

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
ФТИЗІАТРІЇ, ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ТА АЛЕРГОЛОГІЇ ІМЕНІ
Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАМН УКРАЇНИ»

ІДІОПАТИЧНИЙ ЛЕГЕНЕВИЙ ФІБРОЗ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови.....	3
Скорочення	6
Передмова мультидисциплінарної робочої групи	7
Вступ.....	9
Значення доказових рекомендацій для клініцистів для лікування пацієнтів з ІЛФ.....	9
Визначення.....	10
Клінічна картина	11
Потенційні фактори ризику.....	11
Природний перебіг ІЛФ.....	12
Загострення ІЛФ.....	13
Патогістологічні ознаки ЗІП	14
Ознаки патерну ЗІП на КТВРЗ.....	15
Діагностичний підхід.....	20
Рекомендації по лікуванню	23
Список літератури.....	35

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Фещенко Юрій Іванович	генеральний директор державної установи «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», голова громадської організації «Асоціація фтизіатрів та пульмонологів України» (за згодою);
Гаврисюк Володимир Костянтинович	завідувач відділення інтерстиційних захворювань легень державної установи «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», заступник голови робочої групи (за згодою);
Горовенко Наталія Григорівна	завідувачка кафедри лабораторної та медичної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Дзюблик Олександр Ярославович	завідувач відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень державної установи «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» (за згодою);
Перцева Тетяна Олексіївна	ректор Дніпровського державного медичного університету, професор кафедри внутрішньої медицини 1, Дніпровського державного медичного університету;
Островский Микола Миколайович	завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету;
Дзюблик Ярослав Олександрович	провідний науковий співробітник відділення інтерстиційних захворювань легень державної установи «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (за згодою);
Конопкіна Людмила Іванівна	завідувачка кафедри внутрішньої медицини 1, Дніпровського медичного університету;

Кіреєва Тетяна Володимирівна	доцент кафедри внутрішньої медицини 1, Дніпровського державного медичного університету;
Меренкова Євгенія Олександрівна	провідний науковий співробітник відділення інтерстиційних захворювань легень державної установи «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» (за згодою);
Рудницька Надія Дмитрівна	доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького, завідувач пульмонологічного відділу Львівського регіонального фтизіопульмонологічного центру (за згодою).

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	заступник директора Департаменту - начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу стандартизації медичної та фармацевтичної допомоги управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України
є членом:**

**Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)**



Рецензенти:

Басанець
Анжела Володимирівна

заступник директора з науки Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України»; член-кореспондент Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор

Константинович
Тетяна Володимирівна

професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім.М.І. Пирогова, д.мед.н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2030 рік

Скорочення

ALAT	Латиноамериканська торакальна асоціація
ATS	Американське торакальне товариство
CCL-18	хемокіновий ліганд 18
DLCO	дифузійна здатність легень
EBV	вірус Епштейна-Барр
ERA	антагоніст рецепторів ендотеліну
ERS	Європейське респіраторне товариство
FEV1	об'єм форсованого видиху за першу секунду
FVC	форсована життєва ємність легень
JRS	Японське респіраторне товариство
KL-6	Кребс фон ден Лунген-6
MMP-7	матрична металопротеїназа 7
NICE	Національний Інститут здоров'я Великої Британії
SPD	сурфактантний протеїн D
БАЛ	бронхо-альвеолярний лаваж
ГЕРХ	гастроезофагальна рефлюксна хвороба
ГКС	глюкокортикостероїди
ГП	гіперсенситивний пневмоніт
ДАП	дифузне альвеолярне пошкодження
ДІП	десквамативна інтерстиціальна пневмонія
ЗІП	звичайна інтерстиціальна пневмонія
ЗСТ	захворювання сполучної тканини
ІЗЛ	інтерстиційне захворювання легень
ІІП	ідіопатична інтерстиціальна пневмонія
ІЛФ	ідіопатичний легеневий фіброз
КН	клінічна настанова
КТ	комп'ютерна томографія
КТВРЗ	комп'ютерна томографія високої роздільної здатності
ЛАМ	лімфангіолейоміоматоз
ЛГ	легенева гіпертензія
ЛІП	лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія
ЛКГ	Лангерганс-клітинний гістіоцитоз
МДД	мультидисциплінарна дискусія
НСІП	неспецифічна інтерстиціальна пневмонія
ПМС	помутніння за типом «матового скла»
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
ТБКЛ	трансбронхіальна кріобіопсія легень
ТФР	тромбоцитарний фактор росту
ХБЛ	хірургічна біопсія легень

