

INTERSTITIAL LUNG DISEASES: A VIEW ON THE PROBLEM

O.G. Sych¹, Y.O. Dziublyk², T.F. Liubarets¹¹*O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*²*State institution «Yanovsky National Scientific Center of Phthysiology, Pulmonology and Allergology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

Introduction. *The prevalence of interstitial lung diseases (ILD) has been steadily increasing in recent decades both in the world and in Ukraine. Given the heterogeneity of ILDs, the complexity of their diagnosis and treatment, this problem is one of the most relevant for specialists in the field of respiratory medicine, general practitioners – family medicine and other therapeutic specialists.*

Purpose. *To analyze the literature data regarding the etiology, pathogenesis, modern classifications, algorithms for the diagnosis and treatment of ILD.*

Materials and methods. *The article uses the bibliographical method. Literature data are presented, in particular the results of a meta-analysis conducted by specialists from Europe, Asia, North and South America over the past decades regarding different phenotypes of ILD (progressive, non-progressive disease variants, idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)).*

Results. *Numerous epidemiological studies on the prevalence and mortality from ILD, conducted in various countries of Europe, South and North America, and Asia over the past two decades, indicate progressive trends in the growth of their prevalence. The features of the etiological factors of ILD, their relationship with previous inflammatory diseases, autoimmune pathology, individual occupational factors, and other potential risks of their occurrence (taking medications, undergoing radiation therapy) are analyzed. The modern classification of ILD is presented, which takes into account the etiology and mechanisms of the formation of specific inflammatory/fibrotic changes in lung tissue. The clinical features of ILD with different phenotypes (fibrosing ILD, in particular progressive and non-progressive disease variants, ILF) are considered. Modern approaches to the therapy of ILD are presented, including immunomodulatory agents (tocilizumab, rituximab, mycophenolate mofetil) and new antifibrotic drugs (nintedanib and pirfenidone) to slow the progression of these diseases, and new directions for their treatment (lung transplantation) are identified.*

Conclusions. *The literature data presented in the review indicate the need to standardize algorithms for the diagnosis and treatment of ILD, which will ensure the provision of full medical care, improve the quality and extend the life expectancy of this category of patients.*

Keywords: *interstitial lung diseases, progressive pulmonary fibrosis, idiopathic pulmonary fibrosis, antifibrotic therapy*

ІНТЕРСТИЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

О.Г. Сич¹, Я.О. Дзюблик², Т.Ф. Любарець¹¹*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна*²*Державна установа «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна*

Вступ. *Поширеність інтерстиційних захворювань легень (ІЗЛ) протягом останніх десятиліть як у світі, так і в Україні невпинно зростає. Враховуючи гетерогенність ІЗЛ, складність їх діагностики та лікування, ця проблема є однією з найбільш актуальних для спеціалістів галузі респіраторної медицини, лікарів загальної практики – сімейної медицини та інших фахівців терапевтичного профілю.*

Мета: *Проаналізувати дані літератури стосовно етіології, патогенезу, сучасних класифікацій, алгоритмів діагностики та лікування інтерстиційних захворювань легень.*

Матеріали та методи. *В статті використано бібліографічний метод. Представлено дані літератури, зокрема результати мета-аналізу, проведеного фахівцями країн Європи, Азії, Північної та Південної Америки протягом останніх десятиліть стосовно різних фенотипів ІЗЛ (прогресуючі, не прогресуючі варіанти захворювань, ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ)).*

Результати. *Численні епідеміологічні дослідження стосовно поширеності та смертності від ІЗЛ, проведені в різних країнах Європи, Південної та Північної Америки, Азії протягом останніх двох десятиліть,*

свідчать про прогресивні тенденції зростання їх поширеності. Проаналізовано особливості етіологічних чинників ІЗЛ, їх взаємозв'язок з перенесеними захворюваннями запального генезу, аутоімунною патологією, окремими професійними чинниками, інші потенційні ризики їх виникнення (прийом лікарських засобів, проведення променевої терапії). Представлено сучасну класифікацію ІЗЛ, яка враховує етіологію та механізми формування специфічних запальних/фіброзних змін легеневої тканини. Розглянуто клінічні особливості ІЗЛ з різним фенотипом (фіброзуючі ІЗЛ, зокрема прогресуючі та не прогресуючі варіанти захворювань, ІЛФ). Представлено сучасні підходи до терапії ІЗЛ із включенням імуномодуючих засобів (тоцилізумаб, ритуксимаб, мікофенолату мофетил) та новітніх антифібротичних препаратів (нінтеданіб та пірфенідон) для сповільнення прогресії цих захворювань, визначено нові напрямки їх лікування (трансплантація легень).

Висновки. Представлені в огляді дані літератури свідчать про необхідність стандартизації алгоритмів діагностики і лікування ІЗЛ, що дозволить забезпечити надання медичної допомоги у повному обсязі, покращити якість та подовжити тривалість життя даної цієї категорії пацієнтів.

Ключові слова: інтерстиційні захворювання легень, прогресуючий легеневий фіброз, ідіопатичний легеневий фіброз, антифібротична терапія.

Вступ. Інтерстиційні захворювання легень (ІЗЛ) – збірний термін, що включає різноманітну групу легневих захворювань, які характеризуються наявністю неінфекційних інфільтратів, найчастіше в легеневому інтерстиції та альвеолах, і в деяких випадках призводять до порушень архітекtonіки внаслідок незворотних фібротичних змін тканини легень [1]. Інтерстицій являє собою простір між базальними мембранами епітеліального покриття альвеол та ендотеліальних клітин судин капілярного русла, розташованих у міжальвеолярних перетинках. При ІЗЛ ця анатомічна структура пошкоджується першою. Досить часто також уражаються альвеолярні простори, структура периферичних повітроносних шляхів та судини, розташовані поздовжньо до ушкоджених базальних мембран.

Мета: Проаналізувати дані літератури стосовно етіології, патогенезу, сучасних класифікацій, алгоритмів діагностики та лікування інтерстиційних захворювань легень.

Матеріали та методи. В статті використано бібліографічний метод. Представлено дані літератури, зокрема результати мета-аналізу, проведеного фахівцями країн Європи, Азії, Північної та Південної Америки протягом останніх десятиліть стосовно різних фенотипів ІЗЛ (прогресуючі, не прогресуючі варіанти захворювань, ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ)).

