

В. К. Гаврисюк, Я. О. Дзюблик, Є. О. Меренкова, О. В. Страфун, О. В. Биченко ПРОГРЕСУЮЧИЙ ЛЕГЕНЕВИЙ ФІБРОЗ У СВІТЛІ ПОЛОЖЕНЬ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 РОКУ

ДУ «Національний інститут фізіотерпії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»
Центр легеневого фіброзу

ПРОГРЕСУЮЧИЙ ЛЕГЕНЕВИЙ ФІБРОЗ У СВІТЛІ ПОЛОЖЕНЬ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 РОКУ

В. К. Гаврисюк, Я. О. Дзюблик, Є. О. Меренкова, О. В. Страфун,
О. В. Биченко

Резюме

Ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ) – це специфічна форма хронічної прогресуючої інтерстиційної фіброзуючої пневмонії невідомої природи, яка спостерігається в основному у осіб старше 50 років, обмежена ураженням легень та асоційована з гістологічним та/або рентгенологічним патерном звичайної інтерстиційної пневмонії.

У 2000 році Американське торакальне товариство (ATS) та Європейське респіраторне товариство (ERS) опублікували перше міжнародне положення з діагностики та лікування ІЛФ – American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. у 2011 році була опублікована нова настанова з діагностики та ведення ІЛФ, що прийнята ATS, ERS, Японським респіраторним товариством (JRS) та Латиноамериканською торакальною асоціацією (ALAT) — An Official ATS/ERS/JRS/AL : Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management, в 2015 році — розділ «Лікування», а у 2018 році – розділ «Діагностика» у новій редакції.

Відомо, що у частини пацієнтів з такими інтерстиційними захворюваннями легень (ІЗЛ), як ідіопатична неспецифічна інтерстиційна пневмонія, системна склеродермія, пневмоконіоз, хронічна форма гіперсенситивного пневмоніту, лікарсько-індуковані пневмоніти, саркоїдоз, процес фіброзування може набувати прогресуючого неконтрольованого характеру з симптомокомплексом, позначеним як прогресуючий легеневий фіброз (ПЛФ). Крім того, в останні роки опубліковані результати успішного застосування антифібротичної терапії при деяких фіброзуючих ІЗЛ, відмінних від ІЛФ (дослідження SENSICIS, INBUILD).

Все це дало підставу для розширення показань до застосування антифібротичної терапії з включенням до їх переліку інших ІЗЛ із симптомокомплексом ПЛФ. У зв'язку з цим експертами ATS, ERS, JRS та ALAT у травні 2022 року опублікована нова настанова An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults, в якій, поряд з частковими змінами принципів діагностики та терапії ІЛФ, представлені визначення, критерії діагнозу та рекомендації щодо лікування ПЛФ при інших фіброзуючих ІЗЛ.

У статті викладено основні положення нової настанови щодо термінології, діагностики та терапії ПЛФ.

Ключові слова: прогресуючий легеневий фіброз, визначення, критерії діагнозу, лікування.

Укр. пульмонол. журнал. 2022;30(4):51–57.

Гаврисюк Володимир Костянтинович
ДУ «Національний інститут фізіотерпії та пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Завідувач відділення інтерстиційних захворювань легень
Член-кор. НАМН України
Д. мед. н., професор
10, вул. М. Амосова, Київ, 03038, Україна
Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrysyuk@ukr.net

PROGRESSIVE PULMONARY FIBROSIS IN LIGHT OF THE ATS/ERS/ JRS/ALAT 2022 CLINICAL GUIDELINES

V. K. Gavrysyuk, Y. O. Dziublyk, E. O. Merenkova, O. V. Strafun,
O. V. Bychenko

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis – is a specific form of chronic, progressive, fibrosing interstitial pneumonia of unknown cause, which occurs primarily in 50 years and older patients, limited to the lungs, and is associated with the histopathologic and/or radiologic pattern of usual interstitial pneumonia (UIP).

In 2000 American thoracic society (ATS) and European respiratory society (ERS) published the first international; statement on diagnosis and treatment of IPF American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. In 2011 there was published a new statement on diagnosis and treatment of IPF, approved by Japan respiratory society (JTS) and Latin American thoracic society (ALTS) – An Official ATS/ERS/JRS/AL : Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. In 2015 section “Treatment” and in 2018 section “Diagnosis” were revised.

It is known that in part of patients with such interstitial lung diseases (ILD) as idiopathic interstitial pneumonia, systemic sclerosis, pneumoconiosis, chronic hypersensitivity pneumonitis, sarcoidosis the disease may acquire a progressive uncontrolled development with the combination of symptoms called progressive pulmonary fibrosis (PPF). At the same time the results of successful use of antifibrotic therapy have been published recently (SENSICIS, INBUILD studies).