Передмова мультидисциплінарної робочої групи

Ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ) відноситься до групи ідіопатичних інтерстиційних пневмоній (ІПП), подібними ознаками яких є: переважне ураження інтерстиційної тканини, прогресуючий фіброзуючий процес у легенях, що супроводжується задишкою, яка наростає з часом, і рестриктивними порушеннями вентиляційної функції легень.

Наказом МОЗ України № 2664 від 24.12.2019 ідіопатичний легеневий фіброз включено до Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування.

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за №2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України на основі консенсусного документа Американського торакального товариства (ATS), Європейського респіраторного товариства (ERS), Японського респіраторного товариства (JRS) і Латиноамериканської торакальної асоціації (ALAT) «**An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management**» (2011) [1] та його оновлених розділів «**An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline**» (2015) [2], «**Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline**» (2018) [3] та **Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline** (2022) [4], що обрані робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з ІЛФ і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

Усі документи, які були розглянуті при створенні даної КН, оцінені за допомогою міжнародного опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II з метою вибору прототипу найкращої методологічної якості.

Адаптація клінічної настанови передбачає внесення до незмінного тексту оригінальних Настанов коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я України, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Відповідно до 7 статті 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» нові методи профілактики, діагностики, лікування та лікарські засоби, які знаходяться на розгляді в установленому порядку, але ще не допущені до застосування, незареєстровані лікарські засоби можуть використовуватися в інтересах вилікування особи тільки за умови отримання письмової згоди та інформування хворого або його законного представника про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати лікування.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші.

Основна мета настанови полягає у забезпеченні клініцистів рекомендаціями консенсусного документу ATS/ERS/JRS/ALAT, що базуються на доскональному огляді опублікованих доказів з використанням GRADE-методології [7]. Настанова дає можливість клініцистам інтерпретувати ці рекомендації у контексті індивідуальних особливостей пацієнтів та приймати відповідні рішення щодо всіх аспектів ведення хворого з типовим ІЛФ.

Клінічна настанова має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Клінічна настанова не відміння індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта, можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management» (2011)

Вступ

Якість доказів визначали відповідно до критеріїв ATS GRADE³ (табл. 1 і 2). GRADE-підхід дозволяє ідентифікувати всі значущі для пацієнта результати диференціюючи критичні результати від значних, але не критичних. Рекомендації залежать від доказів та якості кожного значущого результату. З кожного питання всі доступні докази були градуїровані за рівнем якості (високий, помірний, низький і дуже низький).

Згідно якості доказів GRADE рекомендації є або «настійними (сильними)» або «умовними (слабкими)». Фактори, що визначають силу рекомендації, включають силу доказів, результати досліджень та пов'язану з ними значущість для пацієнтів, бажані і небажані наслідки, вартість та вплив лікування на забезпечення рівності в питаннях охорони здоров'я, можливість проведення лікування і його прийнятність для важливих зацікавлених сторін, а також потенційні проблеми моніторингу та впровадження лікування.