Результати та обговорення. Відповідно до даних останніх років, група ІЗЛ включає понад 200 нозологічних одиниць, що відрізняються за етіологією, патогенетичними механізмами розвитку, тяжкістю протікання та прогнозом [1-4]. При окремих ІЗЛ може

мати місце регрес клінічних проявів з частковою нормалізацією стану пацієнтів, навіть без фармакологічної корекції, однак для більшості захворювань цієї групи (ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ), прогресуючий легеневий фіброз (ПЛФ)) характерне невинне прогресування. Прояви ПЛФ включають клінічні ознаки (задишка, кашель та ознаки гіпоксії, такі як швидка втомлюваність, запаморочення, порушення пам'яті, ціаноз покривів шкіри та слизових оболонок); порушення функції легень (підтверджується функціональними тестами – спірометрія, бодіплетизмографія, дифузійна здатність легень); морфологічні зміни, які визначаються за візуалізаційними методами та результатами біопсії (наявність дифузних двосторонніх інфільтратів легеневої тканини, ознаки запалення, фібротичні зміни) [5]. Комплекс цих порушень в кінцевому результаті обмежує щоденну активність та знижує якість життя, призводить до розвитку дихальної недостатності та передчасної смерті пацієнтів, незважаючи на проведення лікування [4].

Складність отримання чітких епідеміологічних даних стосовно захворюваності і розповсюдженості ІЗЛ обумовлена рядом причин [4, 6, 7]. Однією з них є їх гетерогенність і численність (понад 200 нозологічних одиниць) [2, 34]. Для частини ІЗЛ етіологія все ще потребує подальшого уточнення. Пошук чинників, що сприяють їх виникненню, є необхідним для ранньої діагностики і дозволить розробити сучасні класифікації цих захворювань [4, 6, 7]. Потрібно зазначити, що на етапі первинного звернення пацієнта, ІЗЛ визначаються на різних стадіях прогресування, і це не завжди відповідає первинній стадії маніфестації процесу [8]. Також необхідно враховувати

відсутність уніфікованих підходів до накопичення даних стосовно захворюваності та поширеності ІЗЛ у реєстрах різних країн, що зумовлено етнічними і соціально-економічними умовами. Усе вище зазначене створює підґрунтя для оновлення критеріїв діагностики і класифікації ІЗЛ.

Численні дослідження свідчать, що захворюваність на ІЗЛ у світі невпинно зростає. Це підтверджують дані мета-аналізу, проведеного [9] із включенням спостережень за період тривалістю 9 років. Показано, що порівняно з 2010 роком, в 2019 році захворюваність та поширеність ІЗЛ підвищились, відповідно, на 9,4% і 14% [9]. Разом із тим, дослідники зазначають, що смертність внаслідок ІЗЛ різнилась з урахуванням статі і серед жінок була нижчою на 8 % порівняно з чоловіками [10]. Тягар захворювання, визначений за показником DALY (Disability-adjusted life year – показник загального тягара хвороб, виражений в кількості років, втрачених через поганий стан здоров'я, інвалідність або передчасну смерть), залежав від патології, яка обумовила виникнення ІЗЛ. Так, ІЗЛ на тлі саркоїдозу обумовили в 2019 році 3,8 мільйона із загальної кількості 4,7 мільйонів DALY-років, пов'язаних з цим захворюванням у світі. ІЗЛ на тлі таких захворювань як ревматоїдний артрит, системна склеродермія, змішане захворювання сполучної тканини обумовили втрату 23,2 мільйонів DALY-років у всьому світі в 2019 році.

В роботі [1] проаналізовано асоціацію ІЗЛ з різноманітними захворюваннями і окремими професійними чинниками. Показано, що при склеродермії поширеність ІЗЛ варіює від 26,1 до 88,1%, при ревматоїдному артриті – від 0,6 до 63,7 %. В цьому ж дослідженні не виявлено змін щодо зростання поширеності ІЗЛ на тлі пневмоконіозу (аналіз показників 2019 року співставлено з 1990 роком). В той же час, дослідниками з Китаю встановлено, що пневмоконіоз у 90,0% виникає як професійне захворювання і асоціюється з ІЗЛ [11]. Відмічено значну гетерогенність зареєстрованих варіантів ІЗЛ [9]. Також показано, що смертність від ІЗЛ та тлі саркоїдозу легень є стабільно високою, а частота та поширеність цих захворювань в світі зростає [11].

Усе вище зазначене підтверджує, що для отримання коректних даних стосовно поширеності ІЗЛ, необхідно стандартизувати

діагностику цієї групи захворювань [1]. Проспективні дослідження для виявлення категорій осіб з найвищими факторами ризику ІЗЛ повинні включати генетичні та молекулярні дослідження із визначенням і впровадженням в практику стандартизованих предикторів прогресування захворювань. Це надасть можливість прогнозувати клінічний перебіг ІЗЛ, своєчасно призначати ефективне лікування, яке сповільнить процес фіброзування, і, таким чином, дозволить покращити якість життя пацієнтів.

В спектрі ІЗЛ окремо виділяють групу фіброзуючих ІЗЛ (ФІЗЛ), що включають прогресуючі та не прогресуючі варіанти захворювань [12, 13]. Термін «прогресуючі ФІЗЛ» на сьогодні пропонують замінити терміном «прогресуючий легеневий фіброз» (ПЛФ) [3]. Консенсусне визначення терміну ПЛФ наведено в Клінічній настанові Американського торакального товариства (ATS), Європейського респіраторного товариства (ERS), Японського респіраторного товариства (JRS) та Латиноамериканського торакального товариства (ALAT) у редакції 2022 року [3]. Відповідно до цієї Клінічної настанови, ПЛФ визначається за наявності принаймні двох з наступних трьох критеріїв, які виникли протягом поточного року:

- прогресування респіраторних симптомів (задишка, кашель);
- фізіологічні ознаки прогресування захворювання, які визначаються на підставі абсолютного зниження ФЖЄЛ на $\geq 5\%$ протягом 1 року або абсолютне зниження дифузійної здатності для монооксиду вуглецю (DLCO) $\geq 10\%$ протягом 1 року [14];
- рентгенологічні ознаки прогресування фіброзу за результатами КТВР протягом ≤ 24 місяців (тракційні бронхоектази, сітчасті зміни (ретикуляції) з наявністю або відсутністю стільникових змін) [15-17].

