

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «5» октября 2017 года
Протокол №29

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Код МКБ -10

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

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2013 год (пересмотрен в 2017 г.)

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

ИП	–	интерстициальная пневмония
НсИП	–	неспецифическая интерстициальная пневмония
КОП	–	криптогенная организуемая пневмония
ЛИП	–	лимфоидная интерстициальная пневмония
ДИП	–	десквамативная интерстициальная пневмония
ЛАМ	–	лимфангиолейомиоматоз
ГЦ-Х	–	гистиоцитоз Х
ЛАП	–	легочный альвеолярный протеиноз
РБ ИЗЛ	–	респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких
ОИП	–	обычная интерстициальная пневмония
ИППФЭ	–	идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз
КТВР	–	компьютерная томография высокого разрешения
НРСТ	–	компьютерная томография высокого разрешения
ИЛФ	–	идиопатический легочный фиброз
ФВД	–	функция внешнего дыхания
ИЗЛ	–	интерстициальные заболевания легких
ИБЛ	–	интерстициальные болезни легких
ИФА	–	идиопатический фиброзирующий альвеолит
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ДЭхоКГ	–	Допплер-эхокардиография
НИП	–	неспецифическая интерстициальная пневмония
ВТСБЛ	–	видеоторакоскопическая биопсия легких
ТБПБЛ	–	трансбронхиальная пункционная биопсия легких

ТТПБЛ	–	трансторакальная биопсия легких
ФБС	–	фибробронхоскопия
ФР	–	факторы риска
ММП	–	матриксные металлопротеиназы
ЛАГ	–	легочная артериальная гипертензия
ФЖЕЛ	–	форсированная жизненная емкость легких
РсрЛА	–	среднее давление в легочной артерии
ДКТ	–	длительная кислородная терапия
АТО	–	Американское торакальное общество
ATS	–	AmericanThoracicSociety
ЕРО	–	Европейское респираторное общество
ERS	–	EuropeanRespiratorySociety
6MWT	–	тестс 6-минутнойходьбой

1.4. Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, пульмонологи, функционалисты, лучевые диагносты, эндоскописты, патоморфологи, торакальные хирурги.

1.5. Категория пациентов: взрослые.

1.6. Шкала уровня доказательности:

Таблица 1

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровень доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Метаанализы, систематические РКИ или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Таблица 2

Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
------	----------

рекомендаций	
A	По меньшей мере 1 метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции, в которых демонстрируется устойчивость результатов <i>или</i> группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции, в которых демонстрируется устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции, в которых демонстрируется устойчивость результатов <i>или</i> экстраполированные из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции, в которых демонстрируется устойчивость результатов <i>или</i> экстраполированные из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4 <i>или</i> экстраполированные из исследований, оцененных как 2+

1.7. Определение[1-3]: **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.

1.8. Классификация[4,5]:

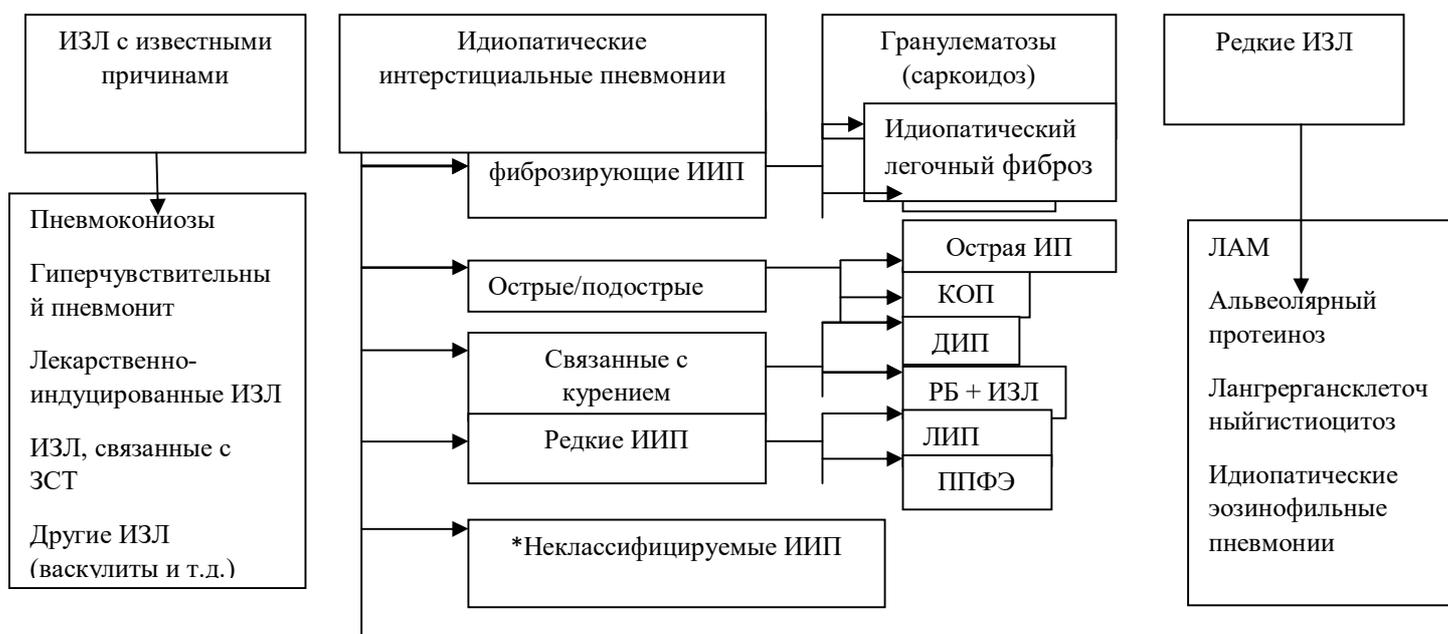


Рис. 1. Современная классификация ИЗЛ ATS/ERS: мультидисциплинарный подход [4].

**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) [79] биопсия, выполненная после лечения стероидами, выявит только остаточные неспецифические интерстициальные изменения [4]; б) неизвестных ранее вариантах ИИП или необычных проявлениях известных ИИП, недостаточной информации для идентификации конкретного варианта ИИП согласно классификации ФГО/ЕРО (например, организирующаяся пневмония (ОП) с неопределенным фиброзом)[5]; в) наличие на КТВР и/или биоптате одновременно нескольких вариантов ИИП.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1,5,6,11-15]:

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы, анамнез:

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

Физикальное обследование:

- изменение ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек»;
- снижение массы тела;
- крепитация в проекции нижних долей легких (хрипы «Velcro»).

Лабораторные исследования:

- Общий анализ крови – вторичный эритроцитоз, повышение уровня гемоглобина, умеренный лейкоцитоз, повышение СОЭ (при развитии обострения ИЛФ);
- ЛДГ – умеренное повышение у части пациентов;
- РФ, ANA (у $\leq 20\%$ пациентов);
- Исследование газов артериальной крови – признаки гипоксии, гипоксемии, гиперкапнии;
- Pro-BNP – повышение уровня при развитии правожелудочковой недостаточности в результате ЛАГ;
- Исследование маркеров вирусов: CMV, EBV, герпесвирусы.

Инструментальные исследования[1,6]:

- **Обзорная R-графия легких:** при проведении обзорной R-графии легких в типичных случаях выявляются [6]:
 - 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.

- **КТ (HRCT): компьютерная томография** является обязательным методом обследования для всех пациентов с предполагаемым ИЛФ. Метод позволяет более точно, чем при R-графии, оценить характер изменений легочной ткани, выявить характерные признаки ИЛФ и выбрать место для биопсии при ее необходимости [1].
- **КТ-ангиография легких с отображением артериальной и венозной фазы;**
- **КТ-картина легких при ИЛФ:** при R-графии и КТ легких отражаются морфологические изменения в легких, которые определяются как обычная интерстициальная пневмония (ОИП). Наибольшее диагностическое значение имеет сочетание основных признаков, создающих классическую HRCT-картину ИЛФ (таблица 1).

Таблица 3.

Компьютерно-томографические признаки ОИП [1]:

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

Заключение о наличии ИЛФ по результатам КТ носит вероятностный характер, т.к. не все признаки ОИП могут быть одинаково выражены у конкретного пациента на данном этапе течения заболевания.

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 ФГДС;
- бронхо-альвеолярный лаваж с цитологическим и бактериологическим исследованием лаважной жидкости.

