

## В. К. Гаврисюк, І. В. Лискина ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

*ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»*

### ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ІДІОПАТИЧНОГО ЛЕГЕНЕВОГО ФІБРОЗУ

**В. К. Гаврисюк, І. В. Лискина**

*Резюме*

Ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ) не відноситься до категорії рідкісних захворювань легень — захворюваність ІЛФ порівнянна за рівнем захворюваності на туберкульоз в країнах Західної Європи. Разом із тим практикуючі пульмонологи та рентгенологи не володіють достатнім рівнем знань про клінічну та радіологічну семіотику цього захворювання.

Головним критерієм діагностики ІЛФ є присутність морфологічного патерну звичайної інтерстиціальної пневмонії (ЗІП). Патерн ЗІП не є патогномонічним для ІЛФ, він зустрічається і при інших інтерстиціальних захворюваннях легень, зокрема при дифузних захворюваннях сполучної тканини з ураженням легень. Тобто ЗІП-патерн не обов'язково вказує на наявність ІЛФ, але у всіх випадках ІЛФ обов'язкова присутність морфологічних ознак ЗІП.

У статті представлена детальна характеристика гістопатологічного і радіологічного патернів ЗІП відповідно до положень настанови з діагностики та ведення ІЛФ, прийнятої Американським торакальним товариством, Європейським респіраторним товариством, Японським респіраторним товариством і Латиноамериканської торакальної асоціацією — An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management (2011).

**Ключові слова:** ідіопатичний легеневий фіброз, діагностика, звичайна інтерстиціальна пневмонія, гістопатологічний та радіологічний патерни.

**Укр. пульмонол. журнал. 2016, № 3, С. 53–58.**

*Гаврисюк Владимир Константинович  
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии  
им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»  
Заведующий клинико-функциональным отделением  
Д. мед. н., профессор  
10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680, Украина  
Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrysyuk@ukr.net*

### DIAGNOSTIC PRINCIPLES OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

**V. K. Gavrysiuk, I. V. Liskina**

*Abstract*

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) doesn't belong to a category of rare lung diseases. The incidence of IPF is comparable to the incidence of tuberculosis in Western Europe. At the same time the practicing physicians and radiologists do not have sufficient knowledge about clinical and radiological signs of this disease.

Main diagnostic criterion for IPS is the presence of morphological pattern of usual interstitial pneumonia (UIP). UIP pattern is not specific for IPF, it may be found in other conditions, for instance in diffuse connective tissue diseases with lung involvement. Thus, UIP pattern is not necessarily indicates IPF, but its presence in all IPF cases is obligatory.

The article presents a detailed characteristics of histopathological and radiological UIP patterns according to the guidelines for diagnosis and management of IPF, approved by American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japan Respiratory Society and Latin American Thoracic Society — An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management (2011).

**Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis, diagnosis, usual interstitial pneumonia, histopathological and radiological patterns.

**Ukr. Pulmonol. J. 2016; 3:53–58.**

*Volodymyr K. Gavrysiuk  
National institute of phthisiology and pulmonology  
named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine  
Chief of clinical-functional department  
Doctor of medicine, professor  
10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine  
Tel./fax: 38 044270-35-59, gavrysyuk@ukr.net*

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) не относится к категории редких заболеваний легких — заболеваемость ИЛФ сопоставима по уровню с заболеваемостью туберкулезом в странах Западной Европы. Вместе с тем практикующие пульмонологи и рентгенологи не владеют достаточным уровнем знаний о клинической и радиологической семиотике этого заболевания.

*Идиопатический легочный фиброз — это специфическая форма хронической прогрессирующей интерстициальной фиброзирующей пневмонии неизвестной природы, наблюдаемая в основном у лиц пожилого и старческого возраста, ограниченная поражением легких и ассоциированная с гистопатологическим и/или радиологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии [1].*

ИЛФ характеризуется чрезвычайно неблагоприятным прогнозом — средняя продолжительность жизни больных от момента установления диагноза составляет от 2,5 до 3,5 лет.

За последние 15 лет было проведено 7 крупных исследований по изучению заболеваемости и распространенности ИЛФ с использованием как широких, так и узких критериев верификации диагноза. В исследовании E. R. Fernandez-Perez и соавт. [2], проведенном в США, применялись жесткие критерии учета больных — возраст > 50 лет, наличие паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) при патогистологическом изучении биоптатов легких или достоверных признаков ОИП-паттерна при компьютерной томографии (КТ). В результате установлено, что заболеваемость ИЛФ составила 8,8 случаев на 100 000 населения в год, распространенность — 27,9 случаев на 100 000.