ФІЗЛ більшою мірою, порівняно з іншими ІЗЛ, характеризуються несприятливим прогнозом, призводять до швидкого зниження якості життя і передчасної смерті пацієнтів. Для всіх захворювань з групи ПЛФ базисним методом лікування залишається протизапальна терапія із призначенням глюкокортикостероїдних препаратів. Однією з опцій при значному ураженні легеневого інтерстицію фібротичним процесом є призначення специфічної антифібротичної терапії – інгібіторів протеїнази (нінтеданіб) [3]. На сьогодні схваленим препаратом, що

стримує процес фіброзування при ПЛФ також є пірфенідон. З урахуванням специфіки лікування ПЛФ, епідеміологічні дані стосовно його поширеності мають важливе значення для планування об'єму і напрямків найбільш ефективного використання терапевтичних ресурсів, оскільки антифібротичні препарати нового покоління є достатньо вартісними.

Накопичені останніми роками дані дозволили ряду авторів провести мета-аналіз поширеності, захворюваності та смертності від різноманітних варіантів ФІЗЛ [12, 14, 18, 19]. Серед цієї групи захворювань на сьогодні виділяють наступні варіанти: ПЛФ; ІЛФ, як найбільш поширений варіант ФІЗЛ (складає понад 50 % усіх ФІЗЛ), що призводить до швидкого зниження якості життя та смертності пацієнтів; легеневий фіброз без ознак прогресування (ЛФ). В ряді робіт, зокрема з Кореї та країн Європи проаналізовано динаміку поширеності ФІЗЛ з різними фенотипами [12, 14].

Зокрема, у дослідженні [12] показано, що поширеність ЛФ залишається стабільною, у той час як поширеність ІЛФ та інших ПЛФ стрімко зростала протягом останніх 8 років. В 2018 році поширеність ІЛФ становила 16,9 випадків на 100000, ПЛФ та ЛФ, визначалась на рівні, відповідно, 10,4 та 11,7 на 100000. У 2018 році захворюваність на ІЛФ складала 6,2 випадки на 100000, що більш ніж удвічі перевищує показник 2012 року, а ПЛФ – 3,1 на 100000, тобто була в 1,5 рази вищою порівняно з 2012 роком. У 2018 році показники смертності становили для ІЛФ 10,3%, для захворювань з групи ПЛФ – 12,2%. Смертність від ПЛФ перевищувала смертність від ІЛФ протягом усіх років спостереження.

У ряді досліджень з країн Європи було також вивчено розповсюдженість захворювань з групи ПЛФ, які визначались з урахуванням ФЖЄЛ та результатів проведення КТВР [14]. Найбільш часто діагностувались: ІЛФ (23,0%), ІЗЛ, пов'язані із захворюваннями сполучної тканини (22,0%), гіперсенситивний пневмоніт (13,0%), некласифіковані ІЗЛ (10,0%), ІЗЛ, асоційовані з саркоїдозом (8,0%). Серед осіб старшого віку найбільш поширеним діагнозом був ІЛФ, серед обстежених середнього віку частіше діагностувались захворювання з підгрупи ПЛФ. ІЗЛ без фіброзування були найбільш розповсюджені серед людей молодого віку. Аналіз ймовірних чинників, пов'язаних з ПЛФ, заперечує зв'язок цієї патології з проведенням попереднього лікування ІЗЛ, курінням та

статтю. Виживаність пацієнтів з ПЛФ та ІЛФ суттєво не відрізнялась і була значно нижчою, ніж при ФІЗЛ та ІЗЛ без фіброзуючого фенотипу.

Дослідженням, проведеним в Італії [18], встановлено, що серед пацієнтів з ФІЗЛ у 31,0% було діагностовано ПЛФ (середній вік становив 66 років), переважали чоловіки (60,0% обстежених). Найчастіше зустрічались пацієнти з ідіопатичною неспецифічною інтерстиціальною пневмонією (28,0%). ІЗЛ, асоційовані із захворюваннями сполучної тканини, становили 20 %, хронічний гіперсенситивний пневмоніт визначався на рівні 17,0%. Більшість пацієнтів (81,0%) було віднесено до категорії ПЛФ за критерієм зниження ФЖЄЛ на $\geq 10,0\%$. До цієї групи не було включено хворих (19,0%), у яких спостерігалось незначне зниження ФЖЄЛ (від 5,0 до 10,0%), пов'язане з погіршенням респіраторних симптомів, або збільшенням ступеня фібротичних змін за даними КТВР. Прогресування захворювання мало місце, в середньому, через 18 місяців після встановлення діагнозу.

Спираючись на результати мета-аналізу медикаментозно-індукованих ІЗЛ, найбільший вплив на розвиток цих захворювань має аміодарон, препарати для лікування онкологічної/гематологічної патології (блеоміцин, гемцитабін, метотрексат), антибактеріальні препарати (нітрофуранові похідні, даптоміцин) [20]. Не виявлено окремих специфічних візуалізаційних патернів медикаментозно-індукованих ІЗЛ, летальність при цій патології перевищує 50,0%, а найбільш суттєвим прогностичним критерієм є тяжкість стану пацієнта при первинному зверненні. Для лікування медикаментозно-індукованих ІЗЛ найбільш часто використовують глюкокортикостероїди.

Розвиток радіаційно-індукованих ІЗЛ є одним з основних ускладнень при проведенні променевої терапії на область грудної клітки у зв'язку з онкологічними чи гематологічними захворюваннями [21]. Перша стадія ураження проявляється розвитком радіаційно-індукованого пневмоніту, який надалі може трансформуватись в наступну стадію – променевий фіброз. Для раннього виявлення ураження легеневої тканини, при проведенні променевої терапії у пацієнтів необхідно проводити скринінгові функціональні дослідження дихальної системи (спірометрію, бодіплетизмографію).

Результати численних досліджень, проведення мета-аналізу даних, отриманих фахівцями різних країн, дозволили систематизувати ПЛФ з урахуванням

етиологічних чинників їх виникнення та особливостей клінічного перебігу, що представлено в класифікації 2019 року (табл. 1) [15].