Таблиця 1. Визначення якості доказів (рівень доказів)

Ступінь доказовості	Дизайн дослідження	Якість доказів нижче, якщо	Якість доказів вище, якщо
Висока	РКД	Обмеження якості дослідження: • Непрямі докази • Важливе протиріччя • Розріджені або неточні дані • Висока ймовірність упередженості публікації	- Сильна асоціація, відсутність факторів змішування - Доказ дозозалежного ефекту (градієнту)
Помірна	Спрощене РКД або вдосконалене наглядове дослідження		
Низька	Добре організоване наглядове дослідження з контрольною групою		
Дуже низька	Інші (опис випадку або серії випадків)		

Таблиця 2. Оцінка якості доказів та наслідки

Високий (⊕⊕⊕⊕)	Подальші дослідження навряд чи змінить нашу впевненість в оцінці ефекту.
Помірний (⊕⊕⊕○)	Вірогідні подальші дослідження, може мати важливий вплив на нашу впевненість в оцінці ефекту і може змінити якість.
Низький (⊕⊕○○)	Подальші дослідження дуже ймовірно, матимуть важливий вплив на нашу впевненість в оцінці ефекту і, швидше за все, змінить якість.
Дуже низький (⊕○○○)	Ми дуже невпевнені щодо якості.

Значення доказових рекомендацій для клініцистів для лікування пацієнтів з ІЛФ

Протягом останнього десятиліття з'являється все більше доказів, що стосуються клінічного ведення пацієнтів з ІЛФ. Група експертів розглянули

велику кількість опублікованої літератури. Наразі рекомендації надаються на основі надійної та прозорої методології. Оскільки процес є прозорим, надані рекомендації розширюють можливості клініциста зіткнутися з пацієнтом з типовим ІЛФ для прийняття найбільш відповідних рішень до цінностей та уподобань пацієнта. Значення сили рекомендації для різних зацікавлених сторін наведено в табл. 3.

Рекомендації проти певних втручань особливо важливі, якщо група експертів занепокоєна тим, що існуюча практика потребує змін і якщо дані вказують на те, що від втручання може бути більше шкоди, ніж користі часто використовується. Слід підкреслити, що науково обґрунтовані рекомендації є для типових Пацієнтів. Для окремих пацієнтів іноді найкращим рішенням може виявитися не те, що рекомендовано науково обґрунтованими настановами. Факторами, що впливають на такі рішення, спершу пов'язані з цінностями та вподобаннями пацієнтів. Деякі пацієнти можуть бути готові прийняти можливі несприятливі наслідки, навіть якщо очікувана користь невелика; інші – ні.

Таблиця 3. Інтерпретація сильних та умовних рекомендацій для зацікавлених сторін (пацієнти, клініцисти та вище керівництво в області охорони здоров'я)

Значення для:	Сильний		Слабкий	
	Сильний так	Сильний ні	Слабкий так	Слабкий ні
Пацієнтів	Більшість людей у цій ситуації бажали б втручання, і лише невелика частка ні	Більшість людей у цій ситуації не захотіли б втручання, і лише невелика частка захотіла б	Більшість людей у цій ситуації хотіли б втручання, але багато хто ні	Більшість людей у цій ситуації не хотіли б втручання
Клініцистів	Більшість пацієнтів повинні отримати рекомендований курс дій		Будьте більш готові допомогти пацієнтам прийняти рішення, яке відповідає власним цінностям пацієнта	
Законодавців	Рекомендація може бути прийнята як політика у більшості ситуацій, у тому числі для використання як показників ефективності.		Розробка політики потребуватиме значних обговорень та участі різних зацікавлених сторін.	

Визначення

ІЛФ – це специфічна форма хронічної прогресуючої фіброзуючої інтерстиційної пневмонії невідомої етіології, що виникає переважно в осіб літнього віку, обмежується легенями та асоціюється з гістопатологічними і/або рентгенологічними ознаками звичайної інтерстиціальної пневмонії (ЗІП). Визначення ІЛФ вимагає виключення інших відомих причин інтерстиційної пневмонії, таких як інші ІП та ІЗЛ, пов'язані з впливом факторів навколишнього середовища, застосуванням лікарських засобів або системним захворюванням.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Показники захворюваності та поширеності ІЛФ в значній мірі залежать від віку. Так, захворюваність ІЛФ серед осіб старше 70 років в 10 разів перевищує аналогічний показник в загальній популяції [8].