Этиология заболевания до настоящего времени не установлена. Рассматриваются потенциальные факторы риска — курение, пыль металлов и древесины, гастроэзофагальный рефлюкс, генетическая предрасположенность.

Предполагается, что вследствие воздействия какого-то неустановленного фактора повреждается нормальный структурный слой, который разделяет полость

альвеолы от просвета капилляра. Он состоит из эпителиальных клеток, базальной мембраны и эндотелиальных клеток капилляра. Далее включаются репаративные процессы с высвобождением эпителиальноклеточных медиаторов и проникновением факторов крови, включая факторов коагуляции, в просвет альвеол. Процесс приобретает организующий характер, инициируется рубцевание, и на каком-то этапе процесс фиброобразования выходит из-под контроля. Причины повреждения, в равной мере как и причины прогрессирующего фиброобразования, до настоящего времени не установлены.

### Клинические симптомы

ИЛФ обычно проявляется постепенно нарастающей одышкой, реже — непродуктивным кашлем, который нередко имеет приступообразный характер и отличается рефрактерностью к противокашлевым средствам. Отличительной особенностью ИЛФ является незаметное появление симптомов — пациент обычно затрудняется указать сроки появления одышки с точностью до полугода, а иногда и более. Среди больных преобладают мужчины. ИЛФ типично возникает в шестом или седьмом десятилетии жизни. Пациенты в возрасте до 50 лет встречаются редко, у таких больных впоследствии могут проявиться симптомы системного заболевания соединительной ткани, отсутствовавшие на момент установления диагноза ИЛФ. У большинства больных период от начала появления симптомов до обращения к врачу превышает 6 месяцев

Деформация ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек» отмечается у 25–50 % пациентов. При аускультации феномен «треск целлофана» в конце выдоха определяется в нижних отделах, а затем над всей поверхностью легких.

Признаки хронического легочного сердца (периферические отеки) могут наблюдаться в поздних стадиях заболевания.

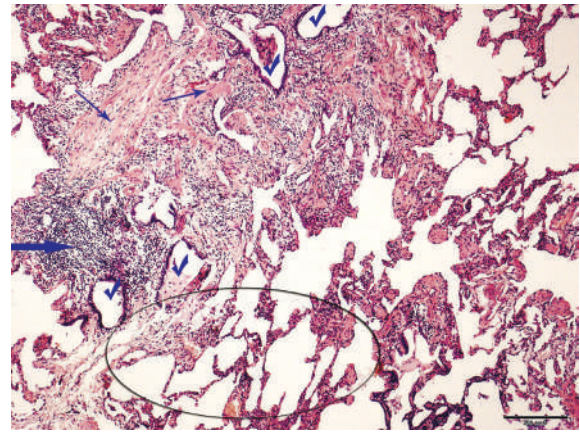
Клиническое течение ИЛФ характеризуется постепенным ухудшением состояния больных, однако нередко наступает резкое прогрессирование, связанное с вирусной инфекцией, развитием пневмонии или диффузного альвеолярного повреждения.

Обязательным для диагностики ИЛФ является присутствие морфологического паттерна обычной интерстициальной пневмонии [1, 3].

### Гистопатологический паттерн ОИП

Отличительным гистопатологическим признаком и главным диагностическим критерием является гетероморфное чередование при малом увеличении областей фиброза и сотовых изменений с участками менее пораженной или нормальной паренхимы (рис. 1) [1, 4].

Эти гистопатологические изменения часто наблюдаются в субплевральных и парасептальных участках. Воспаление обычно слабое, характеризуется пятнистой интерстициальной инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками с гиперплазией пневмоцитов 2 типа и бронхиолярного эпителия. Зоны фиброза состоят преимущественно из плотного коллагена, хотя также постоянно находят рассеянные выпуклые субэпителиальные