Таблиця 1

**Класифікації захворювань групи ПЛФ
(Vincent Cottin et al., 2019)**

Група	Варіанти захворювань	Характеристика
Ідіопатичні інтерстиційні пневмонії (ІІП)	<ul style="list-style-type: none"> • Ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ) • Неспецифічна інтерстиційна пневмонія (НСІП) • Криптогенна організуюча пневмонія (КОП) • Гостра інтерстиційна пневмонія (ГІП) 	Захворювання без чітко встановленої етіології розвитку
ІЗЛ, асоційовані з аутоімунними захворюваннями	<ul style="list-style-type: none"> • Системна склеродермія • Ревматоїдний артрит • Поліміозит/дерматомиозит • Системний червоний вовчак 	Інтерстиційне ураження легень, як частина системного запального процесу
Гіперсенситивний пневмоніт (ГП)	<ul style="list-style-type: none"> • Гострий/хронічний (прогресуюча форма) 	Виникає через тривалий інгаляційний вплив органічних молекул або хімічних елементів
ІЗЛ, асоційовані з професійними та/чи екологічними чинниками	<ul style="list-style-type: none"> • Азбестоз • Силікоз • Хронічний бериліоз 	Виникає через тривалий інгаляційний вплив пилу чи токсичних часток
ІЗЛ, асоційовані з впливом медикаментів чи іонізуючим випромінюванням	<ul style="list-style-type: none"> • Амідарон-індукований фіброз • Метотрексат-індукований фіброз • Радіаційний фіброз 	Виникає через вплив медикаментів чи іонізуючого випромінювання, частіше можуть мати незворотній характер

Окрему увагу фахівців привертає ІЛФ, оскільки це захворювання посідає перше місце за поширеністю серед захворювань підгрупи ФІЗЛ [3, 22-29]. ІЛФ – це хронічне ІЗЛ з прогресуючим фіброзуючим фенотипом без чітко встановленої етіології, що призводить до швидкого зниження функції легень і передчасної смерті пацієнтів. В основі патогенезу захворювання лежить аномальне заміщення інтерстицію фіброзною тканиною, що зумовлює порушення структури та функції легень. Дані стосовно захворюваності на ІЛФ широко варіюють. За даними [1], поширеність ІЛФ становить від 7 до 1650 випадків на 100 000 осіб. ІЛФ, головним чином, уражає людей старшої вікової групи (вік понад 50 років, частіше – старших за 65 років) [1, 3]. Співвідношення чоловіки/жінки становить 2–3/1, за наявності куріння в анамнезі [12]. Однією з патогенетичних особливостей ІЛФ є виникнення фібротичних змін за відсутності попереднього запального процесу в легеневій тканині, тоді як при інших варіантах ФІЗЛ фіброз пов'язаний із перенесеним запаленням [30, 31].

Оскільки епідеміологічних даних стосовно поширеності ІЛФ недостатньо, що пов'язано з складністю їх діагностики, особливо в країнах з низьким/середнім рівнем доходу, для накопичення даних стосовно цих захворювань в Європі було створено декілька реєстрів [32]. Огляд Європейських реєстрів включив дослідження когорти з 1620 пацієнтів (середній вік обстежених на момент встановлення діагнозу ІЛФ – 67,6 років), 71 % яких склали чоловіки, з них курці – 63,0 % [32]. Біля 75 % випадків було включено до реєстрів в ранні терміни після встановлення діагнозу (впродовж перших 6 місяців). Середня виживаність пацієнтів становила 4,5 року, у 45,0% пацієнтів виживаність сягала понад 5 років. За наявності супутніх захворювань, таких як легенева гіпертензія та рак легень, смертність була вищою і визначалась на рівні 2,0 (95,0% ДІ: 1,5–2,9) та, відповідно, 2,6 (95,0% ДІ: 1,3–4,9).

Проведено аналіз даних стосовно ІЛФ в декількох реєстрах США і Південної Америки (Бразилії) [3, 23]. Показано, що захворюваність та поширеність ІЛФ щорічно зростають, сягаючи 8 та 28 випадків на 100 000,

відповідно [23]. За дані реєстрів США встановлено, що захворюваність на ІЛФ визначається на рівні 3,5–5,1 на 100000 і, відповідно, поширеність сягає 7,1–9,4 на 100000 населення. Смертність серед пацієнтів з даним захворюванням висока, а виживаність без лікування не перевищує 3–5 років [33].

Гетерогенність ІЗЛ обумовлює складність їх діагностики. На сьогодні одним з перспективних напрямків діагностики ІЗЛ є застосування інструментальних, зокрема візуалізаційних, методів обстеження [34, 35].

Традиційно для діагностики ІЗЛ застосовуються функціональні методи, до яких належить спірометрія. Вона виявляє наявні рестриктивні зміни легеневої вентиляції, для яких характерним є зниження ФЖЕЛ (при індексі Генслера 90 %, або вище), та бодіплетизмографія (дозволяє оцінити ступінь зниження функціональної залишкової ємності (ФЗЄ), загальної ємності легені (ЗЄЛ).

Ендоскопічні методи, такі як бронхоскопія (трансbronхіальна або трансторакальна), допомагають візуалізувати

зміни тканини bronхіального дерева і отримати біологічний матеріал для проведення гістологічного дослідження.

Радіонуклідні методи діагностики ІЗЛ включають перфузійну сцинтиграфію легень (оцінює кровотік у легенях за інтенсивністю накопичення радіофармпрепаратів і дозволяє виявити ділянки з порушеною перфузією), вентиляційну сцинтиграфію з введенням 100 – 200 МБк^{99m}Tc-MAA (макроагрегат альбуміну). Дослідження проводять в планарному і томографічному режимах однофотонної емісійної комп'ютерної томографії, при цьому визначається розподіл повітря в легенях з виявленням ділянок з порушеною вентиляційною функцією.

Протягом останніх років було впроваджено такий метод інструментального дослідження ІЗЛ як ультразвукова еластографія легень (Lung Ultrasound Surface Wave Elastography, LUSWE), який надає можливість визначити ділянки підвищеної щільності легеневої тканини і ступінь її фіброзу [36, 37] (рис. 1).



Примітки:

A – нормальна поверхня плеври з оточуючими ребрами;

B – зернистість поверхні плеври при ІЗЛ;

C – розриви плеври та кавітації при ІЗЛ.