• **ДЭхоКГ с определением PcrЛA [1,13-15]:**

– выявление повышения PcrЛA более 25 мм рт. ст.;

- исследование полостей сердца с целью выявления признаков ХЛС.
- **Спирометрия:**
 - снижение ФЖЕЛ < 80% от должных величин
 - снижение ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ (при развитии выраженного фиброза с тракционными бронхоэктазами)
 - снижение ФЖЕЛ >10% в течение 6-12 месяцев – высокая вероятность смерти при ИЛФ.
 - измерение ФЖЕЛ – эффективный мониторинг течения ИЛФ: 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.
 - SaO₂ < 88% при проведении 6 MWT - достоверный прогностический фактор при ИЛФ.

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

Показания:

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

Таблица 4.

Морфологические признаки ИЛФ[1,11-12]:

Морфологическим субстратом ИЛФ является ОИП	
«Большие» гистологические признаки ОИП	«Малые» гистологические признаки ОИП
<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • 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:

- консультация торакального хирурга – для решения вопроса о возможности проведения биопсии легких;
- консилиум в составе пульмонолога, патоморфолога, радиолога, торакального хирурга при постановке диагноза ИЛФ.

2.1. Диагностический алгоритм: (схема)

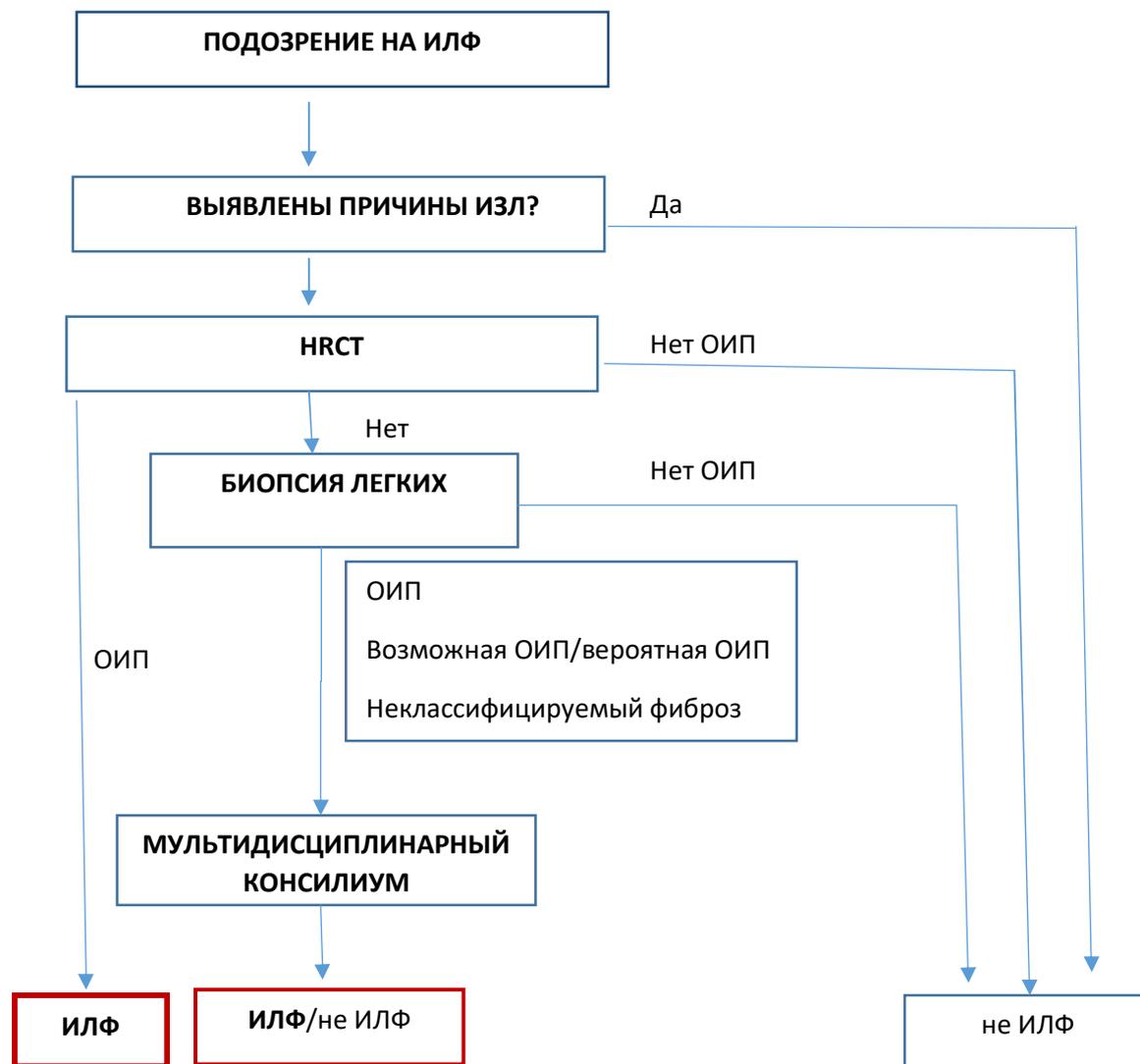


Рис. 2. Диагностический алгоритм ИЛФ [5].