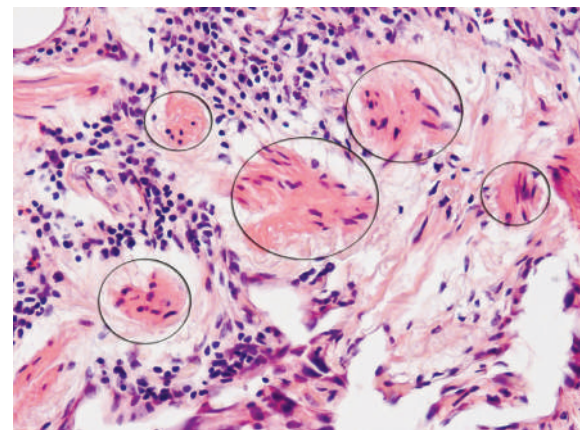
**Рис. 1.** Больной К., 68 лет, ИЛФ, хирургическая биопсия легкого. На малом увеличении представлен типичный паттерн ОИП. Определяется гетероморфность гистологических изменений легочной ткани — представлен как фрагмент разрастаний фиброзной ткани, так и участки мало измененной легочной паренхимы, с признаками растяжения полостей альвеол (овал). Единичные микроцисты (галочки), выстланные бронхиолярным эпителием, среди фиброзных разрастаний (стрелочки). В некоторых кистозных полостях — слизистые массы с небольшими включениями спущенных клеток эпителия, макрофагов, лимфоцитов. Единичное умеренное лимфоидноклеточное скопление (стрелка). Многочисленные миофибробластические очажки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: × 40.

очаги пролиферирующих фибробластов и миофибробластов (так называемые очаги фибробластов) [5].

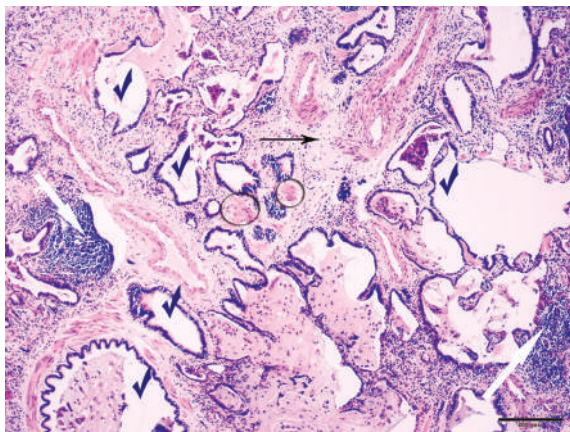
Фибробластические фокусы представляют собой мелкие очажки с наличием фибробластов и миофибробластов в нежно окрашенном межклеточном веществе (рис. 2).

Фибробластические фокусы не являются специфичным признаком ОИП, однако их наличие, причем в значительном количестве, важно для установления диагноза.

“Сотовые” изменения обнаруживают в большинстве операционных биопсий легочной ткани, они представ-



**Рис. 2.** Больной К., 68 лет, ИЛФ, хирургическая биопсия легкого. На большом увеличении представлено несколько типичных миофибробластических очажков среди фиброзных разрастаний и скоплений лимфоидных клеток. Кружками помечены миофибробластические очажки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: × 200.



**Рис. 3.** Больной Т., 70 лет, ИЛФ, хирургическая биопсия легкого. На малом увеличении представлен типичный паттерн «сотового» легкого. Определяются многочисленные микрокисты, выстланные бронхиолярным эпителием (галочки) среди фиброзных разрастаний (стрелочка). Во многих кистозных полостях определяются слизистые массы с небольшими включениями слущенных клеток эпителия, макрофагов, лимфоцитов. Единичные умеренные лимфоидноклеточные скопления (стрелки). Последние расположены преимущественно перибронхиолярно. Кружками помечены миофибробластические очажки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.:  $\times 40$ .

ляют собой расширенные воздушные пространства, обычно выстланные кубическим эпителием, среди очагов фиброза (рис. 3) [3].

Внутри микрокист часто присутствуют слизистые массы, а также могут быть включения из альвеолоцитов, клеток крови и воспаления [1].

Участки фиброза, не связанные с «сотами», — еще один типичный гистологический признак ОИП. В очагах фиброза и в стенках «сот» часто можно видеть гиперплазию гладких мышц, которая в части наблюдений может быть весьма выраженной.

При ОИП возможно обнаружение плоскоклеточной метаплазии бронхиолярного эпителия, а также эпителия, выстилающего аденоматозные «сотовые» структуры, редко — оссификации, облитерирующего эндартериита. Однако эти изменения неспецифичны и развиваются вторично.

При исследовании биопсий в фазу острой ОИП имеет место сочетание картины ОИП и диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) или, реже, — организующей пневмонии.