Рисунок 1. [LUSWE-зображення легеневої тканини за наявності ІЗЛ \[38\].](#)

У якості індикаторів несприятливого перебігу ІЛФ, які асоціюються із високою летальністю, запропоновано використовувати значне зменшення показників ФЖЕЛ та DLCO, складений фізіологічний індекс (СФІ) для оцінки ступеня фіброзу за КТВР та показник GAP (Gender–Age–Physiology), що враховує стать, вік і фізіологічний стан пацієнта [32, 39, 40]. GAP використовується як доступний метод скринінгу для визначення ризику смерті для пацієнтів з ІЛФ [41]. У якості прогностичного тесту для оцінки виживаності пацієнтів з ІЛФ також використовують тест з 6-хвилинною ходьбою (6-minutes walk test — 6MWT)) [39]. З урахуванням результатів вищезазначених особливостей ІЛФ очевидно,

що пацієнти з цим захворюванням мають різні фенотипи, які визначаються на підґрунті комплексної оцінки усіх прогностичних чинників ризику [42].

За даними [39], початкові, на рівні фізіологічних, порушення, визначені при ІЛФ як GAP 1-ї стадії, корелювали з урахуванням коефіцієнта Каппа Коена (k) з СФІ ≤ 45 (k=0,62), DLCO ≥ 55 % (k=0,58), ФЖЕЛ ≥ 75 % (k=0,50) і 6MWT ≥ 65 % (k=0,47) [39]. При вищезазначеному (початковому) рівні порушень виявлено суттєво кращу виживаність порівняно з пацієнтами з помірними і тяжкими варіантами ІЛФ, що підтверджено спостереженням за когортою таких пацієнтів протягом понад 6 міс.

Результати оцінено із застосуванням багатофакторного аналізу Кокса [39].

Для оцінки ступеня прогресування захворювання суттєве значення мала стадія ІЛФ на етапі первинної діагностики [43, 44]. Проведено аналіз епідеміологічних показників реєстрів країн Центральної та Східної Європи стосовно первинно діагностованих хворих на ІЛФ і результатів їх регулярного (кожні 6 місяців) обстеження протягом 6 років [43]. Раннє призначення антифібротичної терапії значно пролонгувало і покращувало якість життя пацієнтів, подовжувало їх виживаність, незалежно від віку (0,76 (95% ДІ: 0,59–0,99; $p = 0,049$) для пацієнтів < 75 років, 0,71 (95%-ДІ: 0,51–0,98; $p = 0,043$) для пацієнтів ≥ 75 років). Нещодавно проведені дослідження доводять, що до предикторів летальності також необхідно додатково включати низький вихідний індекс маси тіла (ІМТ) і втрату ваги у пацієнтів з ІЛФ [45-47]. Важливо контролювати ці показники і при їх негативній динаміці активно їх корегувати. Показано, що перевищення ІМТ (≥ 25 кг/м²) негативно корелює з ризиком смерті для пацієнтів з ІЛФ. Потрібно враховувати, що більшості пацієнтів з ІЛФ притаманний високий ступінь коморбідності: понад 40 % пацієнтів мають 2-3 супутніх захворювання, що суттєво погіршує якість їх життя і виживаність [39, 43].

Проведено мета-аналіз частоти загострень і факторів їх виникнення при ІЛФ за даними десяти когортних досліджень (загальний об'єм вибірки становив 11855 пацієнтів) [48, 49]. Загострення ІЛФ протягом першого року перебігу хвороби визначались у 9 % пацієнтів, протягом 2-х років – у 13 %, протягом 3-х років – у 19 %, протягом 4-х років – у 11 %. В іншому дослідженні повідомлялось, що у 1,9 % хворих загострення спостерігались протягом першого місяця з моменту діагностики ІЛФ [50]. Дослідники виявили значно вищу частоту загострень ІЛФ (у 9,8 % пацієнтів протягом 10-річного періоду спостереження). Проспективне когортне дослідження показало, що загострення протягом 3-х років визначались у 18,6 % обстежених [51, 52]. Ці дані співпадають з результатами іншого ретроспективного когортного дослідження [53]. Підсумовуючи усе вищезазначене, очевидно, що частота загострень при ІЛФ є відносно високою. Тому актуальною проблемою залишається необхідність своєчасного призначення

лікування і профілактики виникнення ІЛФ з метою зниження ризику загострень хвороби.

Активну увагу науковців привертає пошук нових алгоритмів діагностики та лікування ІЛФ [27, 39, 54-64]. У дослідженні, проведеному в Італії, оцінено ефективність моно- і комбінованої терапії глюкокортикостероїдними препаратами серед пацієнтів з ІЛФ [18]. Переважній більшості пацієнтів (93 %) призначався преднізолон, окремо (40 %) або в поєднанні зі стероїдозберігаючими імуносупресивними препаратами, такими як, зокрема, метотрексат (52 %). При цьому у 35 % пацієнтів розвинулися стандартні, пов'язані з призначенням глюкокортикостероїдів, небажані явища.

Антифібротична терапія із включенням таких новітніх препаратів як нінтеданіб та пірфенідон призвела до значного прогресу у лікуванні ІЗЛ з фіброзуючим фенотипом, у тому числі – ІЛФ [27, 39, 64, 65]. Таке лікування сприяє сповільненню зниження показників функції легень у пацієнтів з ІЛФ, ІЗЛ, асоційованих із склеродермією та ІЛФ невизначеної етіології.

При ІЗЛ, асоційованих із захворюваннями сполучної тканини, призначення імуномодуючої терапії (тоцилізумаб, ритуксимаб, мікофенолату мофетил) також сповільнює зниження ФЖЄЛ, та, в окремих випадках, частково підвищує цей показник, що підтверджено результатами 12-місячного спостереження за пацієнтами [39, 56, 58, 62].

Призначення фізіотерапевтичного лікування в комплексі лікувально-профілактичних заходів помітно зменшує клінічну симптоматику (кашель), покращує показники 6MWT у осіб із задишкою. Оксигенотерапія також зменшує симптоми та покращує якість життя у пацієнтів з ІЗЛ, особливо при рівнях сатурації, нижчих за 88 %. Для частини пацієнтів з термінальною стадією ІЗЛ єдиною опцією, що може усунути дихальну недостатність і подовжити тривалість життя, залишається трансплантація легень.

Таким чином, підсумовуючи наведені дані, слід зазначити, що найбільш актуальним питанням, що стоїть перед фахівцями респіраторної медицини на сьогодні, є комплексний підхід до проблеми ІЗЛ. Це передбачає проведення профілактичних заходів за наявності асоційованих з конкретними етіологічними чинниками варіантів захворювань, своєчасне, раннє їх

виявлення і забезпечення надання повного обсягу медичної допомоги, що дозволить подовжити тривалість і покращення якості життя цієї цієї категорії пацієнтів.