All this provided the rationale for extended indications for use of antifibrotic therapy to cover other ILDs with the features of PPF. In this connection, ATS, ERS, JRS and ALAT experts published in May 2022 An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults, in which along with the partial changes regarding the principles of diagnosis and treatment of IPF, the definition, diagnosis criteria and management of PPF due to other fibrosing ILDs were presented.

The article presents the major statements of new guideline regarding the terminology, diagnosis and treatment of PPF.

Key words: progressive pulmonary fibrosis, definition, diagnosis criteria, treatment.

Ukr. Pulmonol. J. 2022;30(4):51–57.

Volodymyr K. Gavrysyuk
National institute of phthisiology and pulmonology
named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine
Chief of department of interstitial lung disease
Corresponding member of NAMS of Ukraine
Doctor of medicine, professor
10, M. Amosova str., 03038, Kyiv, Ukraine
Tel./fax: 38 044270-35-59, gavrysyuk@ukr.net

Ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ) — це специфічна форма хронічної прогресуючої інтерстиційної фіброзуючої пневмонії невідомої природи, яка спостерігається в основному у осіб старше 50 років, обмежена ураженням легень та асоційована з гістологічним та/або рентгенологічним патерном звичайної інтерстиційної пневмонії (UIP).

Поширеність ІЛФ, за даними епідеміологічних досліджень, проведених у різних країнах, коливається від 1,25 до 63 випадків на 100 000 населення. При цьому ІЛФ характеризується надзвичайно несприятливим прогнозом — середня тривалість життя хворих з моменту встановлення діагнозу становить від 2,5 до 3,5 років [1, 2].

У 2000 році Американське торакальне товариство (ATS) та Європейське респіраторне товариство (ERS) опублікували перше міжнародне положення з діагностики та лікування ІЛФ — American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement [3].

Досвід наукових досліджень, накопичений у наступні 10 років, зумовив необхідність уточнення критеріїв діагностики захворювання та перегляду деяких принципів лікування хворих. У зв'язку з цим у 2011 році була опублікована нова настанова з діагностики та ведення ІЛФ, що прийнята Американським торакальним товариством, Європейським респіраторним товариством, Японським респіраторним товариством (JRS) та Латиноамериканською торакальною асоціацією (ALAT) — An Official ATS/ERS/JRS/AL : Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management [4]. У 2015 році опубліковано розділ «Лікування» [5], а у 2018 році — розділ «Діагностика» [6] у новій редакції.

Зміни принципів та алгоритмів діагностики та терапії ІЛФ з моменту опублікування першого Положення, в результаті яких були суттєво звужені показання до хірургічної біопсії легень для верифікації діагнозу, були обумовлені бурхливим розвитком технологій у галузі комп'ютерної томографії легень. Можливості КТ нині зросли настільки, що у результаті морфологічної діагностики цей метод став успішно конкурувати з методом гістопатологічного дослідження.

Зміни принципів терапії були спричинені перегля-

дом механізмів патогенезу ІЛФ. За період з 2000 року більшість фахівців дійшло висновку, що основною ланкою патогенезу є все ж таки не запалення, а процес фіброзування, який спочатку виконує захисну функцію, а потім з якихось, поки не встановлених, причин набуває неконтрольованого прогресуючого характеру. У зв'язку з цим на зміну глюкокортикостероїдам, що мають потужні протизапальні властивості, прийшли антифібротичні препарати — пірфенідон і нінтеданіб.

Відомо, що у частини пацієнтів з такими інтерстиційними захворюваннями легень (ІЗЛ), як ідіопатична неспецифічна інтерстиційна пневмонія, системна склеродермія, пневмоконіози, хронічна форма гіперсенситивного пневмоніту, лікарсько-індуковані пневмоніти, саркоїдоз, процес фіброзування може набувати прогресуючого неконтрольованого характеру з симптомокомплексом, позначеним як прогресуючий легеневий фіброз (ПЛФ). Крім того, в останні роки опубліковані результати успішного застосування антифібротичної терапії при деяких фіброзуючих ІЗЛ, відмінних від ІЛФ [7, 8].

Все це дало підставу для розширення показань до застосування антифібротичної терапії з включенням до їх переліку інших ІЗЛ із симптомокомплексом ПЛФ. У зв'язку з цим експертами ATS, ERS, JRS та ALAT у травні 2022 року опубліковано нове керівництво An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults [9], в якому, поряд з частковими змінами принципів діагностики та терапії ІЛФ, представлені визначення, критерії діагнозу та рекомендації щодо лікування ПЛФ при інших фіброзуючих ІЗЛ.