2.2. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Таблица 5.

Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

<i>Диагноз</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Клинически нарастающая одышка, сухой кашель. Снижение массы тела,	КТ легких	Преимущественно «матовое стекло», изредка «сотовое легкое»

	изредка «пальцы Гиппократа»	Биопсия легких	<p>Признаки умеренной степени интерстициальное воспаление, гиперплазия пневмоцитов II типа в зонах воспаления. Гомогенность изменений с преобладанием воспаления и фиброза. Отсутствуют грубый фиброз, фокусы фибробластов.</p> <p>Хорошо поддается терапии СГКС</p>
		Терапия СГКС	
Десквамативная интерстициальная пневмония	Поражает чаще курящих мужчин старше 40-50 лет. Проявляется нарастающей одышкой, сухим кашлем.	КТ	Преобладание «матового стекла» преимущественно в нижних отделах, узелковая текстура «матового стекла». Возможны субплевральные участки «сотового легкого».
		Биопсия легких	Однородное поражение легочной паренхимы. Накопление альвеолярных макрофагов. Отсутствуют фибробласты, «сотовое легкое» чаще отсутствуют.
		Терапия СГКС	Достаточно эффективна
Лимфоидная интерстициальная пневмония	Прогрессирующая одышка, кашель.	Биопсия легких	Диффузная интерстициальная инфильтрация легких Т-лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами

			преимущественно в альвеолярных перегородках. Лимфоидная гиперплазия. Хорошо поддается терапии СГКС
		Терапия СГКС	

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [36-39]:

На амбулаторном этапе пациенту проводится противofiбротическая терапия с мониторингом побочных эффектов медикаментозной терапии. При возникновении существенных побочных эффектов медикаментозной терапии проводится коррекция противofiбротической терапии (коррекция дозы). При возникновении серьезных побочных эффектов противofiбротической терапии, ухудшающих состояние пациента, решается вопрос об ее отмене. При отсутствии эффекта от проводимой терапии после комплексного обследования решается вопрос о возможности проведения трансплантации легких. Проводится симптоматическая терапия, реабилитация.

3.1. Немедикаментозное лечение:

- кислородотерапия с использованием кислородного концентратора у пациентов с клинически значимой гипоксемией ($SpO_2 < 88\%$ или $PaO_2 - 60$ мм рт.мт.) с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам, улучшения выживаемости при клинически значимой гипоксемии (С, 2++);
- легочная реабилитация разработкой плана индивидуального ведения пациента: образовательные лекции, нутритивный план, физические тренировки с включением силовых упражнений, психологическая поддержка. Рекомендуются большинству пациентов ИЛФ. Не показана небольшому числу больных;
- цель реабилитации: улучшение функционального статуса и индивидуальных характеристик течения болезни (В, 1+).

3.2. Медикаментозное лечение.

Таблица 6.

Перечень основных лекарственных средств:

<i>Лекарственная группа</i>	<i>Международное непатентованное наименование ЛС</i>	<i>Способ применения</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> <ul style="list-style-type: none"> • Если какая-либо доза препарата нинтеданиб была пропущена, то следует продолжить прием препарата в 	А, 1+

		<p>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.</p> <p><i>Изменение дозы в случае развития побочных реакций:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). 	
<p>Иммунодепрессант с противовоспалительным и антифибротическим эффектами</p>	<p>Пирфенидон</p>	<p><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)</p> <p>Дозу следует повышать постепенно до рекомендованного уровня в девять капсул в сутки в течение 14 дней:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <p>Превышение суточной дозы выше 2403</p>	<p>A, 1+</p>

		<p>мг/сут не рекомендовано.</p> <p>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.</p> <p>Если перерыв в приеме препарата составляет менее 14 дней подряд, прием доз можно возобновить без титрации, принимая препарат в указанной выше рекомендуемой суточной дозе.</p>	
--	--	--	--

**применение препарата после регистрации на территории РК*

Таблица 7.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

<i>Лекарственная группа</i>	<i>Международное непатентованное название ЛС</i>	<i>Способ применения</i>	<i>Уровень доказательности</i>
Ингибиторы протонной помпы[39]	Омепразол	Перорально	