Висновки

1. Результати численних епідеміологічних досліджень стосовно поширеності та смертності від ІЗЛ та ПЛФ, зокрема, проведені в різних країнах, серед осіб різних етнічних груп і рас протягом останніх двох десятиліть, свідчать про їх прогресивне зростання в країнах Європи, Північної та Південної Америки, Азії. Встановлено, що в країнах Європи поширеність цих захворювань є дещо вищою порівняно з показником пацієнтів азійської раси.

2. Дані, отримані різними дослідниками підтверджують широку варіабельність спектру ФІЗЛ. Так, в країнах Європи найбільш часто зустрічається ІЛФ, друге місце посідає ідіопатична неспецифічна інтерстиціальна пневмонія, на третьому місці – ІЗЛ, асоційовані з аутоімунними захворюваннями сполучної тканини (найбільш часто пов'язані з склеродермією і ревматоїдним артритом). Четверте місце за поширеністю займає гіперсенситивний пневмоніт та неklasифіковані ІЗЛ, на останньому місці – ІЗЛ на тлі саркоїдозу. Більшість дослідників відмічає швидке прогресування ФІЗЛ, що зумовлює зниження якості життя і призводить до передчасної смерті пацієнтів, особливо серед чоловіків. Однак, залишаються відкритими питання стосовно епідеміологічних аспектів рідкісних форм ПЛФ.

References

1. Gupta, R.S.; Koteci, A.; Morgan, A.; et al. (2023). Incidence and prevalence of interstitial lung diseases worldwide: a systematic literature review. *BMJ Open Respir. Res.*, 10(1), e001291. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001291>

2. Althobiani, M.A.; Russell, A.M.; Jacob, J.; et al. (2024). Interstitial lung disease: a review of classification, etiology, epidemiology, clinical diagnosis, pharmacological and non-pharmacological treatment. *Front. Med.*, 18(11), 1296890. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1296890>

3. Raghu, G.; Remy-Jardin, M.; Richeldi, L.; et al. (2022). Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 205(9), e18–e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>

4. Puppo, F.; Carbone, R.G. (2024). Interstitial lung disease epidemiology in the past three decades: a narrative review. *J. Clin. Med.*, 13(23), 7350. <https://doi.org/10.3390/jcm13237350>

3. Складною проблемою, враховуючи гетерогенність ІЗЛ, залишається розробка оптимальних алгоритмів їх діагностики. Оскільки для значної частини ІЗЛ характерні прогресуючі фібротичні зміни, одним з напрямків покращення діагностики цих захворювань є визначення маркерів формування фіброзу легеневої тканини. Відомо, що фібротичні процеси – це загальнобіологічне явище, притаманне організму людини, яке регулюється різними патогенетичними механізмами.

5. Численними роботами показано, що легеневий фіброз певною мірою обумовлений генетичними чинниками. Відомо, що в процесах диференціювання та проліферації мезенхіми легень важлива роль належить генам тромбоцитарного фактора росту – *PDGF*. Регуляторна функція *PDGF* забезпечує постнатальне формування міофібробластами альвеолярної перетинки, забезпечує функціонування міофібробластів/фібробластів під час формування вторинної альвеолярної перетинки, і створює «молекулярне» підґрунтя для розвитку патологічних змін легень з порушеннями альвеоляризації, до яких належать і ІЗЛ.

6. Незважаючи на появу нових таргетних антифібротичних препаратів, таких як нінтеданіб та пірфенідон, що суттєво покращили якість життя, особливо для пацієнтів з ПЛФ, лікувальна тактика стосовно цих захворювань також потребує подальшого удосконалення.

5. Travis, W.D.; Costabel, U.; Hansell, D.M.; et al. (2013). 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.*, 188, 733–748. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>

6. Buschulte, K.; Kabitz, H.J.; Hagemeyer, L.; et al. (2024). Disease trajectories in interstitial lung diseases – data from the EXCITING-ILD registry. *Respir. Res.*, 25, 113. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02731-3>

7. Ye, Y.; Chor-Wing, S.; Hubbard, R.; et al. (2023). Prevalence, incidence, and survival analysis of interstitial lung diseases in Hong Kong: a 16-year population-based cohort study. *Lancet Reg. Health West Pac.*, 42, 100871. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100871>

8. Buschulte, K.; Kabitz, H.J.; Hagemeyer, L.; et al. (2024). Disease trajectories in interstitial lung diseases – data from the EXCITING-ILD registry. *Respir. Res.*,