Визначення ПЛФ

У пацієнта з ІЗЛ (за винятком ІЛФ) відомої або невідомої етіології, у якого є радіологічні ознаки легеневого фіброзу, ПЛФ визначається як мінімум двома з наступних трьох критеріїв, зазначених протягом останнього року, за відсутності альтернативного пояснення:

1. Погіршення респіраторних симптомів.
2. Фізіологічні ознаки прогресування захворювання.
3. Радіологічні ознаки прогресування захворювання.

Більш детально визначення ПЛФ представлено у табл. 1.

Таблиця 1

Визначення ПЛФ
У пацієнта з ІЗЛ (за винятком ІЛФ) відомої або невідомої етіології, у якого є радіологічні ознаки легеневого фіброзу, ПЛФ визначається як мінімум двома з наступних трьох критеріїв, зазначених протягом останнього року, за відсутності альтернативного пояснення
1. Погіршення респіраторних симптомів
2. Фізіологічні докази прогресування захворювання (будь-який з наступних): a. абсолютне зниження FVC \geq 5 % належного протягом 1 року спостереження b. абсолютне зниження DLCO (з поправкою на гемоглобін) \geq 10 % належного протягом 1 року спостереження
3. Радіологічні докази прогресування захворювання (один або більше з наступних): a. Збільшення протяжності або тяжкості тракційних бронхоектазів та бронхіолоектазів b. Нові ділянки зниження прозорості за типом матового скла з тракційними бронхоектазами c. Нові ділянки м'якої ретикуляції d. Збільшення протяжності чи ступеня вираженості грубої ретикулярної деформації e. Нові ділянки або збільшення ступеня стільникових змін f. Збільшення втрати обсягу частки

Примітка: FVC - форсована життєва ємність легень, DLCO - дифузійна здатність легень за монооксидом вуглецю.

Фіброзуючі захворювання легень, які можуть маніфестувати, як ПЛФ

Потенційно-фіброзуючі інтерстиційні захворювання легень (ІЗЛ)	Гістологічні патерни
Ідіопатична фіброзуюча неспецифічна інтерстиційна пневмонія (F-INSIP)	• F-INSIP [10]
Плевро-паренхімальний фіброеластоз (PPFE)	• Інтраальвеолярний фіброз та еластоз (IAFE) [10] • Може співіснувати з іншими патернами, такими як звичайна інтерстиційна пневмонія (UIP) у хворих з іншими формами супутніх ІЗЛ (наприклад, ІЛФ) [11]
Фіброзуюча організуюча пневмонія (FOP)	• Рубцова організуюча пневмонія [12] • Організуюча пневмонія з супутнім інтерстиційним фіброзом (іноді вторинна по відношенню до дифузного альвеолярного пошкодження/гострої інтерстиційної пневмонії) [10][13]
Фіброзуюче ІЗЛ, асоційоване із захворюванням сполучної тканини (CTD-related ILD)	• F-INSIP, FOP, UIP (використовуються гістопатологічні критерії для ідіопатичних хвороб) [10]
Фіброзуючий гіперсенситивний пневмоніт (HP)	• HP або ймовірний HP [14] • Фібротичний елемент може бути таким, як при UIP, F-INSIP або бронхоцентричний фіброз
Фіброзуюче професійне ІЗЛ	• Залежить від характеру професійного захворювання легень (асбестоз, фіброзуючий HP, силікоз, пневмоконіоз та ін.) [15]
Фіброзуючий Лангерганс-клітинний гістіоцитоз (F-LCH)	• F-LCH [16]
Фіброзуючий саркоїдоз	• Ненекротичні гранульоми з перилімфатичним розподілом та супутнім фіброзом [17]
Некласифіковане фіброзуюче ІЗЛ	• Випадки, позначені терміном «некласифікований», можуть бути визнані тільки після мультидисциплінарної дискусії. Більшість випадків представлені комбінованими або паралельними патернами інтерстиційних пневмоній, що класифікуються, і повинні розглядатися як такі.
Інші ІЗЛ	• Фіброз в асоціації з уродженими дефектами метаболізму, порушення сурфактантного білка, легенева залучення системних порушень та ін.

У настанові підкреслюється, що ПЛФ не є діагнозом, ПЛФ лише доповнює формулу діагнозу фіброзуючого ІЗЛ.

У табл. 2 представлені основні форми фіброзуючих ІЗЛ, які можуть призводити до розвитку ПЛФ.