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

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

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

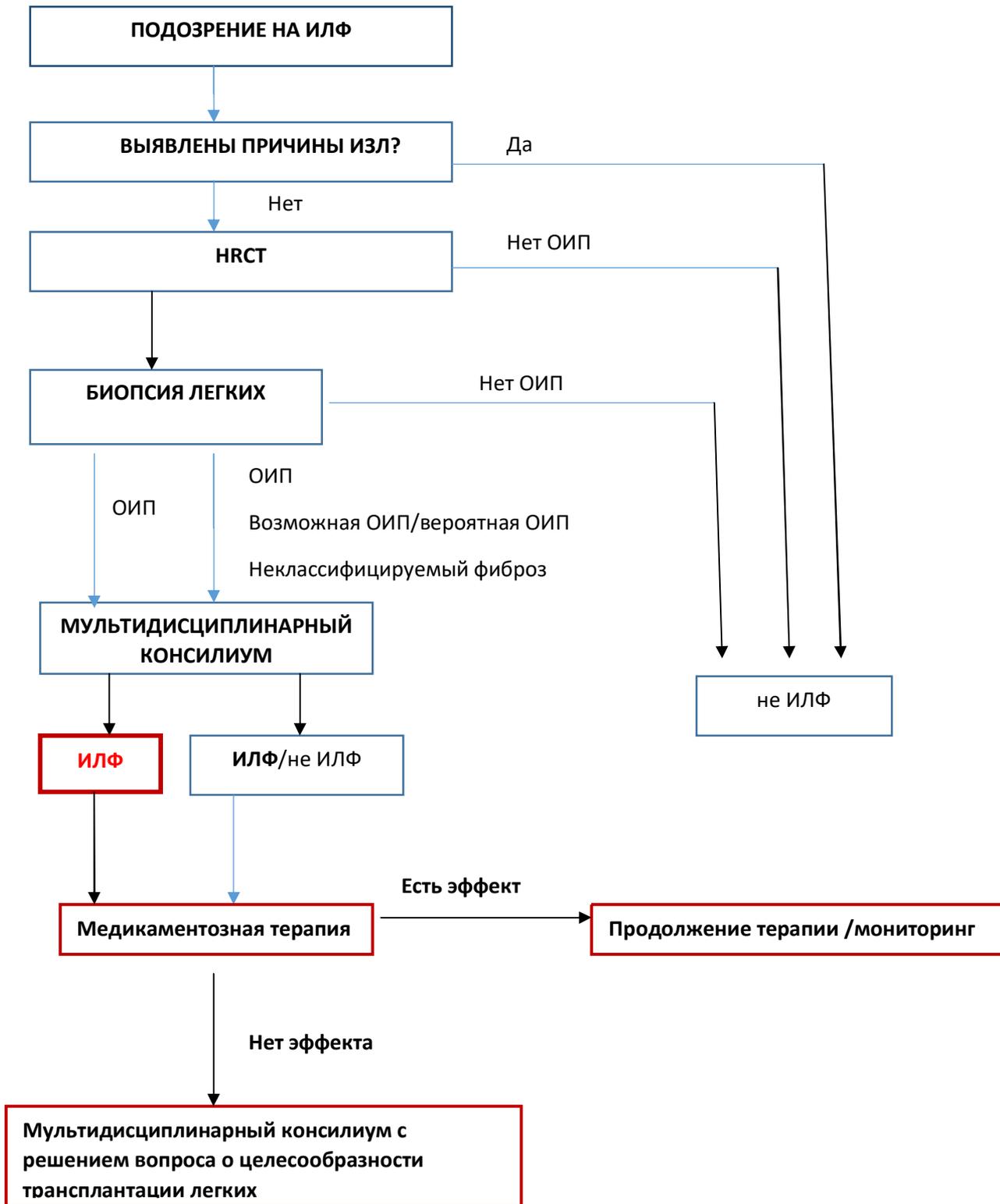
Развитие осложнений ИЛФ:

- тяжелая дыхательная недостаточность;
- ТЭЛА;
- Пневмоторакс.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ[36-39]:

Пациент с подозрением на ИЛФ госпитализируется для проведения биопсии легких, морфоогической верификации диагноза, подбора программы противофибротической терапии. Госпитализируется пациент при возникновении обострения ИЛФ, развития осложнений.