Показники поширеності ІЛФ коливаються від 2 до 29 випадків на 100 000 осіб у загальній популяції. Широкий діапазон цих цифр, ймовірно, пояснюється попередньою відсутністю єдиного визначення, яке використовувалося для виявлення випадків ІЛФ, а також відмінностями в дизайні та популяції досліджень. Аналіз, заснований на даних заяв на оплату медичних послуг у рамках великого плану медичного обслуговування у США, дав оцінку поширеності від 14,0 до 42,7 на 100 000 осіб залежно від використовуваного визначення випадку. За останні роки кількість хворих ІЛФ збільшується. Невідомо, чи впливають на частоту виникнення і поширеність ІЛФ географічні, етнічні, культурні чи расові фактори.

Коментар робочої групи: Найбільш точні дані про захворюваність та поширеність ІЛФ отримані в дослідженні, проведеному в США вік > 50 років, наявність патерну ЗІП при патогістологічному вивченні біоптатів легень або достовірних ознак ЗІП-патерну при комп'ютерній томографії (КТ). В результаті встановлено, що захворюваність ІЛФ склала 8,8 випадків на 100 000 населення в рік, поширеність – 27,9 випадків на 100 000 [186].

Оскільки епідеміологічні дослідження захворюваності та поширеності ІЛФ, що засновані на активному виявленні хворих, вимагають значних економічних витрат, в Україні до цього часу вивчення захворюваності та поширеності ІЛФ не проводилося.

Клінічна картина

Наявність ІЛФ слід підозрювати в усіх пацієнтів, у яких виникає незрозуміла хронічна задишка при фізичному навантаженні, при цьому часто спостерігається кашель, хрипи в нижніх відділах легень на вдиху та симптом барабанних паличок [28, 29]. Частота виникнення захворювання зростає зі збільшенням віку, причому типові ознаки виникають на шостому та сьомому десятиліттях життя. Випадки розвитку ІЛФ у віці до 50 років нечисленні й згодом у таких пацієнти можуть спостерігатися явні ознаки основного захворювання сполучної тканини (ЗСТ), що мало субклінічний перебіг на момент діагностування ІЛФ. Повідомляється, що у чоловіків ІЛФ виникає частіше, ніж у жінок, а більшість пацієнтів мають куріння сигарет в анамнезі [29].

Потенційні фактори ризику

Хоча ІЛФ за визначенням – захворювання невідомої етіології, описані потенційні фактори ризику.

Куріння сигарет. Куріння значною мірою асоціюється з розвитком ІЛФ, особливо у осіб зі стажем паління понад 20 пачко-років [9, 10].

Вплив факторів навколишнього 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 автопсії [11, 12].

Мікробні агенти. У кількох дослідженнях вивчалася можлива роль хронічної вірусної інфекції в етіології ІЛФ [13–19]. Більшість досліджень було зосереджено на вірусах Епштейна-Барр (EBV) та гепатиту С. І білок, і ДНК EBV були виявлені в легеневої тканини пацієнтів з ІЛФ, зазвичай в альвеолярних епітеліальних клітинах [13, 15].

Проте попередня імуносупресивна терапія у багатьох пацієнтів, яка може робити інфекцію потенційним ускладненням, а також висока поширеність EBV в загальній популяції поки не дозволяють зробити остаточних висновків про роль інфекції в ІЛФ [14, 16, 19].

Гастроезофагальний рефлюкс. Результати декількох досліджень показали, що гастроезофагальний рефлюкс, у зв'язку із мікроаспірацією, є фактором ризику ІЛФ [20–22].

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% [23–27]. Значна географічна концентрація випадків сімейного легеневого фіброзу серед жителів Фінляндії підтверджує значимість генетичних факторів у розвитку ІЛФ [25].

Коментар робочої групи: Етіологія ІЛФ невідома. Проте окремі ланки патогенезу ІЛФ досить широко обговорюються у літературі. З погляду членів мультидисциплінарної робочої групи у настанові доцільно привести ключові ланки патогенезу ІЛФ схематично описані у роботі du Bois R. M. (2010).

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, з ініціюванням 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.