ДАП при обострении ОИП характеризуется мозаичной картиной поражения легких, с утолщением межальвеолярных перегородок за счет фибробластов и миофибробластов с минимальной воспалительной инфильтрацией, выраженной гиперплазией альвеолоцитов II типа, иногда с признаками их атипии, появлением гиалиновых мембран, фибриновых тромбов в мелких сосудах, плоскоклеточной метаплазией бронхиолярного эпителия.

Паттерн ОИП не является патогномоничным для ИЛФ, он встречается и при других интерстициальных заболеваниях легких, в частности при диффузных заболеваниях соединительной ткани с поражением легких [6]. То есть ОИП-паттерн не обязательно указывает на

наличие ИЛФ, но во всех случаях ИЛФ обязательно присутствие морфологических признаков ОИП [1].

В 2000 году Американское торакальное общество и Европейское респираторное общество опубликовали первое международное положение по диагностике и лечению ИЛФ — American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement (2000) [3].

Положение предусматривало обязательную верификацию диагноза методом хирургической биопсии легких. Эта рекомендация была основана на результатах оценки достоверности диагностики ИЛФ на основе клинических симптомов, данных рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости в сравнении с результатами биопсии. Так, достоверность диагноза, основанного только на клинических данных, составила 62 %, а применение рентгенографии и КТ повышало точность диагностики всего до 76 %.

Опыт научных исследований, накопленный с момента опубликования в 2000 году соглашения по ИЛФ, обусловил необходимость уточнения критериев диагностики заболевания и пересмотра некоторых принципов лечения больных. Прежде всего, это было связано с бурным развитием технологий в области компьютерной томографии. За последующие 10 лет диагностические возможности КТ возросли настолько, что по результату морфологической диагностики этот метод стал успешно конкурировать с методом патогистологического исследования.

В связи с этим в 2011 году было опубликовано новое руководство по диагностике и ведению ИЛФ, принятое Американским торакальным обществом, Европейским респираторным обществом, Японским респираторным обществом и Латиноамериканской торакальной ассоциацией — An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management (2011) [1].

### Радиологический паттерн ОИП

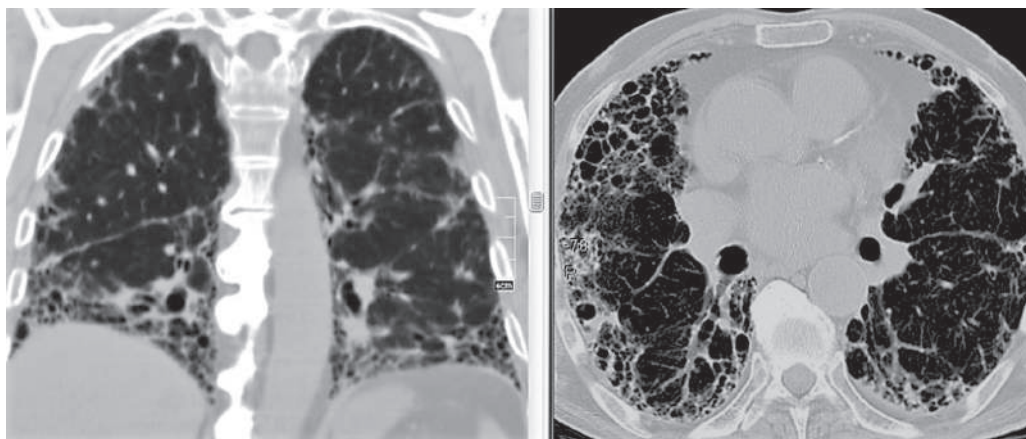
В новом руководстве представлена характеристика КТ-паттерна ОИП (таблица).

Наверное, не совсем правильно использовать термин «КТ-паттерн ОИП», поскольку термин «ОИП» относится к области патогистологии. По-видимому, более корректной является следующая формулировка: «При комбинации четырех признаков практически в 100 % случаев наблюдается присутствие гистопатологического паттерна ОИП» [7].

Если все четыре признака присутствуют, хирургическая биопсия не проводится. Если имеется комбинация трех признаков, констатируется наличие возможной ОИП, требующей подтверждения путем биопсии. Наличие даже одного из семи перечисленных признаков несоответствия исключает диагноз ИЛФ.

Рисунок 4 демонстрирует КТ-паттерн ОИП: на томограмме больного С. присутствуют все 4 признака.