Крім терміну «прогресуючий легеневий фіброз», комітет експертів розглянув і інші. Комітет не підтримав термін «прогресуюче фіброзуюче ІЗЛ», оскільки прогресування хвороби є результатом ПЛФ за межами інтерстиційного простору в легеневій паренхімі. Експерти також розглянули і не підтримали термін «фенотип» (наприклад, прогресуючий фіброзуючий фенотип), оскільки фенотип передбачає наявність ідентифікованого генотипу — генотип, асоційований з ПЛФ, в даний час невідомий.

Фізіологічні критерії діагностики ПЛФ

Абсолютне зниження FVC

FVC — фізіологічний параметр, який найчастіше використовується для спостереження за пацієнтами з ІЛФ, оскільки цей параметр асоційований з прогнозом [18]. Комітет експертів вибрав абсолютне зниження FVC на 5 % і більше протягом 1 року як один із критеріїв діагностики ПЛФ, який був екстрапольований з літератури про ІЛФ.

Хоча в деяких клінічних дослідженнях використовувалася відносна зміна FVC для оцінки прогресування легеневого фіброзу, комітет надав перевагу використанню абсолютної зміни, тому що вона прогнозує найгірші результати і розглядається як важливий предиктор при ІЛФ [19].

Важливо розуміти, що абсолютні та відносні зміни FVC виявляють різні популяції. Наприклад, пацієнт має початковий показник FVC = 60 % належного. Через 1 рік спостереження зниження FVC досягло 55 %. Абсолютне зниження FVC (60 % — 55 % = 5 %) у комплексі з іншими критеріями дає підстави для діагнозу ПЛФ. Якщо використовувати відносне зниження FVC, то 5 % зниження показника можна отримати вже за зниження FVC до 57 % ((60 % — 57 %): 60 % = 5 %), тобто абсолютне зниження є більш жорстким критерієм діагнозу ПЛФ.

Абсолютне зниження DLCO

На думку експертів, DLCO не була успішною кінцевою точкою в клінічних випробуваннях INBUILD «Ефективність та безпека нінтеданібу у пацієнтів з прогресуючим фіброзуючим інтерстиційним захворюванням легень» [20], RELIEF «Вивчення ефективності та безпеки перорального пірфенідону при прогресуючому та у дослідженні з вивчення пацієнтів з некласифікованим ІЗЛ» [21, 22]. Це зумовлено варіабельністю вимірів при використанні різних методик, а також відсутністю специфічності щодо прогресування легеневого фіброзу. Незважаючи на ці обмеження, зміна DLCO (з поправкою на гемоглобін) є послідовним і сильним предиктором смертності у пацієнтів із різними фіброзуючими захворюваннями легень [23, 24].

Включення комітетом динаміки DLCO як одного з критеріїв ПЛФ потребує виключення альтернативних причин погіршення DLCO, що передбачає проведення аналізу в комплексі з оцінкою даних КТВРЗ.

Комітет визначив клінічно значуще зниження DLCO як абсолютне зниження на 10 % і більше, що виправдо-

вує більш високий поріг у зв'язку з технічними обмеженнями, що впливає на відтворюваність цього виміру. Як у випадку з FVC, комітет вважає за краще використовувати абсолютну зміну величини показника.

Радіологічні критерії ПЛФ

Візуальне визначення прогресування легеневого фіброзу

Прогресування фіброзу зазвичай оцінюють візуально, спираючись на відсоток об'єму легень, що містить фіброзні ознаки у верхній, середній та нижній зонах. Порівнюють розташовані поруч поперечні, фронтальні та сагітальні суміжні зрізи початкового та подальшого КТ-досліджень. Збільшення ступеня фіброзних ознак свідчить про прогресування. До них можуть належати збільшення тракційних бронхоектазів і бронхіолоектазів, нова непрозорість за типом матового скла з тракційними бронхоектазами, нова ретикуляція, підвищена жорсткість ретикулярних змін, нова стільниковість або збільшення колишньої та збільшення втрати об'єму часток.

При ІЛФ прогресування зазвичай проявляється збільшенням ступеня UIP-патерну як у поперечних, так і в корональних зрізах [25–27]. Розмір та кількість стільни-

кових кіст часто збільшуються у міру прогресування хвороби. Розвиток тракційних бронхоектазів та бронхіолоектазів є сильним незалежним предиктором смертності при ІЛФ [28]. Однак при ІЗЛ, відмінних від ІЛФ, характер прогресування варіабельний і може включати еволюцію змін за типом матового скла до ретикулярних змін [26, 29], еволюцію ретикулярності до утворення стільників [29] та/або збільшення тракційних бронхоектазів/бронхіолоектазів. Пацієнти з неспецифічною інтерстиціальною пневмонією можуть прогресувати до UIP-подібного патерну зі стільниковою структурою на КТ [14, 29, 30] (рис.1).

