

**Ю. І. Фещенко, В. К. Гаврисюк, Є. О. Меренкова, А. І. Ячник, С. І. Лещенко, І. В. Ліскіна,
Н. Є. Моногорова, Г. В. Литвиненко**

ІДІОПАТИЧНИЙ ЛЕГЕНЕВИЙ ФІБРОЗ: КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ (ПРОЕКТ НАЦІОНАЛЬНОЇ УГОДИ)

Ідіопатичний легеневи́й фібро́з (ІЛФ) ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт) не відноситься до категорії рідких захворювань легень — захворюваність і розповсюдженість ІЛФ можна порівняти з аналогічними показниками для туберкульозу в країнах Західної Європи. При цьому ІЛФ характеризується надзвичайно несприятливим прогнозом — середня тривалість життя хворих від моменту встановлення діагнозу становить від 2,5 до 3,5 року.

У 2000 році Американське торакальне товариство і Європейське респіраторне товариство прийняли та опублікували міжнародну угоду по діагностиці та веденню ІЛФ [2]. У 2008 році на IV з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України було прийнято національну угоду «Ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії: класифікація, діагностика, лікування» [1], в якій визначені принципи діагностики і терапії ІЛФ як однієї із форм ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній. Досвід наукових досліджень, накопичений з моменту публікації в 2000 році угоди по ІЛФ, обумовив необхідність уточнення критеріїв діагностики захворювання і перегляду деяких принципів лікування хворих. У зв'язку із цим у 2011 році опубліковані нові рекомендації по діагностиці і веденню ІЛФ, які були прийняті Американським торакальним товариством, Європейським респіраторним товариством, Японським респіраторним товариством і Латиноамериканською торакальною асоціацією [4]. Представлений проект національної угоди викладено з урахуванням головних положень нових рекомендацій.

Уперше описані критерії морфологічного паттерну звичайної інтерстиціальної пневмонії за даними комп'ютерної томографії високої роздільної здатності, нові покази до хірургічної біопсії легень і гістологічна характеристика ІЛФ, представлені алгоритм діагностики ІЛФ і схема лікування хворих.

Визначення

Ідіопатичний легеневи́й фібро́з (код МКБ 10: J84.8) — це специфічна форма хронічної прогресуючої інтерстиціальної фіброзуючої пневмонії невідомої природи, яка спостерігається головним чином у осіб похилого і старечого віку, обмежена ураженням легень та асоційована із гістологічним і/або рентгенологічним паттерном звичайної інтерстиціальної пневмонії.

Епідеміологія

Згідно даних Американського торакального товариства, розповсюдженість ІЛФ досягає 20,2 випадку на 100 тис. серед чоловіків і 13,2 — серед жінок. Захворюваність становить у середньому 11,3 випадку на рік на 100 тис. у чоловіків і 7,1 — у жінок.

Показники захворюваності та розповсюдженості ІЛФ в значній мірі залежать від віку. Так, якщо у віковій групі від 18 до 34 років захворюваність ІЛФ становить 0,4 на 100 тис., то серед осіб у віці 75 років і старше — 27,1 на 100 тис.; розповсюдженість — 0,8 і 64,7 на 100 тис., відповідно. За останні роки кількість хворих ІФА збільшується. Наприклад, розповсюдженість ІФА в Норвегії за сім років збільшилась з 19,7 до 23,9 на 100 тис. населення [3].

Фактори ризику і патогенез

Хоча ІЛФ, за визначенням, — захворювання невідомої етіології, описані потенціальні фактори ризику.

Паління цигарок. Паління асоціюється з розвитком ІЛФ, особливо у осіб зі стажем паління понад 20 пачко-років.

Вплив факторів оточуючого середовища. Значно підвищений ризик, пов'язаний з експозицією пилу металів (латунь, свинець, сталь) та пилу деревини (сосна). Вплив факторів оточуючого середовища підтверджує наявність в лімфатичних вузлах хворих ІЛФ підвищеної кількості неорганічних частинок на аутопсії.

Гастроезофагальний рефлюкс. Результати декількох досліджень показали, що гастроезофагальний рефлюкс, у зв'язку із мікроаспірацією, є фактором ризику ІЛФ.