Природний перебіг ІЛФ

Природний перебіг ІЛФ описується як прогресуюче зниження суб'єктивних та об'єктивних показників легеневої функції від дихальної недостатності або ускладненого супутнього захворювання аж до смерті. Наявні результати лонгітюдних досліджень не дозволяють чітко оцінити медіану виживаності при ІЛФ. У ретроспективних лонгітюдних дослідженнях медіана виживаності становила від 2 до 3 років з моменту встановлення діагнозу. Однак у пацієнтів із збереженою легеневою функцією така оцінка може бути заниженою.

Існує кілька можливих варіантів природного перебігу ІЛФ. Для кожного конкретного пацієнта природний перебіг непередбачуваний на момент встановлення діагнозу. У більшості пацієнтів спостерігається повільне поступове прогресування протягом багатьох років. Стан деяких залишається стабільним, тоді як у інших відбувається прискорене зниження. Деякі пацієнти можуть зазнати гострого респіраторного погіршення. Невідомо, чи ці різні варіанти природного перебігу представляють різні фенотипи ІЛФ, чи на природний перебіг впливають географічні, етнічні, культурні, расові або інші фактори. На перебіг захворювання можуть впливати інші супутні захворювання, такі як емфізема та легенева гіпертензія (ЛГ).

Загострення ІЛФ

Гостре респіраторне погіршення щорічно відбувається у невеликій кількості пацієнтів з ІЛФ (приблизно 5–10 %). Такі епізоди можуть виникати на тлі поширених захворювань, таких як пневмонія, легенева емболія, пневмоторакс або серцева недостатність. Коли неможливо встановити причину гострого зниження респіраторної функції, використовується термін «гостре загострення ІЛФ». Наразі незрозуміло, чи гостре загострення ІЛФ є просто проявом неідентифікованого респіраторного ускладнення (такого як легенева емболія, інфекція), що сприяє гострому погіршенню у пацієнта з ІЛФ, чи є властивим прискоренням патобіологічних процесів, залучених до ІЛФ. Останні дані профілювання експресії генів у пацієнтів із гострим загостренням ІЛФ не вказують на інфекційну етіологію.

Традиційно критерії гострого загострення ІЛФ включали незрозуміле посилення задишки протягом 1 місяця, ознаки гіпоксемії, що визначається погіршенням або серйозним порушенням газообміну, новими рентгенографічними альвеолярними інфільтратами та відсутністю альтернативного пояснення, такого як інфекція, легенева емболія, пневмоторакс або серцева недостатність. Гостре загострення може виникнути в будь-який момент під час ІЛФ і іноді може бути його справжнім проявом. Спостерігається посилення кашлю, гарячка та/або збільшення кількості мокротиння. Хоча фактори ризику гострого загострення ІЛФ невідомі, повідомляється про гостру респіраторну декомпенсацію після торакальної хірургічної операції і бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Незрозуміло, чи є ці явища являють собою справжні гострі загострення чи ускладнення відповідних процедур.

Гістологічно гостре загострення ІЛФ проявляється гострим або організуючим дифузним альвеолярним пошкодженням (ДАП), або, рідше, організуючою пневмонією в зонах відносно збереженої легеневої тканини на відстані від найбільш фіброзних ділянок. Окремі випадки свідчать про те, що проблеми із забором зразків у деяких пацієнтів можуть призвести до того, що зразки демонструватимуть лише неускладнену ЗІП або організуючу фазу ДАП без гістологічних ознак основної ЗІП в досліджуваному зразку.

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline (2022)

Патогістологічні ознаки ЗІП

Патогістологічні критерії, що характеризують ЗІП та ймовірну ЗІП було переглянуто і підтверджено. Діагноз ЗІП, встановлений за допомогою біопсії, ґрунтується на поєднанні таких ознак: 1) вогнищевий щільний фіброз з порушенням архітектури (тобто утворення деструктивних рубців та/або стільниковість), 2) схильність до субплевральної та парасептальної паренхіми легень, 3) вогнища фібробластів, а також 4) відсутність ознак, які дозволяють припустити альтернативний діагноз. Коли присутні всі ці ознаки, можна з упевненістю установити патерн ЗІП. «Ймовірна ЗІП» ґрунтується на результатах біопсії, яка виявляє деякі з цих ознак, за відсутності характеристик, що дозволяють припустити альтернативний діагноз.

“Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline» (2018)

Ми рекомендуємо класифікувати патогістологічні результати біопсії за категоріями «ЗІП», «ймовірний ЗІП», «невизначений для ЗІП» та «альтернативний діагноз» (табл. 4).

Таблиця 4. Патогістологічні патерни ЗІП

ЗІП	Ймовірна ЗІП	Невизначена (сумнівна) ЗІП	Альтернативний діагноз
Щільний фіброз з архітектурним спотворенням (тобто деструктивне рубцювання і / або стільниковість) Переважає субплевральний і/або парасептальний розподіл фіброзу Неоднорідне (плямисте) ураження паренхіми фіброзом Вогнища фібробластів Відсутність ознак, які передбачають альтернативний діагноз	Деякі гістологічні ознаки з стовпчика 1 присутні, але не в тій мірі, щоб встановити певний діагноз ЗІП/ІЛФ Відсутність ознак, які передбачають альтернативний діагноз або Тільки стільниковість	Фіброз з або без архітектурного спотворення, з особливостями або на користь патерна, відмінного від ЗІП, або на користь ЗІП, що вторинна по відношенню до іншої причини * Деякі гістологічні ознаки з стовпчика 1 присутні, однак з ознаками, які передбачають альтернативний діагноз**	Ознаки гістологічних патернів інших ІПІ (таких як відсутність вогнищ фібробластів або м'який фіброз) у всьому матеріалі біопсії Гістологічні знахідки, які вказують на інші захворювання (гіперсенситивний пневмоніт, ЛКГ, саркоїдоз, ЛАМ)

ЗІП – звичайна інтерстиціальна пневмонія, ІЛФ – ідіопатичний легеневий фіброз; ІПІ – ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії; ЛАМ – лімфангіолейоміоматоз, ЛКГ — Лангерганс-клітинний гістіоцитоз.

* Гранульоми, гіалінові мембрани (крім випадків, пов'язаних із загостренням ІЛФ, яке може бути проявом у деяких пацієнтів), виражені зміни в центральних відділах дихальних шляхів, області інтерстиціального запалення без асоційованого фіброзу, виражений хронічний фіброзний плеврит, організуюча пневмонія. Такі особливості можуть бути неочевидні або непомітні невідповідному оку, і їх часто необхідно спеціально шукати.

**Ознаки, які повинні викликати побоювання щодо ймовірності альтернативного діагнозу, включають запальний інфільтрат клітин далеко від ділянок стільникових змін, виражену лімфоїдну гіперплазію і чітко бронхіолоцентричний розподіл, що може включати велику перібронхіолярну метаплазію.

Коментар робочої групи: У 2000 році Американське торакальне товариство і Європейське респіраторне товариство опублікували першу міжнародну угоду по діагностиці та лікуванню ІЛФ [187]. Положення передбачало обов'язкову верифікацію діагнозу методом хірургічної біопсії легень. Ця рекомендація була заснована на результатах оцінки достовірності діагностики ІЛФ на основі клінічних симптомів, даних рентгенографії та комп'ютерної томографії органів грудної порожнини в порівнянні з результатами біопсії. Так, достовірність діагнозу, заснованого тільки на клінічних даних, склала 62 %, а застосування рентгенографії і КТ підвищувало точність діагностики всього до 76 %. Досвід наукових досліджень, накопичений з моменту опублікування у 2000 році угоди по ІЛФ, зумовив необхідність уточнення критеріїв діагностики захворювання і перегляду деяких принципів лікування хворих. Перш за все, це було пов'язано з розвитком технологій в області комп'ютерної томографії. За наступні 10 років діагностичні можливості КТ зросли настільки, що за результатом морфологічної діагностики цей метод став успішно конкурувати з методом патогістологічного дослідження. У зв'язку з цим у наступні роки було розроблено критерії КТ-діагностики ІЛФ, чутливість якої сягала 90–100 %.