На рисунке 5 представлен КТ-паттерн возможной ОИП: на томограмме больного Д. присутствуют 3 признака — отсутствует сотовость, в связи с чем пациенту необходима верификация диагноза методом биопсии легкого.



**Рис. 4.** КТВР больного С., 75 лет. КТ-паттерн ОИП: преобладает субплевральная и базальная локализация, наблюдаются ретикулярные изменения и сотовость при отсутствии признаков несоответствия ОИП-паттерну.

Таблица

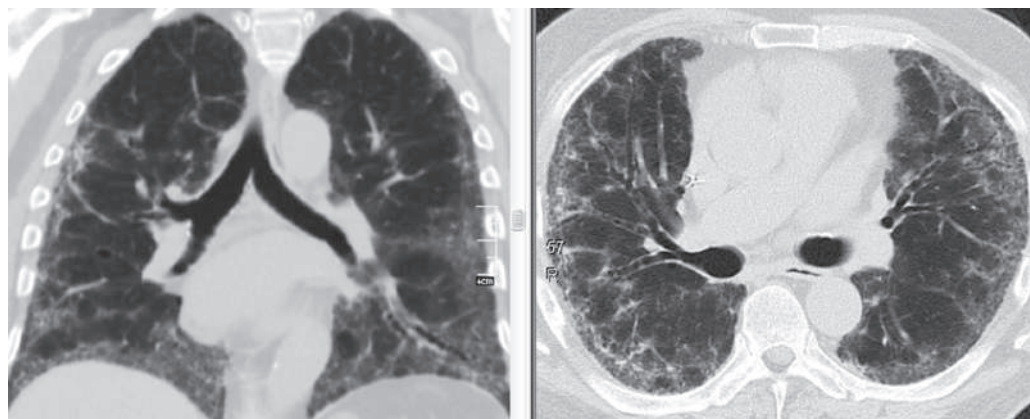
**Критерии обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) по данным КТ высокого разрешения (КТВР)**

Паттерн ОИП (все четыре признака)	Паттерн возможной ОИП (все три признака)	Признаки несоответствия ОИП-паттерну
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Преобладает субплевральная и базальная локализация</li> <li>• Ретикулярные изменения</li> <li>• Сотовость с или без тракционных бронхоэктазов</li> <li>• Отсутствие признаков несоответствия ОИП-паттерну (см. третий столбец)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Преобладает субплевральная и базальная локализация</li> <li>• Ретикулярные изменения</li> <li>• Отсутствие признаков несоответствия ОИП-паттерну (см. третий столбец)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Преобладает локализация в верхних или средних отделах легких</li> <li>• Преобладает перибронховаскулярная локализация</li> <li>• Обширные изменения по типу «матового стекла» (по площади превосходят ретикулярные изменения)</li> <li>• Обширные микроузелковые образования (билатерально, преимущественно в верхних долях)</li> <li>• Рассеянные кисты (множественные, билатеральные, удаленные от зон сотовости)</li> <li>• Диффузное мозаичное обеднение рисунка/воздушные ловушки (билатерально, в трех и более долях)</li> <li>• Уплотнение в бронхопульмональном сегменте (сегментах)/ доле (долях)</li> </ul>

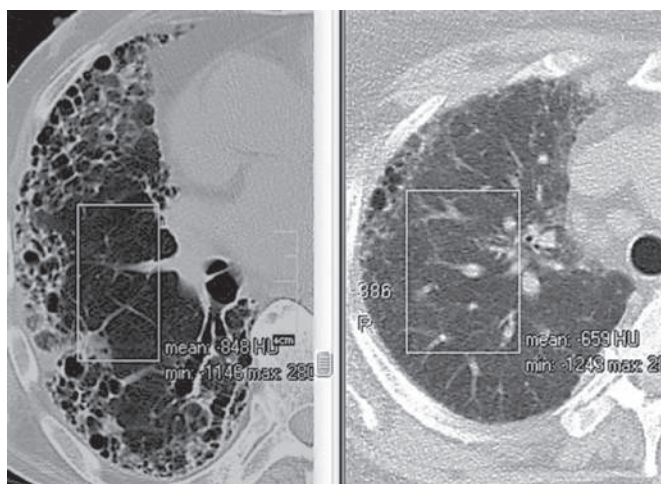
Необходимо отметить, что “сотовое легкое” представляет заключительную стадию многих интерстициальных болезней легких (end-stage lung) — гиперсенситивного пневмонита, саркоидоза легких, резистентного к глюкокортикостероидной и иммуносупрессивной терапии; других форм идиопатических интерстициальных пневмоний [8]. В связи с этим важное значение в диагностике ИЛФ имеет учет семи признаков несоответствия ОИП-паттерну, представленных в таблице. Следует отметить, что для исключения диагноза ИЛФ достаточно присутствия даже одного из этих признаков.