Генетичні фактори. Є повідомлення щодо сімейної форми ІЛФ (наявність захворювання у 2 і більше біологічних членів сім'ї), хоча кількість таких випадків становить менше 5 %. Значна географічна концентрація випадків сімейного легеневого фіброзу серед жителів Фінляндії підтверджує значущість генетичних факторів у розвитку ІЛФ.

Внаслідок впливу якого-небудь невстановленого фактору пошкоджується нормальний структурний прошарок, який розділяє порожнину альвеоли від просвіту капіляру. Він складається із епітеліальних клітин, базальної мембрани і ендотеліальних клітин капіляру. Далі включаються репаративні процеси із вивільненням епітеліально-клітинних медіаторів і проникненням факторів крові, включаючи фактори коагуляції, в просвіт альвеол. Процес набуває організуючого характеру, ініціюється рубцювання та на якомусь етапі процес фіброзування виходить з під контролю. Причини ушкодження, в рівній мірі як і причини прогресуючого фіброзування, до нинішнього часу не встановлені.

Клініка і діагностика

ІЛФ зазвичай проявляється поступово наростаючою задишкою та непродуктивним кашлем, який нерідко має приступоподібний характер і відрізняється рефрактерністю до протикашльових засобів. Серед хворих преваляють чоловіки. ІЛФ типово виникає на шостому або сьомому десятилітті життя. Пацієнти у віці до 50 років зустрічаються рідко, у таких хворих в подальшому можуть проявитися симптоми системного захворювання сполучної тканини, які були відсутні на момент встановлення діагнозу ІЛФ. У більшості хворих період від початку появи симптомів до звернення до лікаря перевищує 6 місяців.

Деформація нігтьових фаланг у вигляді «барабаних паличок» має місце у 25–50 % пацієнтів. При цьому феномен «тріск целофану» у кінці видиху визначається у нижніх відділах, а потім і над всією поверхнею легень. У зарубіжній літературі використовується інший термін – Velcro-type crackles, що означає тріск застібки-«липучки» при її розстібуванні.

Ознаки хронічного легеневого серця (периферичні набряки) можуть спостерігатися на пізніх стадіях захворювання.

Клінічний перебіг ІЛФ характеризується поступовим погіршенням стану хворих, однак часто настає різке прогресування, яке пов'язане із вірусною інфекцією, розвитком пневмонії або дифузного альвеолярного ушкодження.

Присутність морфологічного паттерну звичайної інтерстиціальної пневмонії (ЗІП) є обов'язковою для діагностики ІЛФ.

Таблиця

Критерії звичайної інтерстиціальної пневмонії за даними комп'ютерної томографії високої роздільної здатності

Патерн ЗІП (всі чотири ознаки)	Патерн можливої ЗІП (всі три ознаки)	Невідповідність ЗІП-патерну (яка-небудь із семи ознак)
• Переважає субплевральна і базальна локалізація • Ретикулярні зміни • Стільниковість з або без тракційних бронхоектазів • Відсутність ознак невідповідності ЗІП-патерну (див. третій стовпчик)	• Переважає субплевральна і базальна локалізація • Ретикулярні зміни • Відсутність ознак невідповідності ЗІП-патерну (див. третій стовпчик)	• Переважає локалізація у верхніх або середніх відділах легень • Переважає перибронховаскулярна локалізація • Розповсюджені зміни по типу «матового скла» (за площею переважають ретикулярні зміни) • Розповсюджені мікроевнузли утворення (білатерально, переважно у верхніх долях) • Дифузне мозаїчне збіднення малюнка/повітряні пастки (білатерально, в трьох або більше долях) • Ущільнення у бронхоппульмональному сегменті (сегментах), долі (долях)

Патерн ЗІП за даними комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВРЗ)

КТВРЗ-ознаки — найважливіший компонент діагностики ІЛФ (таблиця, рисунки 1–3). ЗІП характеризується при КТВРЗ ретикулярними тіннями, які часто супроводжуються тракційними бронхоектазами. Зазвичай має місце «стільникова легень», що є вирішальним для встановлення діагнозу. «Стільниковість» при КТВРЗ має вид групових кістозних повітряних просторів частіше діаметром 3–10 мм, але інколи до 2,5 см. Вони звичайно розташовуються субплеврально і характеризуються добре контурованими стінками. Зазвичай має місце «матове скло», але не на стільки виражене, як ретикулярність. Характерним є базальний та периферичний розподіл ЗІП на КТВРЗ, хоча можливий і п'ятнистий.