5.1. Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:



5.2. Немедикаментозное лечение:

- оксигенотерапия (С, 2++);
- ИВЛ у некоторых больных (С, 2++);
- НИВЛ.

5.3. Медикаментозное лечение:

Таблица 8.

Перечень основных лекарственных средств:

<i>Лекарственная группа</i>	<i>Международное непатентованное наименование ЛС</i>	<i>Способ применения</i>	<i>Уровень доказательности</i>
Внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ	Нинтеданиб*	<p>150 мг (1 капсула) х 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.</p> <p><i>Пропуск дозы:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• 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.<p><i>Изменение дозы в случае развития побочных реакций:</i></p><ul style="list-style-type: none">• 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	А, 1+

		сниженной дозе (100 мг 2 раза в день), которая впоследствии может быть увеличена до полной дозы (150 мг 2 раза в день).	
Иммунодепрессант с противовоспалительным и антифибротическим эффектами	Пирфенидон	<p><i>Рекомендуемая суточная доза пирфенидона: 801 мг (3 капсулы по 267 мг) x 3 раза в сутки вместе с приемом пищи (2403 мг/сут)</i></p> <p>Дозу следует повышать постепенно до рекомендованного уровня в девять капсул в сутки в течение 14 дней:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <p>Превышение суточной дозы выше 2403 мг/сут не рекомендовано.</p> <p>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.</p> <p>Если перерыв в приеме препарата составляет менее 14 дней подряд, прием доз можно возобновить без титрации, принимая препарат в указанной выше рекомендуемой суточной дозе.</p>	A, 1+

**применение препарата после регистрации на территории РК*

Таблица 9.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

<i>Лекарственная группа</i>	<i>Международное непатентованное название ЛС</i>	<i>Способ применения</i>	<i>Уровень доказательности</i>
Ингибиторы протонной помпы [39]	Омепразол	Перорально	
Антибактериальные препараты	С учетом чувствительности выделенной диагностически значимой микробной флоры	В/в, в/м, перорально	
СГКС		В/в, peros по индивидуальной схеме	

5.4. Хирургическое вмешательство:

- *Биопсия легких:*
- *Трансплантация легких (С, 2++):*

Показания:

Гистологический или КТ-паттерн ОИП + один из признаков:

- снижение ФЖЕЛ на $\geq 10\%$ в течение 6 месяцев наблюдения;
- снижение $SpO_2 < 88\%$ во время 6МWT;
- «Сотовое» легкое на КТ;
- легочная артериальная гипертензия.

Противопоказания:

- Злокачественные новообразования в течение последних 2-х лет;
- Некорригуемые 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 ($BMI > 35$).

5.5. 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.

6. 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 TLC или ФЖЕЛ (минимум 200 мл); $\geq 15\%$ увеличение DLco (минимум 3 мл/мин/мм Hg); значительное улучшение ($\geq 4\%$ единиц, ≥ 4 мм Hg) SaO_2 или PaO_2 , измеренных при проведении теста с физической нагрузкой (6МWT).

- **Отсутствие** серьезных нежелательных эффектов проводимой терапии.

Таблица 10.

Критерии (индикаторы) оценки качества медицинской помощи, оказанной пациенту с ИЛФ [36]:

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

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Бакенова Роза Агубаевна – доктор медицинских наук, врач высшей категории, главный терапевт, пульмонолог «Медицинский Центр Управления Делами Президента Республики Казахстан».
- 2) Латыпова Наталья Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней АО «Медицинский Университет Астана».
- 3) Табаров Адлет Берикболович – начальник отдела инновационного менеджмента РГП на ПХВ «Больница медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан».

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты:

- 1) Сейсембеков Тельман Зейнуллоевич – доктор медицинских наук, профессор, академик НАН РК, АО «Медицинский университет Астана».
- 2) Айнабекова Баян Алькеновна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней АО «Медицинский университет Астана».