Наступна КТВРЗ показана, коли є клінічна підозра прогресування фіброзу. Оптимальний інтервал спостереження з використанням КТВРЗ для визначення прогресування захворювання невідомий. Обмежені дані свідчать про те, що у хворих на системну склеродермію та стабільну функцію легень повторна КТВР протягом 12–24 місяців може бути корисною для швидкого виявлення прогресування, і, можливо, здатна вплинути на прогноз [31]. Щорічну КТВРЗ можна вважати скринінгом на наявність ускладнень, особливо раку легень.

Важко передбачити пропорцію пацієнтів із ІЗЛ без ІЛФ, у яких розвиватиметься прогресуючий фіброз, проте деякі результати КТВРЗ розглядаються як предиктори прогресування захворювання. Наприклад, на додаток до наявності стільниковості та тракційних бронхоектазів, які асоціюються з поганим прогнозом, відомо, що велика довжина фіброзних змін також є прогностичним фактором смертності при ІЛФ, ІЗЛ при ревматоїдному артриті, системному склерозі, фібротичному гіперсенситивному пневмоніті та некласифікованому ІЗЛ [32].

КТ-ознаки раннього фіброзу легень включають м'яку ретикуляцію, внутрішньодолькові лінії, спотворення архітектоники (неправильні звивисті легеневих судин та дрібних дихальних шляхів, спотворена долькова анатомія) — ізольовані або накладені на ділянки матового скла. Цей патерн, який передбачає інтерстиційні зміни в ранній стадії, може бути виявлений випадково при грудному або черевному КТ-скануванні, виконаному для інших цілей, включаючи скринінг на рак легені (часто асоціюється з гістологічними ознаками фіброзу [33]). Ці випадково ідентифіковані інтерстиційні аномалії легень є незалежним фактором ризику смертності [34]. Принаймні не менше 40 % суб'єктів з такими змінами показують їх прогресування при подальшому КТ-дослідженні через 4–6 років [33].

Перспективним методом оцінки прогресування легеневого фіброзу є кількісна КТ, яка об'єктивніша порівняно з візуальною оцінкою [35, 36]. Потрібна подальша перевірка методу з розробкою стандартизованих протоколів до того, як кількісна КТ буде широко впроваджена у практику.

Доказово-засновані рекомендації щодо лікування ПЛФ без ІЛФ

Пірфенідон. Комітет експертів рекомендує подальше дослідження ефективності, результативності та безпеки пірфенідону як при 1) ІЗЛ без ІЛФ,

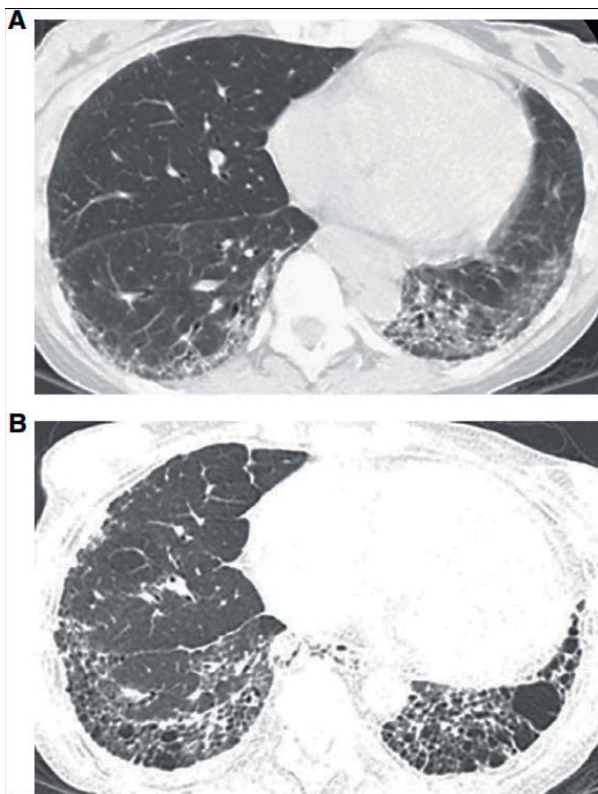


Рис. 1. Прогресуючий легеневий фіброз унаслідок фіброзної неспецифічної інтерстиційної пневмонії (NSIP)

(А) Комп'ютерна томографія у 45-річної жінки зі склеродермією показує переважання змін у нижніх відділах легень, типові для NSIP – ретикулярна аномалія, зміни за типом матового скла з субплевральним збереженням паренхіми. В) Дев'ять років потому фіброз прогресував зі збільшенням ступеня ретикулярної аномалії, посиленням тракційних бронхоектазів та еволюцією ретикулярної аномалії в стільникову структуру. Є невеликі двосторонні плевральні випоті.