Наявність супутньої плевральної патології (наприклад, плевральні бляшки, кальцинація, значний плевральний випіт) свідчать про альтернативність етіології ЗІП. Мікроевнузли, повітряні пастки, нестільникові кісти, розповсюджене «матове скло», консолідації або перибронхіальне розташування повинні вказувати на інший діагноз. Може спостерігатися незначне збільшення медіастинальних лімфатичних вузлів (зазвичай до 1,5 см при вимірюванні по короткій осі). Рентгенографія є менш інформативною, ніж КТВРЗ, при підозрі на ІЛФ. За деякими даними, чутливість КТВРЗ в діагностиці ЗІП досягає 90–100 %. Слід, однак, відмітити, що на результати цих досліджень здійснював вплив характер відбору пацієнтів, оскільки хворих включали із гістологічно підтвердженим діагнозом. Тим не менш, патерн ЗІП на КТВРЗ із найбільшою ймовірністю відповідає патерну ЗІП за даними хірургічної біопсії легень. Якщо стільниковість відсутня, але наявні інші критерії ЗІП, мова йде про можливу ЗІП, і тоді необхідна хірургічна біопсія легень з метою уточнення діагнозу. У випадках, коли КТВРЗ не дозволяє діагностувати ЗІП, хірургічна біопсія легень може показати гістопатологічний патерн ЗІП.

Патерн ЗІП: гістопатологічна характеристика

Характерною рисою гістопатологічних ознак і головним діагностичним критерієм є гетерогенне чередування при малому збільшенні зон фіброзу і стільникових змін з ділянками менш ураженої або нормальної паренхіми. Ці гістопатологічні зміни часто спостерігаються в субплевральних і парасептальних зонах. Запалення зазвичай слабе, характеризується плямистою інтерстиціальною інфільтрацією лімфоцитами і плазматичними клітинами з гіперплазією пневмоцитів 2 типу і бронхоальвеолярного епітелію. Зони фіброзу складаються переважно із щіль-

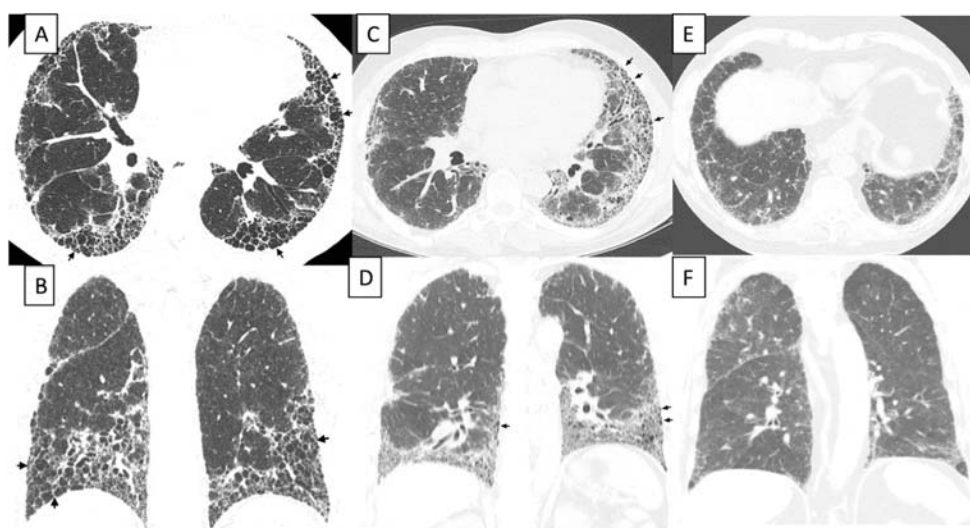


Рис. 1. Комп'ютерні томограми високої роздільної здатності, які демонструють патерн можливої ЗІП.

A і B – ЗІП-патерн з розповсюдженою стільниковістю: переважання базальної і периферичної локалізації ретикулярних змін із багаточисельними шарами стільниковості; C і D – ЗІП-патерн з меншими проявами стільниковості: переважання базальної і периферичної локалізації ретикулярних змін із субплевальною стільниковістю; E і F – патерн можливої ЗІП: переважання базальної і периферичної локалізації ретикулярних змін з помірно вираженими змінами то типу матового скла, але без стільниковості.