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

7.5 Список использованной литературы

- 1) Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 788-824.
- 2) Raghu G., Rochwerg B., Zhang Y. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: executive summary and update of the 2011 clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192: e3 – e19.
- 3) Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188: 733-748.
- 4) ERS. *Respiratory Epidemiology: monograp.* 2014; 65: DOI: 10.1183/2312508X.erm6514.
- 5) Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С и соавт. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. 2016: DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.
- 6) Matsushima H., Takayanagi N., Sakamoto. et al. Pathologic findings both before and after steroid therapy in a case of desquamative interstitial pneumonia [article in Japanese]. *Nihon Koryuiki Gakkai Zasshi* 2001; 39: 609-614.
- 7) Lee J.W., Lee K.S., Lee H.Y. et al. Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 195: 916-922.
- 8) Grenier P., Valeyre D., Cluzel P. et al. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology.* 1991; 179: 123-132.
- 9) Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H. et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008; 246: 697-722.
- 10) Johkoh T., Sakai F., Noma S. et al. Honeycombing on CT: its definitions, pathologic correlation, and future direction of its diagnosis. *Eur. J. Radiol.* 2014; 83: 27-31.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.

- 15) Nicholson A.G. Interstitial pneumonia. In: Cagle P.T., Fraire A.E., Tomashefsky J.F. Jr., Farver C.F., eds. *Dail and Hammars Pulmonary Pathology. Springer Science + Business Media, LLC*; 2008: 695-721.
- 16) Agarwal R., Jindal S.K. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur. J. Intern. Med.* 2008; 19: 227-235.
- 17) Kim D.S., Collard H.R., King T.E. Classification and natural history of the interstitial pulmonary pneumonias. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 285-292.
- 18) King T.E., Tooze J.A., Schwartz M.I. et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1171-1181.
- 19) Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An International Working Group Report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194: 265-275.
- 20) Ambrosini V., Cancellieri A., Chilosi M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 821-826.
- 21) Kondoh Y., Taniguchi H., Kitaichi M. et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir. Med.* 2006; 100: 1753-1759.
- 22) Hiwatari N., Shimura S., Takishima T., Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J. Exp. Med.* 1994; 174: 379-386.
- 23) Kim D.S., Park J.H., Park B.K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 143-150.
- 24) Parambil J.G., Myers J.L., Ryu J.H. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest.* 2005; 128: 3310-3315.
- 25) Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 586-593.
- 26) Richeldi L., Costabel U., Selman M. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1079-1087.
- 27) 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: 2071-2082.
- 28) Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. April 2013. NICE technology appraisal guidance 282. guidance.nice.org.uk/ta282
- 29) Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J.* 2016 Jan; 47(1): 243-53.
- 30) Aravena C., Labarca G., Venegas C. et al. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015; 10(8): e0136160.
- 31) Lancaster L., Albera C., Bradford W.Z. et al. Safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: integrated analysis of cumulative data from 5 clinical trials. *BMJ Open Respir Res.* 2016 Jan 12; 3(1): e000105.
- 32) Spagnolo P., Del Giovane C., Luppi F. et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8; (9): CD003134.
- 33) Azuma A., Nukiwa T., Tsuboi E.A. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-1047.

- 34) Gay S.E., Kazerooni E.A., Toews G.B. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1063-1072.
- 35) Flaherty K.R., Toews G.B., Lynch J.P. III et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am. J. Med* 2001; 110: 278-282.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) Minai O.A., Sahoo D., Chapman J.T., Mehta A.C. Vasoactive therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir. Med.* 2008; 102: 1015-1020.
- 39) 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.

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ИЛФ [18]:

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

ПРОГНОЗ:

Неблагоприятный ввиду прогрессирующего течения с фатальным исходом.

Медиана выживаемости с момента постановки диагноза - 2-3 года [1].

Медиана выживаемости при отсутствии респираторных симптомов, сохранной легочной функции при наличии характерных КТ-изменений – 6 лет [19].

ПРЕДИКТОРЫ ВЫСОКОГО РИСКА СМЕРТИ ПРИ ИЛФ[1]:

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

ОБОСТРЕНИЕ ИЛФ[16-24].

У 5-15% больных ИЛФ могут развиваться обострения - острые ухудшения клинического состояния без установления причины ухудшения [16-24].

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

Факторы риска развития обострения – не установлены. Предположительно [22,23]:

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

Критерии обострения ИЛФ[20]:

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

Клинические проявления обострения ИЛФ[21,24]:

- усиление кашля;
- увеличение объема мокроты.

Гистологическая картина легких при обострении ИЛФ:

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

Прогноз обострения ИЛФ: летальность во время госпитализации – 65%, в течение 6 месяцев от начала обострения - > 90% [20].

ОСЛОЖНЕНИЯ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ИЛФ [1,25-26].