що маніфестують ПЛФ в цілому, так і при 2) специфічних типах ІЗЛ без ІЛФ, що викликають ПЛФ.

В обґрунтуванні такого рішення Комітет зазначає таке.

Цілком ймовірно, що антифібротичні препарати, які уповільнюють прогресування хвороби ІЛФ, також можуть уповільнити і прогресування ПЛФ. Один з таких препаратів — пірфенідон — пероральний засіб з проти-запальними, антиоксидантними та антипрофілеративними властивостями, який рекомендується для лікування ІЛФ у попередніх настановах [5].

В результаті систематичного огляду [37] виявлено два рандомізовані дослідження, до яких були включені пацієнти з ПЛФ без ІЛФ з оцінкою ефектів пірфенідону [21, 22]. В одне випробування рандомізували 253 пацієнти з фіброзуючим некласифікованим ІЗЛ для прийому пірфенідону та плацебо з подальшим спостереженням за пацієнтами протягом 24 тижнів [22]. В інше дослідження RELIEF рандомізували 127 пацієнтів з ПЛФ, які отримували пірфенідон та плацебо з періодом подальшого спостереження 48 тижнів [21]. До дослідження RELIEF було включено пацієнтів з хронічним гіперсенситивним пневмонітом; ІЗЛ, асоційованим із захворюваннями сполучної тканини; неспецифічною інтерстиційною пневмонією та фіброзом, спричиненим азбестозом. Це випробування було припинено достроково через повільний набір пацієнтів.

Якість доказів усіх результатів була оцінена комітетом експертів як дуже низька, тому експерти відзначили низьку впевненість в оцінці ефективності пірфенідону і необхідність інтерпретувати результати з обережністю.

Члени Комітету визнали, що пірфенідон є перспективним препаратом у лікуванні ПЛФ без ІЛФ, але висловив два основні побоювання. По-перше, вони були стурбовані тим, що позитивне рішення могло б бути засноване на оцінці ефектів пірфенідону, проведеної тільки у 127 пацієнтів з ПЛФ внаслідок ІЗЛ (крім фіброзуючої некласифікованої ІЗЛ). По-друге, вони були стурбовані тим, що рекомендація до застосування пірфенідону у пацієнтів з некласифікованою ІЗЛ може демотивувати клініцистів у визначенні основного типу ІЗЛ до початку терапії.

Нінтеданіб.

• Ми пропонуємо нінтеданіб для лікування ПЛФ у пацієнтів з безуспішним веденням фіброзуючих ІЗЛ, відмінних від ІЛФ (умовна рекомендація, низька якість доказів).

• Ми рекомендуємо досліджувати ефективність, результативність та безпеку нінтеданібу при певних типах ІЗЛ без ІЛФ, що виявляються ПЛФ.

Систематичний огляд [38] виявив одне рандомізоване дослідження [8] та post hoc аналіз дослідження [39]. У рандомізоване дослідження (INBUILD) було включено 663 пацієнти з ПЛФ для прийому нінтеданібу та плацебо протягом 52 тижнів.

Серед усіх пацієнтів з ПЛФ FVC знижувалася як у групі з нінтеданібом, так і у групі з плацебо, але середньорічне зниження було значно менше (107 мл) в основній групі (нінтеданіб).

Препарат знижував ризик прогресування ІЗЛ у 2,4 рази. Різниця в щорічному зниженні FVC у групах з нінтеданібом і плацебо становила 128 мл/рік серед пацієнтів, які мали радіологічний патерн UIP, тоді як у пацієнтів з КТ-картиною без UIP-патерну вона дорівнювала 75,3 мл/рік [8]. Нінтеданіб зменшив ризик прогресування ІЗЛ у 2,3 рази у пацієнтів з КТ-патерном UIP і не вплинув на цей показник у осіб без UIP.

Пацієнти з ПЛФ, які отримували нінтеданіб, мали менше річне зниження FVC, якщо в основі ІЗЛ лежить ІЗЛ, пов'язане із захворюваннями сполучної тканини (на 106,2 мл/рік менше), фіброзуюча неспецифічна інтерстиційна пневмонія (на 141,7 мл/рік), або фіброзуюча професійна хвороба легень (на 252,8 мл/рік). Однак не було суттєвої різниці у прогресуванні ІЗЛ для будь-якого типу захворювань. Дослідження INBUILD не показало суттєвої смертності серед усіх пацієнтів із ПЛФ.