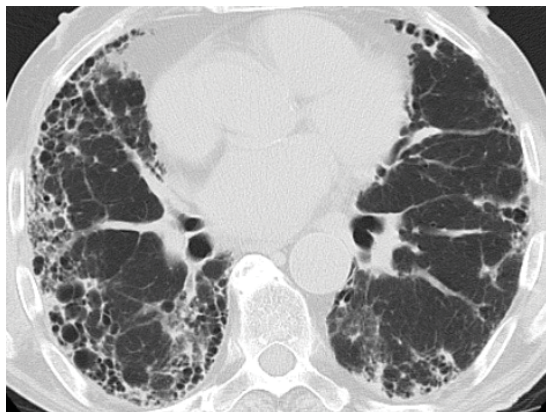


Рис. 2. ІЛФ. КТВРЗ-патерн ЗІП.

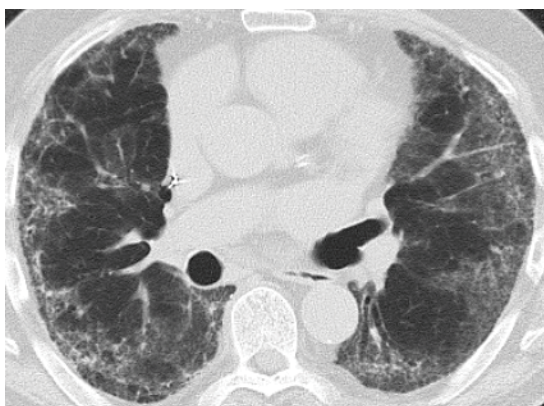


Рис. 3. ІЛФ. КТВРЗ-патерн можливої ЗІП.

ного колагену, хоча також постійно знаходять розсіяні випуклі субепітеліальні вогнища фіброblastів і міофіброblastів у стадії проліферації (так звані вогнища фіброblastів).

Області стільникових змін складаються із кістозних повітряних просторів, які часто вистлані бронхіолярним епітелієм і заповнені слизовими і запальними клітинами. В областях фіброзу і стільникових змін зазвичай спостерігається гладком'язова метаплазія в інтерстиції.

Диференційна діагностика патерну ЗІП відносно нескладна, особливо коли мають місце суворі критерії. Перш за все, ЗІП необхідно диференціювати із захворюваннями сполучної тканини, хронічним екзогенним алергічним альвеолітом і пневмокніозами (особливо асбестозом). У деяких випадках при біопсії знаходять фіброз без вищезазначених критеріїв ЗІП. Такі біоптати визначаються як «некласифікований фіброз». При відсутності гістологічних рис альтернативних захворювань (наприклад, екзогенного алергічного альвеоліту, саркоїдозу та ін.) такі біоптати слід віднести до діагнозу ІЛФ при належній клінічній і рентгенологічній оцінці і після мультидисциплінарного обговорення.

Алгоритм діагностики ІЛФ

Необхідним є ретельне виключення альтернативних захворювань шляхом мультидисциплінарної дискусії (МДД) між пульмонологами, радіологами і патологами. В ситуація, коли така дискусія є неможливою, хворого слід направити до клініки, в якій працюють кваліфіковані спеціалісти.

З урахуванням високої якості доказів у відношенні специфічності КТВРЗ для визнання гістопатологічної картини ЗІП, **хірургічна біопсія легені не є обов'язковою для всіх пацієнтів**.