- 25(1), 113. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02731-3>
9. Olson, A.L.; Patnaik, P.; Hartmann, N.; et al. (2021). Prevalence and incidence of chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype in the United States estimated in a large claims database analysis. *Adv. Ther.*, 38(7), 4100–4114. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01786-8>
10. Jeganathan, N.; Sathanathan, M. (2021). The prevalence and burden of interstitial lung diseases in the USA. *ERJ Open Res.*, 8(1), 00630-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00630-2021>
11. Hou, X.; Wei, Z.; Jiang, X.; et al. (2025). A comprehensive retrospect on the current perspectives and future prospects of pneumoconiosis. *Front. Public Health*, 12, 1435840. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1435840>
12. Kyung-In, J.; Hyemin, P.; Park, S.; et al. (2023). Nationwide epidemiologic study for fibrosing interstitial lung disease (F-ILD) in South Korea: a population-based study. *BMC Pulm. Med.*, 23(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02373-z>
13. Wijsenbeek, M.; Kreuter, M.; Olson, A.; et al. (2019). Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr. Med. Res. Opin.*, 35(11), 2015–2024. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1647040>
14. Gagliardi, M.; Vande Berg, D.; Heylen, C.-E.; et al. (2021). Real-life prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Sci. Rep.*, 11(1), 23988. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03481-8>
15. Cottin, V.; Wollin, L.; Fischer, A.; et al. (2019). Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur. Respir. Rev.*, 28(151), 180100. <https://doi.org/10.1183/16000617.0100-2018>
16. Torrisi, S.E.; Kahn, N.; Wälscher, J.; et al. (2019). Possible value of antifibrotic drugs in patients with progressive fibrosing non-IPF interstitial lung diseases. *BMC Pulm. Med.*, 19(1), 213. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0937-0>
17. George, P.M.; Spagnolo, P.; Kreuter, M.; et al. (2020). Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir. Med.*, 8(9), 925–934. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30355-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30355-6)
18. Faverio, P.; Piluso, M.; Giacomi, F.D.; et al. (2021). Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Prevalence and Characterization in Two Italian Referral Centers. *Respiration*, 99(10), 838–845. <https://doi.org/10.1159/000509556>
19. Makino, S. (2021). Progressive fibrosing interstitial lung diseases: A new concept and indication of nintedanib. *Mod. Rheumatol.*, 31(1), 13–19. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1826665>
20. Skeoch, S.; Weatherley, N.; Swift, A.J.; et al. (2018). Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J. Clin. Med.*, 7(10), 356. <https://doi.org/10.3390/jcm7100356>
21. Arroyo-Hernández, M.; Maldonado, F.; Lozano-Ruiz, F.; et al. (2021). Radiation-induced lung injury: current evidence. *BMC Pulm. Med.*, 21(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01376-4>
22. Amaral, A.F.; Figueiredo Braga Colares, P.D.; Kairalla, R.A. (2023). Idiopathic pulmonary fibrosis: current diagnosis and treatment. *J. Bras. Pneumol.*, 49(4), e20230085. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20230085>
23. Kaul, B.; Lee, J.S.; Zhang, N.; et al. (2022). Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis among U.S. veterans, 2010–2019. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 19(2), 196–203. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202103-295OC>
24. Podolanczuk, A.J.; Thomson, C.C.; Remy-Jardin, M.; Richeldi, L.; Martinez, F.J.; Kolb, M. (2023). Idiopathic pulmonary fibrosis state of the art for 2023. *Eur. Respir. J.*, 61(4), 2200957. <https://doi.org/10.1183/13993003.00957-2022>
25. Ley, B.; Collard, H.R.; King, T.E. Jr. (2011). Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 183(4), 431–440. <https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0894CI>
26. Takei, R.; Yamano, Y.; Kataoka, K.; et al. (2021). New guideline diagnosis of fibrotic hypersensitivity pneumonitis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 204(5), 603–605. <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0407LE>
27. Richeldi, L.; Scholand, M.B.; Lynch, D.A.; et al. (2021). Utility of a molecular classifier as a complement to high-resolution computed tomography to identify usual interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 203(2), 211–220. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0877OC>
28. Collins, B.F.; Luppi, F. (2021). Diagnosis and management of fibrotic interstitial lung diseases. *Chest Med.*, 42(2), 321–335. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.03.008>
29. Kaunisto, J.; Salomaa, E.R.; Hodgson, U.; et al. (2019). Demographics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the Finnish IPF registry. *ERJ Open Res.*, 5(3), 00170-2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00170-2018>
30. Varga, J.; Abraham, D. (2007). Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J. Clin. Invest.*, 117(3), 557–567. <https://doi.org/10.1172/JCI31139>
31. Wong, A.W.; Ryerson, C.J.; Guler, S.A. (2020). Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir. Res.*, 21(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1296-3>
32. Tran, T.; Šterclová, M.; Mogulkoc, N.; et al. (2020). The European MultiPartner IPF registry (EMPIRE): validating long-term prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.*, 21(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1271-z>
33. Baddini-Martinez, J.; Pereira, C.A. (2015). How many patients with idiopathic pulmonary fibrosis are there in Brazil? [published correction appears in *J. Bras. Pneumol.* 2016, 42(1), 78]. *J. Bras. Pneumol.*, 41(6), 560–561. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000000165>

34. Rajan, S.K.; Cottin, V.; Dhar, R.; et al. (2023). Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur. Respir. J.*, 61(3), 2103187. <https://doi.org/10.1183/13993003.03187-2021>
35. Kondoh, Y.; Makino, S.; Ogura, T.; et al. (2021). Joint committee of Japanese Respiratory Society and Japan College of Rheumatology. 2020 guide for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Respir. Investig.*, 59(6), 709–740. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2021.04.011>
36. Zhang, X.; Zhou, B.; Osborn, T.; et al. (2019). Lung ultrasound surface wave elastography for assessing interstitial lung disease. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 66(5), 1346–1352. <https://doi.org/10.1109/TBME.2018.2872907>
37. Mohanty, K.; Karbalaieisadegh, Y.; Blackwell, J.; et al. (2020). In-vivo assessment of pulmonary fibrosis and pulmonary edema in rodents using ultrasound multiple scattering. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 67(11), 2274–2280. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2020.3023611>
38. Fairchild, R.; Chung, M.; Yang, D.; et al. (2021). Development and assessment of novel lung ultrasound interpretation criteria for the detection of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 73(9), 1338–1342. <https://doi.org/10.1002/acr.24338>
39. Gao, J.; Kalafatis, D.; Carlson, L.; et al. (2021). Baseline characteristics and survival of patients of idiopathic pulmonary fibrosis: a longitudinal analysis of the Swedish IPF Registry. *Respir. Res.*, 22(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01634-x>
40. Qiu, M.; Chen, Y.; Ye, Q. (2018). Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Respir. J.*, 12(3), 1084–1092. <https://doi.org/10.1111/crj.12631>
41. Pesonena, I.; Gao, J.; Kalafatis, D.; et al. (2020). Six-minute walking test outweighs other predictors of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis: a real-life study from the Swedish IPF registry. *Res. Med.* <https://doi.org/10.1016/j.yrmex.2020.100017>
42. Nathan, S.D.; Johri, S.; Joly, J.M.; et al. (2024). Survival analysis from the INCREASE study in PH-ILD: evaluating the impact of treatment crossover on overall mortality. *Thorax*, 79(4), 301–306. <https://doi.org/10.1136/thorax-2023-220821>
43. Jovanovic, D.M.; Šterclová, M.; Mogulkoc, N.; et al. (2022). EMPIRE registry investigators. Comorbidity burden and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: the EMPIRE registry study. *Respir. Res.*, 23(1), 135. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02033-6>
44. Jo, H.E.; Glaspole, I.; Moodley, Y.; et al. (2018). Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis with mild physiological impairment: analysis from the Australian IPF registry. *BMC Pulm. Med.*, 18(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0575-y>
45. He, X.; Ji, J.; Liu, C.; et al. (2024). Body mass index and weight loss as risk factors for poor outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Med.*, 56(1), 2311845. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2311845>
46. Yoon, H.-Y.; Kim, H.; Bae, Y.; et al. (2024). Body mass index is associated with clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci. Rep.*, 14(1), 11921. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62572-4>
47. Pan, D.; Wang, Q.; Yan, B.; et al. (2024). Higher body mass index was associated with a lower mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis. *J. Health Popul. Nutr.*, 43(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s41043-024-00620-5>
48. Wang, Y.; Ji, Z.; Xu, B.; Li, S.; Xie, Y. (2024). The incidence of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.*, 14(1), 21080. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-71845-x>
49. Xie, T.; Han, L.; Chen, Y.; et al. (2021). Progranulin and Activin A concentrations are elevated in serum from patients with acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*, 199(5), 467–473. <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00470-6>
50. Kishaba, T.; Tamaki, H.; Shimaoka, Y.; et al. (2014). Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*, 192(1), 141–149. <https://doi.org/10.1007/s00408-013-9530-0>
51. Homma, S.; Suda, T.; Hongo, Y.; et al. (2022). Incidence and changes in treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan: a claims-based retrospective study. *Respir. Investig.*, 60(6), 798–805. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2022.07.004>
52. Okuda, R.; Hagiwara, E.; Katano, T.; et al. (2019). Newly defined acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with surgically-proven usual interstitial pneumonia: risk factors and outcome. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 36(1), 39–46. <https://doi.org/10.36141/svld.v36i1.7117>
53. Mura, M.; Porretta, M.A.; Bargagli, E.; et al. (2012). Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur. Respir. J.*, 40(1), 101–109. <https://doi.org/10.1183/09031936.00106011>
54. Suissa, S.; Suissa, K. (2023). Antifibrotics and reduced mortality in idiopathic pulmonary fibrosis immortal time bias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 207(1), 105–109. <https://doi.org/10.1164/rccm.202207-1301LE>
55. Kang, J.; Han, M.; Song, J.W. (2020). Antifibrotic treatment improves clinical outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a propensity score matching analysis. *Sci. Rep.*, 10(1), 15620. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72607-1>
56. Dempsey, T.M.; Sangaralingham, L.R.; Yao, X.; et al. (2019). Clinical effectiveness of antifibrotic medications for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 200(2), 168–174. <https://doi.org/10.1164/rccm.201902-0456OC>
57. Crestani, B.; Huggins, J.T.; Kaye, M.; et al. (2019). Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON.