Серед усіх побічних ефектів у пацієнтів з ПЛФ нінтеданіб підвищував частоту абдомінальних болів (4,2 рази), нудоти (3,1 рази), блювання (3,6 рази), діареї (2,8 рази) зниження маси тіла (3,7 рази) підвищення рівня аспаратамінотрансферази (3,2 рази), аланінамінотрансферази (3,6 рази). та припинення лікування (в 1,9 рази).

Якість доказів для усіх результатів було оцінено як низьку. Це означає, що комітет мав мало впевненості в очікуваних ефектах, тому описані ефекти слід інтерпретувати з обережністю. Загальний рейтинг низької якості ґрунтується на найнижчому рейтингу якості доказів серед критичних результатів та помірній якості доказів для прогресування хвороби.

Рішення експертів зробити умовну рекомендацію для нінтеданібу у пацієнтів з ПЛФ було засноване на двох основних факторах: 1) мало місце статистично значуще зменшення прогресування захворювання, що вимірюється як щорічне зниження FVC, і 2) побічні ефекти зворотні при припиненні прийому медикаменту.

Комітет визнав, що ефект терапії може відрізнятися залежно від типів ІЗЛ, що лежать в основі ПЛФ, і ведення хворих може бути засноване з урахуванням цього. Однак на даний момент недостатньо даних для підтримки цілеспрямованого підходу. Отже, комітет зробив дослідницьку рекомендацію — вивчити ефективність, результативність та безпеку нінтеданібу у пацієнтів із ПЛФ, обумовленим певними типами ІЗЛ.

На закінчення комітет експертів підкреслив, що рекомендації не можуть враховувати всі унікальні клінічні обставини, і їх слід переглядати в міру того, як нові докази будуть опубліковані.

ЛІТЕРАТУРА

- Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174:810–816.
- Fernandez-Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2010;137:129–137.
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161:646–664.
- 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.
- 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.
- Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018;198(5):e44–e68.
- Distler O, Highland KB, Martina Gahlemann M, et al. For the SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:2518–2528.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. For the INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:1718–1727.
- An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. *Am. J. of Respir. Crit. Care Med.* 2022;205(9):e18–e47.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al.; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;188:733–748.
- Khuroy R, Macaluso C, Montero M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a review of histopathological features and the relationship between histologic parameters and survival. *Am. J. Surg. Pathol.* 2017;41:1683–1689.
- Yousem SA. Cicatricial variant of cryptogenic organizing pneumonia. *Hum. Pathol.* 2017;64:76–82.
- Beardsley B, Rassi D. Fibrosing organising pneumonia. *J. Clin. Pathol.* 2013;66:875–881.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: an official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;202:e36–e69.
- Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al. Pathology of asbestosis—an update of the diagnostic criteria: report of the Asbestosis Committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:462–480.
- Larsen BT, Smith ML, Elicker BM, et al. Diagnostic approach to advanced fibrotic interstitial lung disease: bringing together clinical, radiologic, and histologic clues. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2017;141:901–915.
- Zhang C, Chan KM, Schmidt LA, et al. Histopathology of explanted lungs from patients with a diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2016;149:499–507.
- Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis—FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1189–1191.
- du Bois RM, 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.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:1718–1727.
- Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al. RELIEF Investigators. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir. Med.* 2021;9:476–486.
- Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2020;8:147–157.
- Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;168:538–542.
- Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2013;42:750–757.
- Akira M, Inoue Y, Arai T, et al. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax.* 2011;66:61–65.
- Lee HY, Lee KS, Jeong YJ, et al. High-resolution CT findings in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias with little honeycombing: serial changes and prognostic implications. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012;199:982–989.
- Yamauchi H, Bando M, Baba T, et al. Clinical course and changes in high-resolution computed tomography findings in patients with idiopathic pulmonary fibrosis without honeycombing. *PLoS One.* 2016;11:e0166168.
- Jacob J, Aksman L, Mogulkoc N, et al. Serial CT analysis in idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of visual features that determine patient outcome. *Thorax.* 2020;75:648–654.
- Silva CIS, Muller NL, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: changes in pattern and distribution of disease over time. *Radiology* 2008;247:251–259.
- Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2018;52:1800443.
- Carnevale A, Silva M, Maietti E, et al. Longitudinal change during follow-up of systemic sclerosis: correlation between high-resolution computed tomography and pulmonary function tests. *Clin. Rheumatol.* 2021;40:213–219.
- Kolb M, Vasakova M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019;20:57.
- Putnam RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, et al. Imaging patterns are associated with interstitial lung abnormality progression and mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;200:175–183.