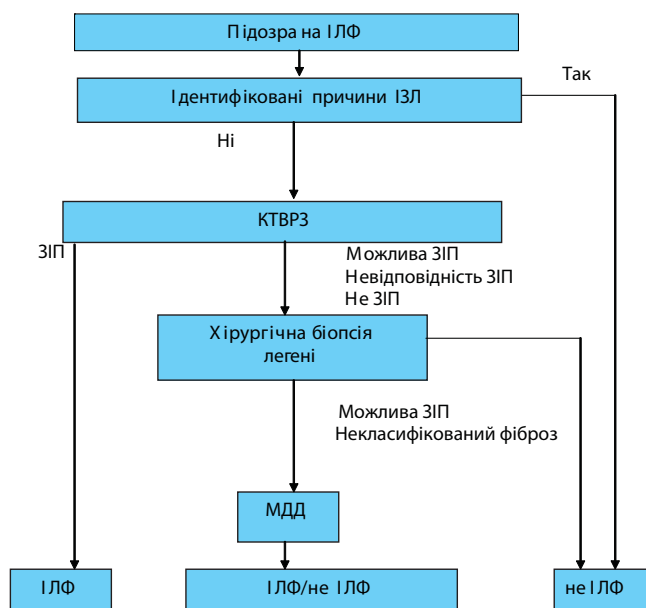


Рис. 4. Алгоритм діагностики ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ).

тив. У сукупності з даними ретельного медичного, професійного і сімейного анамнезу, клінічного обстеження, фізіологічного тестування і лабораторних даних, наявність патерну ЗІП за даними КТВРЗ є достатньою для встановлення діагнозу ІЛФ. Таким чином, точність діагностики інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ) підвищується при клінічній, рентгенологічній і гістологічній кореляції, а також в результаті мультидисциплінарної дискусії серед досвідчених у галузі ІЗЛ спеціалістів. Це особливо важливо у випадках, коли радіологічні і гістопатологічні зразки суперечливі (наприклад, якщо КТВРЗ-ознаки ЗІП відсутні, а результати гістологічного дослідження свідчать на користь ЗІП).

Бронхоскопія, дослідження бронхо-альвеолярного лаважу, показники функції зовнішнього дихання, газового складу і кислотно-основного стану крові не мають діагностичної значущості у хворих ІЛФ. У пацієнтів відмічаються помірні і різко виражені порушення вентиляційної функції легень за рестриктивним типом (показники бронхіальної прохідності відповідають нормі), помірні і тяжкі порушення дифузійної здатності легень; гіпоксемія, рівень якої, як правило, відповідає показанням для проведення оксигенотерапії. Разом із тим, оцінка рестриктивних порушень легеневої вентиляції, дифузійних порушень і гіпоксемії дозволяють лише оцінити ступінь тяжкості ІЗЛ, темпи прогресування хвороби і ефективність призначеної терапії.

Пацієнти з підозрою на ІЛФ (наприклад, хворі із задишкою неясного генезу чи/або кашлем з доказами інтерстиціального захворювання легень — ІЗЛ) повинні бути ретельно обстежені для ідентифікації причин ІЗЛ. Якщо причини не встановлені, наявність ЗІП-патерну, за даними КТВРЗ, є передумовою для діагнозу ІЛФ. При відсутності КТВРЗ-ознак ЗІП діагноз ІЛФ може бути встановлений на підставі сполучення специфічних КТВРЗ-і гістопатологічних ознак. Точність діагностики ІЛФ підвищується в результаті мультидисциплінарної дискусії (МДД) серед експертів у галузі ІЗЛ.

Лікування

Нова угода по веденню ІЛФ [4] базується на принципах доказової медицини. По кожному препарату специфічної тера-

пії всі досяжні докази були градуїзовані за ступенем якості (високий, помірний, низький і дуже низький), а рекомендації були визначені як «за», і «проти», а також як сильні (strong) і слабкі (weak). Сила рекомендації визначається якістю доказів і віддзеркалює кількість хворих, у яких бажані ефекти впевнено перевищують небажані. Рекомендація, що передбачає використання специфічних лікувальних засобів, яка визначена як "Yes", рекомендація, яка заперечує — як "No". Таким чином, рекомендації визначаються як «STRONG- YES», «STRONG-NO», «WEAK-YES», «WEAK-NO».

Сильна рекомендація передбачає, що абсолютна більшість хворих потребує проведення курсу лікування. Слабка рекомендація передбачає, що більшість пацієнтів потребує втручання, але значна частина — ні. *Слід підкреслити, що слабка негативна рекомендація (WEAK-NO) свідчить, що багато пацієнтів не потребує втручання, однак більшість хворих потребує.* Для цієї частини хворих кращим рішенням іноді може бути не рекомендоване доказовою угодою. Фактори, які визначають таке рішення, головним чином пов'язані з цінностями та перевагам хворих. Деякі пацієнти можуть допускати можливість небажаних наслідків, навіть якщо очікуваний корисний ефект незначний, інші — ні.