На рисунке 6 представлены КТВР двух пациентов с субплевральными сотовыми изменениями паренхимы легких. У пациента Т. (правая часть рисунка) определяется диффузное снижение прозрачности паренхимы (денситометрия: –659 HU) по типу «матового стекла», что исключает диагноз ИЛФ. На основании клинических и лабораторных данных больному был установлен диагноз гиперсенситивного пневмонита.

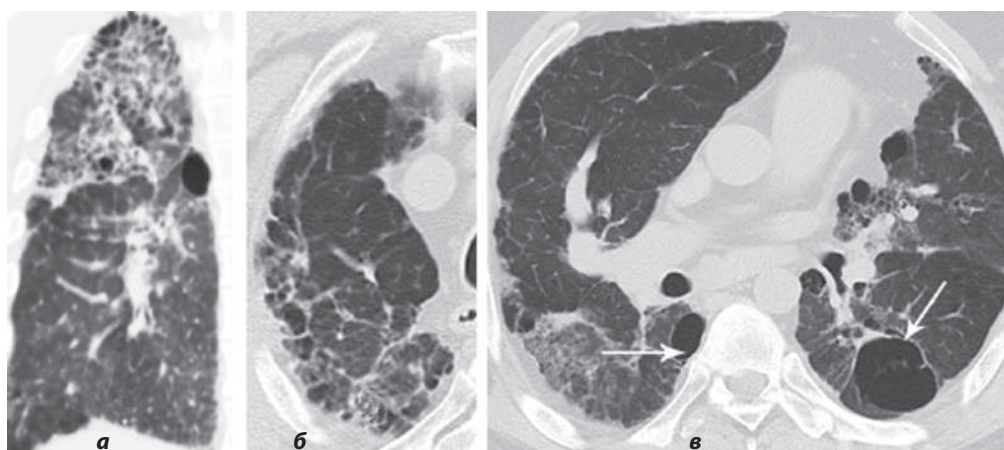
Рисунок 7 демонстрирует КТ-семиотику больного М., 52 лет, с клиническими признаками, совместимыми с диагнозом ИЛФ. Вместе с тем на КТВР определяются как минимум три признака, исключающие диагноз ИЛФ — поражение верхней доли (а), преимущественно второго



**Рис. 5.** КТВР больного Д., 64 года. КТ-паттерн возможной ОИП: преобладает субплевральная и базальная локализация, наблюдаются ретикулярные изменения при отсутствии признаков несоответствия ОИП-паттерну, однако отсутствует сотовость. Для верификации диагноза пациенту необходимо проведение биопсии легкого.



**Рис. 6.** КТВР больного С., 75 лет, ИЛФ (слева), плотность паренхимы:  $-848$  HU. КТВР больного Т., 61 года, гиперсенситивный пневмонит (справа): обширные изменения по типу «матового стекла», плотность паренхимы:  $-659$  HU.



**Рис. 7.** КТВР больного М., 52 лет. Признаки, исключающие диагноз ИЛФ: поражение верхней доли (а), преимущественно второго сегмента (б); множественные кисты (стрелки), не связанные с участками сотовости (в); участок уплотнения паренхимы в шестом сегменте правого легкого (в).

сегмента (б); множественные кисты, не связанные с участками сотовости (в); участок уплотнения паренхимы в шестом сегменте правого легкого.

В значительной части случаев синдрома «сотового легкого» уже не удастся установить его нозологическую принадлежность. Руководство по диагностике и ведению ИЛФ 2011 года [1] рекомендует в таких случаях в формуле диагноза использовать термин «неклассифицируемый фиброз легких» (МКБ-10 J84.1).

### Лабораторные и инструментальные методы

Результаты лабораторных исследований крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа не имеют диагностической ценности при ИЛФ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management [Text] / Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 183. — P. 788–824.
2. Fernandez-Perez, E. R. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis [Text] / E. R. Fernandez-Perez, C. E. Daniels, D. R. Schroeder et al. // Chest. — 2010. — Vol. 137. — P. 129–137.