- Lancet Respir. Med., 7(1), 60–68. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30339-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30339-4)
58. Behr, J.; Prasse, A.; Wirtz, H.; et al. (2020). Survival and course of lung function in the presence or absence of antifibrotic treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: long-term results of the INSIGHTS-IPF registry. Eur. Respir. J., 56(2), 1902279. <https://doi.org/10.1183/13993003.02279-2019>
59. Kekevan, A.; Gershwin, M.E.; Chang, C. (2014). Diagnosis and classification of idiopathic pulmonary fibrosis. Autoimmun. Rev., 13(4–5), 508–512. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.037>
60. Behr, J.; Hoepfer, M.M.; Kreuter, M.; et al. (2012). Characteristics and management of idiopathic pulmonary fibrosis: INSIGHTS-IPF registry. Dtsch. Med. Wochenschr., 137(49), 2586–2588. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327244>
61. Vašáková, M. (2018). Idiopathic pulmonary fibrosis. Can we always diagnose and treat it right? Vnitř. Lek., 63(11), 796–801
62. Brown, K.K.; Martinez, F.J.; Walsh, S.L.F.; et al. (2020). The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Eur. Respir. J., 55(6), 2000085. <https://doi.org/10.1183/13993003.00085-2020>
63. Brown, K.K.; Inoue, Y.; Flaherty, K.R.; et al. (2022). Predictors of mortality in subjects with progressive fibrosing interstitial lung diseases. Respirology, 27(4), 294–300. <https://doi.org/10.1111/resp.14231>
64. Maher, T.M. (2024). Interstitial lung disease. JAMA, 331(19), 1655–1665. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.3669>
65. Richeldi, L.; Kolb, M.; Jouneau, S.; et al. (2020). Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. BMC Pulm. Med., 20, 3. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-1030-4>
66. Schwartz, D.A. (2008). Genetic analysis of sporadic and familial interstitial pneumonia. Proc. Am. Thorac. Soc., 5(3), 343–347. <https://doi.org/10.1513/pats.200710-158DR>
67. Fredriksson, L.; Li, H.; Eriksson, U. (2004). The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms. Cytokine Growth Factor Rev., 15(4), 197–204. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2004.03.007>
68. Kardas, G.; Daszyńska-Kardas, A.; Marynowski, M.; Brząkalska, O.; Kuna, P.; Panek, M. (2020). Role of platelet-derived growth factor (PDGF) in asthma as an immunoregulatory factor mediating airway remodeling and possible pharmacological target. Front. Pharmacol., 11, 47. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00047>

Конфлікт інтересів – відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare

Відомості про авторів:

Сич О.Г. ^{B, C, D, E} – асистент кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5629-7981>, sychalena07@gmail.com

Дзюблик Я.О. ^{A, E, F} – доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділення інтерстиційних захворювань легень Державної установи «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6497-5267>, dziublyk@gmail.com

Любарець Т.Ф. ^{A, E, F} – доктор медичних наук, професор, професор кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3804-6106>, tliubarets@yahoo.com

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних;

D – написання статті; E – редагування статті; F – заключне затвердження статті.

Information about the authors:

Sych O.G. ^{B, C, D, E} – Assistant of the Department of General Practice (Family Medicine), Bogomolets National Medical University, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5629-7981>, sychalena07@gmail.com

Dziublyk Y.O. ^{A, E, F} – Doctor of Medicine, Leading Researcher at the Department of Interstitial Lung Diseases, State institution «Yanovsky National Scientific Center of Phthisiology, Pulmonology and Allergology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6497-5267>, dziublyk@gmail.com,

Liubarets T.F. ^{A, E, F} – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of General Practice (Family Medicine) of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3804-6106>, tliubarets@yahoo.com.

A – research concept and design; B – data collection; C – data analysis and interpretation;

D – writing the article; E – editing the article; F – final approval of the article.

Адреса для листування: бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601