Рекомендація агресивної протизапальної терапії хворих ІЛФ глюкокортикостероїдами (ГКС) та цитостатичними засобами (ЦС), яка містилась у першій угоді АТО/ЕРОпо ІЛФ [2] в новому положенні визначена як «WEAK-NO». Це обумовлено відсутністю якісних доказів під впливом терапії ГКС і ЦС, збільшення тривалості життя хворих.

Дійсно, рандомізованих контрольованих досліджень (критерій високої якості доказовості) ефективності ГКС і ЦС у хворих ІЛФ практично не проводилось. І в майбутньому їх не слід очікувати, оскільки багатоцентрові рандомізовані дослідження фінансуються фармацевтичними компаніями на етапі маркетингових заходів.

Таким чином, відсутні якісні докази ефективності ГКС і ЦС, але разом із тим, відсутні і якісні докази неефективності протизапальної терапії, оскільки результати наявних спостережень і досліджень із використанням контрольних груп - це низький рівень доказовості, а багатоцентрові дослідження відсутні і їх не буде.

Слід погодитися із тим, що ані ГКС, ані ЦС не здатні зупинити прогресування ІЛФ і суттєво збільшити тривалість життя хворих. Однак у більшості пацієнтів ГКС-терапія у поєднанні з ЦС викликає зменшення задишки і кашлю і таким чином сприяє підвищенню якості життя. Необхідно відмітити, що у частини хворих не лише задишка, але і сухий надсадний кашель на протязі дня і ночі перетворюють їх життя у нестерпне існування. ГКС і ЦС повертають їм сон і надію на покращання.

Рекомендація протизапальної терапії ГКС і ЦС, яка міститься у першій угоді АТО/ЕРОпо ІЛФ [2], не протирічить положенням нової угоди. Безперечно, доказово-обґрунтована угода не може рекомендувати ті або інші медикаментозні втручання, якщо відсутні якісні докази їх ефективності, але разом із тим не може і впевнено їх заперечувати, якщо відсутні якісні докази їх неефективності. В зв'язку із цим нова угода в таких випадках передбачає індивідуальний підхід у кожному конкретному випадку.

Зрозуміло, що необхідно враховувати, щоб очікуваний лікувальний ефект перевищував ризик ускладнень від терапії. Перш за все, це стосується пацієнтів у віці понад 70 років, хворим із значним ступенем ожиріння, супутніми тяжкими захворюваннями серця і судин, цукровим діабетом, остеопорозом, порушеннями функції зовнішнього дихання.

Препаратом із групи ГКС, якому у даному випадку надається перевага, є метілпреднізолон, який володіє значно меншою, у порівнянні із преднізолоном, мінералокортикоїдною

активністю. Препарат призначається в дозі (в розрахунку на преднізолон) 0,5 мг/кг маси тіла на добу протягом 4-х тижнів, потім по 0,25 мг/кг протягом 8-ми тижнів. Після 3-х місяців лікування необхідним є поступове зниження дози до 0,125 мг/кг щоденно, або 0,25 мг/кг через день. Терапію ГКС слід поєднувати із прийомом препаратів калію та кальцію.

У комбінації з ГКС призначається азатіоприн у дозі 2-3 мг/кг маси тіла на добу. Максимальна доза 150 мг на добу. Лікування починають з 50 мг/добу збільшуючи дозу на 25 мг кожні 10 днів під контролем кількості тромбоцитів і лейкоцитів у периферичній крові. Циклофосфамід нині не застосовується у лікуванні хворих ІЛФ внаслідок можливого пневмотоксичного ефекту.

У 2005 році були узагальнені результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження IFIGENIA, яке продемонструвало доцільність приєднання до стандартної терапії ГКС у хворих ІЛФ N-ацетилцистеїну у високих дозах [4]. N-ацетилцистеїн як антиоксидант затримує темпи зниження життєвої ємності легень дифузійної здатності легень. Препарат дозволяє більш успішно, ніж лише імуносупресивна терапія, стабілізувати клініко-функціональні показники у хворих ІЛФ і пом'якшити небажані ефекти, які викликані прийомом ГКС і ЦС. N-ацетилцистеїн рекомендується у дозі 1800 мг на добу протягом 4 тижнів, потім по 600 мг на добу.