Ознаки патерну ЗІП на КТВРЗ

Найпоширеніші ознаки ЗІП на КТВРЗ включають стільниковість, тракційні бронхоектази і тракційні бронхіолоектази, які можуть спостерігатися на тлі помутніння за типом «матового скла» (ПМС) та легкої ретикуляції.

Стільниковість відноситься до кластерних кістозних повітряних просторів з типовим діаметром кіст 3–10 мм, але іноді і більше, з товстими, чітко окресленими стінками. Це зазвичай поєднується з ретикулярними змінами внаслідок тракційних бронхо- і бронхіолоектазів [31]. Стільниковість частіше представлена скупченнями кіст в кілька шарів, але іноді субплевральні кісти можуть бути розташовані в один шар, що створює труднощі для диференціальної діагностики з парасептальною емфіземою і бронхіолоектазами [32].

Тракційні бронхоектази і бронхіолоектази є ключовою ознакою легеневого фіброзу, вони варіюють від тонких нерівностей бронхіальної стінки до значного спотворення архітектури з варікозоподібними розширеннями [33–37]. Бронхіолоектази частіше розташовані субплеврально по сусідству зі стільниковими кістами.

Симптом «матового скла» – це ділянка помутніння паренхіми із збереженням на його тлі бронхо-судинного малюнку. Діагностичне значення для ЗІП ділянки «матового скла» набувають в тому випадку, якщо на них накладається ніжний сітчастий малюнок внаслідок бронхіолоектазів [47].

Виділено чотири діагностичні категорії, які складаються з КТ-симптомів (табл. 5 доповнена у 2022 році). Ці категорії включають ЗІП-патерн (рис. 1), ймовірний ЗІП-патерн (рис. 2), невизначений (сумнівний) ЗІП-патерн (рис. 3) і альтернативний діагноз (рис. 4).

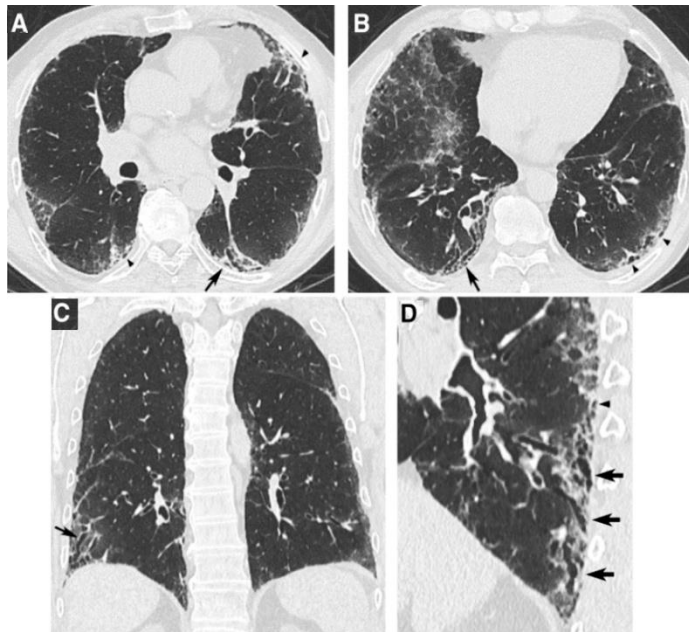


Рис. 1. Комп'ютерна томографія високої роздільної здатності (КТВРЗ), що демонструє патерн ЗІП. Поперечні (аксіальні) зрізи КТ (А, В, D), корональна реконструкція (С), що показують наявність стільникових змін з субплевральним і базальним переважанням. Відзначено одночасна присутність м'якого «матового скла» (D). Збільшене зображення лівої нижньої частки, що показує типові характеристики стільників, що складаються зі скупчень кістозних повітряних просторів з чітко окресленими стінками і варіабельним діаметром, які видимі в одному або декількох шарах (стрілки) [3].

