031936.01.17201750
32. Lettieri CJ, Veerapan GR, Helman DL et al. *Chest*. 2005;127(5):1600-1605.
doi:10.1378/chest.127.5.1600
33. Canver CC, Mencer Jr RM. The role of open lung biopsy in early and late survival of ventilator-dependent patients with diffuse idiopathic lung disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1994;35(2):151-155.
doi:10.1016/S0031-3025(16)39212-1
34. Athol U. Wells Managing diagnostic procedures in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp Rev*. 2013;22:128,158-162.
doi:10.1183/09059180.00001213
35. Richeldi L, Cjstabel U, Selman M et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1079-1087.
doi:10.1056/NEJMoa1103690
36. Wollin L et al. Antifibrotic and Anti-inflammatory Activity of the Tyrosine Kinase Inhibitor Nintedanib in Experimental Models of Lung Fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;349:209-220.
doi:10.1124/jpet.113.208223
37. Noble PW et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2011;377:1760-1769.
doi:10.1016/S0140-6736(11)60405-4
38. King TE et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2083-2092.
doi:10.1056/NEJMoa1402582
39. Azuma A et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1040-1047.
doi:10.1517/13543784.14.11.1443
40. Taniguchi H et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and pirfenidone. *Eur Respir J*. 2010;35:821-829.
doi:10.1183/09031936.00005209
41. Raghu G, Yang ST, Spada C et al. Outcomes of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux. *Chest*. 2006;129(3):794-800.
doi:10.1378/chest.129.3.794
42. Holland AE, Swigris DO. The role of pulmonary Rehabilitation and supplemental oxygen therapy in the treatment of patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In book: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide*. Springer Science. N York; 2014;337-347.
doi:10.1007/978-1-62703-682-5_16
43. Lamas DJ, Lederer DJ. Lung transplantation for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In book: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide*. Springer Science. N York; 2014;363-377.
doi:10.1007/978-1-62703-682-5_18

Поступила 20.03.2016