Терапія повинна тривати як мінімум 6 місяців. Ефективність визначається шляхом оцінки кількості симптомів, рентгенологічних і функціональних даних.

Найважливішим компонентом лікувального процесу є **моніторинг небажаних ефектів терапії**.

До початку терапії пацієнти мають бути проінформовані щодо потенційного ризику і побічних ефектах кортикостероїдної і цитостатичної терапії. Більшість хворих перносять терапію ГКС задовільно. Однак у частки пацієнтів розвиваються побічні ефекти і ускладнення — пептична виразка шлунку, підвищення внутрішньоочного тиску, гіпертензія, ендокринні і метаболічні зрушення (ожиріння, місяцеподібне обличчя, розлади менструального циклу, гіперглікемія, гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, вторинна недостатність наднирників). Серйозним ускладненням є ушкодження кістково-м'язової системи — остеопороз, компресійні переломи хребта, асептичний некроз головки плечової та стегнової кісток, міопатія. У більш пізні строки лікування можуть ушкоджуватися діафрагмальні і міжреберні м'язи, що ускладнює оцінку ефективності терапії. Психологічні ефекти включають ейфорію, депресію, у людей похилого віку може розвинути психоз. Особливе значення мають методи профілактики остеопорозу у жінок в період менопаузи, у яких навіть відносно короткий курс терапії ГКС (від 3 до 6 міс) може викликати зменшення маси кісткової тканини.

Лікування азатіоприном потребує контролю кількості лейкоцитів і тромбоцитів. Якщо кількість в крові лейкоцитів зменшується до рівня $\leq 4000/\text{мм}^3$, а вміст тромбоцитів падає нижче $100\,000/\text{мм}^3$, лікування слід призупинити або негайно зменшити дозу на 50 %. Контроль темпів поновлення кількості лейкоцитів і тромбоцитів проводять щотижня. Якщо відновлення не спостерігається, препарат слід відмінити до досягнення нормалізації кліткового стану крові.

Азатіоприн характеризується і гепатотоксичною дією. У зв'язку із цим пацієнтам. Які приймають препарат, необхідно щомісячно здійснювати визначення рівня трансаміназ. Лікування слід призупинити або зменшити дозу у випадках, коли вміст аланінамінотрансферази більш, ніж у 3 рази, перевищує нормальний рівень.

На пізніх стадіях ІЛФ внаслідок редукції судинного русла і розладів вентиляційно-перфузійного відношення, у більшості хворих розвивається гіперкапнія, компенсаторний еритроцитоз, що обумовлює розлади реологічних властивостей крові,

внаслідок чого ще у більшому ступені порушується газообмін в легенях, підвищується легенево-артеріальний опір. На цій стадії хвороби рекомендується застосування препаратів на основі сорбітолу (по 200 мл довенно крапельно), який володіє гемодилуційними властивостями. За рахунок більш високої осмолярності ці препарати обумовлюють активну дегідратацію тканин, що має важливе значення при наявності запального набряку стінок альвеол. В результаті зменшується гематокрит, покращується мікроциркуляція в легенях.

У хворих з високим еритроцитозом (гемоглобін — 170-180 г/л і більше) введення інфузійних розчинів рекомендовано поєднувати з дозованим відбором крові (не менше ніж 200,0 мл 2-3 рази через день 2-3 дні в залежності від величини гематокриту).

Дуже важливим методом терапії хворих ІЛФ в стадії сформованої «стільникової легені» є довготривала оксигенотерапія. Показами до тривалої оксигенотерапії є $\text{PaO}_2 \leq 55$ мм рт.ст. $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ у стані спокою.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. *Фещенко, Ю. І.* Національна угода: Ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії: клініка, діагностика, лікування [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. К. Гаврисюк, Н. Є. Моногарова, С. І. Лещенко, А. І. Ячник, І. В. Ліскіна // Укр. пульмонол. журнал. — 2008. — № 3 (Додаток). — С. 38–46.
2. *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.
3. *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.
4. *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.
5. *Demedts, M.* High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis [Text] / M. Demedts et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 2229–2242.