Вторичная легочная артериальная гипертензия [ЛАГ]. Легочная артериальная гипертензия – повышение $P_{срЛА} \geq 25$ мм рт. ст. по данным ДЭхоКГ или катетеризации правых камер сердца – наиболее частое осложнение ИЛФ (20-84%) при исключении других причин повышения $P_{срЛА}$ (ТЭЛА, застойная СН). Формирование ЛАГ при ИЛФ ведет к усилению одышки, снижению толерантности к физическим нагрузкам, повышению вероятности летального исхода [1].

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

Рак легкого – встречается при ИЛФ в 3-12% случаев [1]. ИЛФ рассматривается как фактор риска развития рака легкого за счет сходных эпигенетических aberrаций и патогенетических механизмов развития и прогрессирования (абerrантное «заживление раны» при обоих заболеваниях), положительный эффект от применения таргетных биологических препаратов. Различия между ними: противоопухолевые препараты, лучевая терапия, хирургические вмешательства ухудшают течение ИЛФ.

Синдром CPFE - Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema – сочетание легочного фиброза базальных сегментов легких с эмфиземой (центрилобулярная, парасептальная, буллезная), преимущественно верхних отделов. Встречается в 8-50% случаев ИЛФ, преимущественно у лиц мужского пола старше 65 лет, курильщиков или экскурльщиков со стажем курения > 40 пачка/лет.

Клиническая особенность синдрома CPFE – выраженная одышка при нередко нормальных спирометрических показателях [25-26].

Осложнения синдрома CPFE:

- ЛАГ (47%).
- Рак легкого (33%).

Наличие ЛАГ – плохой прогностический признак: 5-летняя выживаемость у больного ИЛФ с синдромом CPFE с ЛАГ- 25%, безЛАГ – 75%. Формирование ЛАГ > 75 мм рт. ст. у больного ИЛФ с синдромом CPFE – предиктор летального исхода.

Не исключается, что синдром CPFE является независимым фактором риска развития рака легкого [26].

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ИЛФ [26-35].

Медикаментозная терапия:

Противофибротическая терапия:

- Нинтеданиб (А, 1+);
- Пирфенидон (А, 1+);

Нинтеданиб – внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ, воздействующих на рецепторы нескольких факторов роста – фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), фактора роста фибробластов (FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3) и фактора роста тромбоцитов (PDGFR- α , PDGFR- β), которые играют важную роль в патогенезе ИЛФ. Блокада данных рецепторов приводит к подавлению нескольких профибротических сигнальных каскадов, включая пролиферацию, миграцию и дифференцировку фибробластов, секрецию компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Антифибротическая и противовоспалительная активность *нинтеданиба* подтверждена несколькими исследованиями [26-27].

Рекомендуемая доза нинтеданиба (Варгатеф): 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

Побочные эффекты:

- Тошнота;
- Диарея.

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 таких, как диарея, тошнота и 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).

Пирфенидон.

Пирфенидон является иммунодепрессантом, который обладает противовоспалительным и антифибротическим. Уменьшает ответ на факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста бета и тромбоцитарный фактор роста, подавляет пролиферацию фибробластов и угнетает продукцию ассоциированных с фиброзом белков и цитокинов [28-33].

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 (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.

Системные глюкокортикостероиды:

Монотерапия СГКС не показана (А, 1+).

Возможно применение СГКС при обострении ИЛФ, что приводит к улучшению легочной функции [34,35].

Немедикаментозная терапия:

Длительная оксигенотерапия (С, 2++):

Показания:

$SpO_2 < 88\%$

$PaO_2 < 55$ мм рт.ст.

Мониторинг оксигенации:

- Пульсоксиметрия исходно и в динамике в покое и при нагрузке для выявления потребности в оксигенации.
- Каждые 3-6 месяцев пульсоксиметрия + проведение 6MWT.

Трансплантация легких (С, 2++)

Показания:

Гистологический или КТ-паттерн ОИП + один из признаков:

- Снижение ФЖЕЛ на $\geq 10\%$ в течение 6 месяцев наблюдения;
- Снижение $SpO_2 < 88\%$ во время 6MWT;
- «Сотовое» легкое на КТ;
- Легочная артериальная гипертензия.

Противопоказания:

- 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 (BMI>35).

Легочная реабилитация (B, 1+):

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

ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Терапия легочной гипертензии:

Показания:

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

Антирефлюксная терапия при сопутствующей ГЭРБ:

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

МОНИТОРИНГ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

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

- прогрессирование одышки при объективной оценке;
- прогрессирующее неуклонное снижение ФЖЕЛ (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.

Мониторинг симптомов:

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

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

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