REFERENCES

- Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174:810–816.
- Fernandez-Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2010;137:129–137.
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161:646–664.
- 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.
- 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.
- Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018;198(5):e44–e68.
- Distler O, Highland KB, Martina Gahlemann M, et al. For the SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:2518–2528.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. For the INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:1718–1727.
- An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. *Am. J. of Respir. Crit. Care Med.* 2022;205(9):e18–e47.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al.; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;188:733–748.
- Khuroy R, Macaluso C, Montero M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a review of histopathological features and the relationship between histologic parameters and survival. *Am. J. Surg. Pathol.* 2017;41:1683–1689.
- Yousem SA. Cicatricial variant of cryptogenic organizing pneumonia. *Hum. Pathol.* 2017;64:76–82.
- Beardsley B, Rassi D. Fibrosing organising pneumonia. *J. Clin. Pathol.* 2013;66:875–881.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: an official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;202:e36–e69.
- Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al. Pathology of asbestosis—an update of the diagnostic criteria: report of the Asbestosis Committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:462–480.
- Larsen BT, Smith ML, Elicker BM, et al. Diagnostic approach to advanced fibrotic interstitial lung disease: bringing together clinical, radiologic, and histologic clues. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2017;141:901–915.
- Zhang C, Chan KM, Schmidt LA, et al. Histopathology of explanted lungs from patients with a diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2016;149:499–507.
- Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis—FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1189–1191.
- du Bois RM, 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.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:1718–1727.
- Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al. RELIEF Investigators. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir. Med.* 2021;9:476–486.
- Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2020;8:147–157.
- Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;168:538–542.
- Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2013;42:750–757.
- Akira M, Inoue Y, Arai T, et al. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax.* 2011;66:61–65.
- Lee HY, Lee KS, Jeong YJ, et al. High-resolution CT findings in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias with little honeycombing: serial changes and prognostic implications. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012;199:982–989.
- Yamauchi H, Bando M, Baba T, et al. Clinical course and changes in high-resolution computed tomography findings in patients with idiopathic pulmonary fibrosis without honeycombing. *PLoS One.* 2016;11:e0166168.
- Jacob J, Aksman L, Mogulkoc N, et al. Serial CT analysis in idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of visual features that determine patient outcome. *Thorax.* 2020;75:648–654.
- Silva CIS, Muller NL, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: changes in pattern and distribution of disease over time. *Radiology* 2008;247:251–259.
- Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2018;52:1800443.
- Carnevale A, Silva M, Maietti E, et al. Longitudinal change during follow-up of systemic sclerosis: correlation between high-resolution computed tomography and pulmonary function tests. *Clin. Rheumatol.* 2021;40:213–219.
- Kolb M, Vasakova M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019;20:57.
- Putnam RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, et al. Imaging patterns are associated with interstitial lung abnormality progression and mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;200:175–183.
- Hatabu H, Hunninghake GM, Lynch DA. Interstitial lung abnormality: recognition and perspectives. *Radiology.* 2019;291:1–3.

34. Hatabu H, Hunninghake GM, Lynch DA. Interstitial lung abnormality: recognition and perspectives. *Radiology*. 2019;291:1–3.
35. Hansell DM, Goldin JG, King TE Jr, et al. CT staging and monitoring of fibrotic interstitial lung diseases in clinical practice and treatment trials: a position paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir. Med.* 2015;3:483–496.
36. Wu X, Kim GH, Salisbury ML, et al. Computed tomographic biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: the future of quantitative analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;199:12–21.
37. Ghazipura MHT, Mammen MJ, Bissell B, et al. Pirfenidone in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(6):1031–1039.
38. Ghazipura MHM, Mammen MJ, Herman DD, et al. *Nintedanib in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.* *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2022;19(6):1040–1049.
39. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:453–460.
35. Hansell DM, Goldin JG, King TE Jr, et al. CT staging and monitoring of fibrotic interstitial lung diseases in clinical practice and treatment trials: a position paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir. Med.* 2015;3:483–496.
36. Wu X, Kim GH, Salisbury ML, et al. Computed tomographic biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: the future of quantitative analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;199:12–21.
37. Ghazipura MHT, Mammen MJ, Bissell B, et al. Pirfenidone in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(6):1031–1039.
38. Ghazipura MHM, Mammen MJ, Herman DD, et al. *Nintedanib in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.* *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2022;19(6):1040–1049.
39. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:453–460.