При спирометрии и бодиплетизмографии определяются исключительно рестриктивные нарушения вентиляционной функции легких — уменьшение статических объемов и емкостей: общей емкости легких (TLC), остаточного объема (RV), жизненной емкости легких (VC), емкости вдоха (IC). Нарушения бронхиальной проходимости, как правило, несовместимы с диагнозом ИЛФ. Следует отметить, что скоростные показатели — форсированная жизненная емкость легких (FVC) и объем форсированного выдоха за первую секунду ( $FEV_1$ ) — обычно снижены, что объясняется падением TLC и VC. Однако индекс Генслера ( $FEV_1/FVC$ ) всегда увеличен, иногда до 90 % и более, что характерно для рестриктивных нарушений.

Уже в ранних стадиях заболевания отмечается уменьшение диффузионной способности легких (DLCO). Необходимо подчеркнуть, что показатель DLCO является наиболее надежным в оценке темпов прогрессирования заболевания и определении эффективности проводимой терапии.

В заключение следует отметить, что в настоящее время наблюдается значительный рост интереса к проблеме ИЛФ со стороны крупных фармацевтических компаний. В последние годы синтезирован ряд принципиально новых антифибротических препаратов [9], увеличивается число многоцентровых рандомизированных исследований по их испытанию, в которых принимают участие и украинские научные центры. Все это создает основу для ожидания положительных результатов в решении проблемы своевременной диагностики и терапии ИЛФ — одной из наиболее трудных проблем современной пульмонологии.

### REFERENCES

1. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011;183:788–824.
2. Fernandez-Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2010;137:129–137.
3. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. Am. J. Respir. Crit. Care Med.

3. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement [Text] / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 161. — P. 646–664.
4. Ідіопатичний легеневий фіброз: клініка, діагностика, лікування (проект національної угоди) [Текст] / Ю. І. Феценко, В. К. Гаврисюк, Є. О. Меренкова та ін. // *Матер. V З'їзду фізіатрів і пульмонологів України, 6–8 листопада 2013 р.* — Київ, 2013. — С. 26–30.
5. Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Text] / K. C. Meyer, S. D. Nathan, Editors. — Humana Press — brand of Springer, 2014. — 451 p.
6. Wuyts, W. A. Differential diagnosis of usual interstitial pneumonia: when is it truly idiopathic? [Text] / W. A. Wuyts, A. Cavazza, G. Rossi et al. // *Eur. Respir. Rev.* — 2014. — Vol. 23. — P. 308–319.
7. Гаврисюк, В. К. Эволюция принципов диагностики и терапии идиопатического легочного фиброза в положениях международных руководств [Текст] / *Очерки клинической пульмонологии. Под ред. В. К. Гаврисюка.* — Киев, 2016. — С. 11–20.
8. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus on the Idiopathic Interstitial Pneumonias [Text] / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 165. — P. 277–304.
9. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline [Text] / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2015. — Vol. 192. — P. e3–e19.
4. Feshchenko Yul, Gavrysyuk VK, Merenkova YeO, et al. *Idiopatichnyy legenevyy fibroz, diagnostyka, likuvannya (proekt natsionalnoyi ugody). Mater. V Zyizdu ftyziativ i pulmonologiv Ukrainy, 6–8 lystopada 2013 r.* (Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features, diagnosis, treatment (project of the national agreement). Materials of the V Congress of TB specialists and pulmonologists Ukraine, 6–8 November 2013). Kyiv. 2013;26–30.
5. Meyer KC, Nathan SD. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Humana Press — brand of Springer. 2014;451 p.
6. Wuyts WA, Cavazza A, Rossi G, et al. Differential diagnosis of usual interstitial pneumonia: when is it truly idiopathic? *Eur. Respir. Rev.* 2014;23:308–319.
7. Gavrysyuk VK. *Ocherki klinicheskoy pulmonologii. Evolyutsiya printsipov diagnostiki i terapii idiopaticheskogo legochnogo fibroza v polozheniyakh mezhdunarodnykh rukovodstv* (Essays clinical pulmonology. The evolution of diagnostic and therapeutic principles of idiopathic pulmonary fibrosis in the provisions of international guidelines). Kyiv. 2016;11–20.
8. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus on the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;165:277–304.
9. 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.