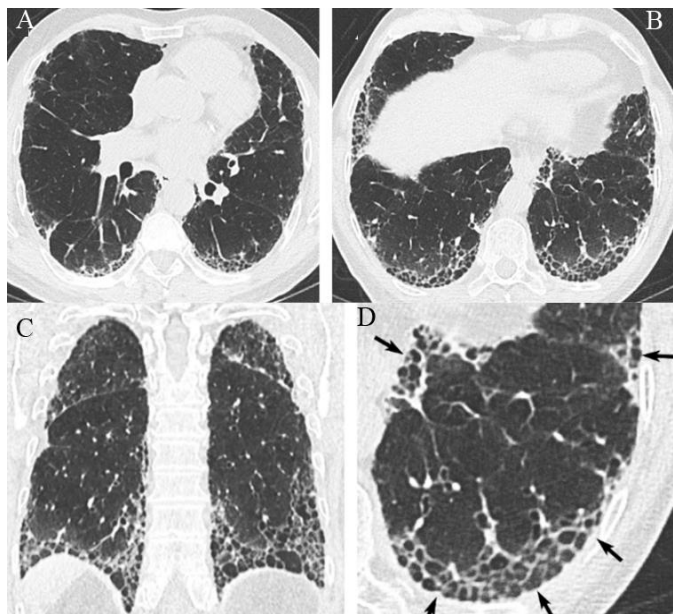


Рис. 2. КТВРЗ-патерн ймовірної ЗІП. Поперечні зрізи (А, В), корональна реконструкція обох легень (С), збільшене сагітальне зображення правої нижньої частки (D) ілюструють наявність ретикулярного патерну – периферичні бронхіолоектази з субплевральним та базальним переважанням. Залежно від орієнтації відносно площини КТ-зрізу периферичні тракційні бронхіолоектази виглядають як тубулярні (стрілки) або кістозні (наконечники стрілок) структури. Відзначено одночасна присутність помірного ПМС в субплевральних областях обох легень і відсутність стільникових змін [3].

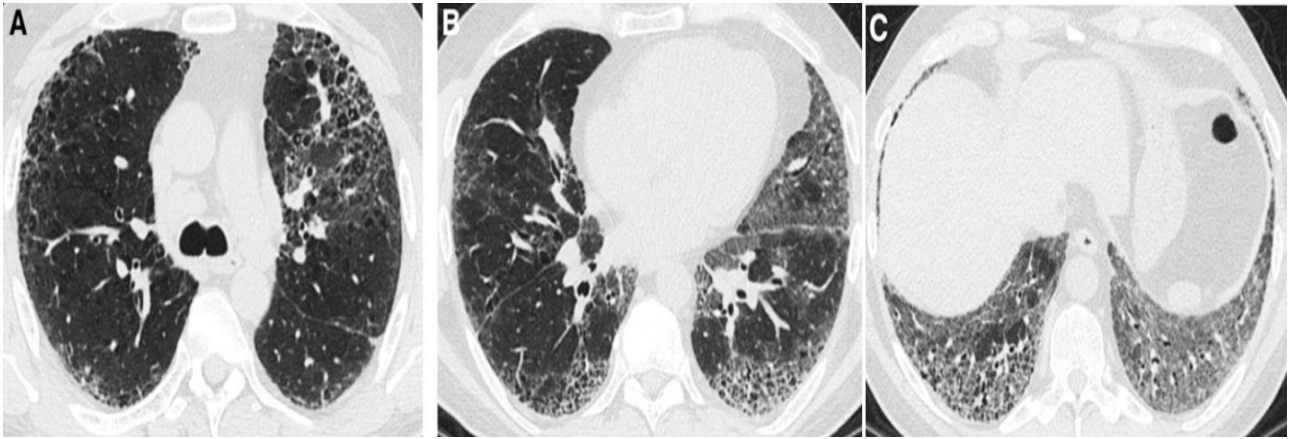


Рис. 3. КТВРЗ-патерн невизначеної (сумнівної) ЗП (А–С). Поперечні зрізи показують велику інфільтрацію легень, що поєднує в собі стільники, ПМС від легкого до помірного ступеня, асиметричний розподіл між обома легеньми і відсутність субплеврального переважання [3].

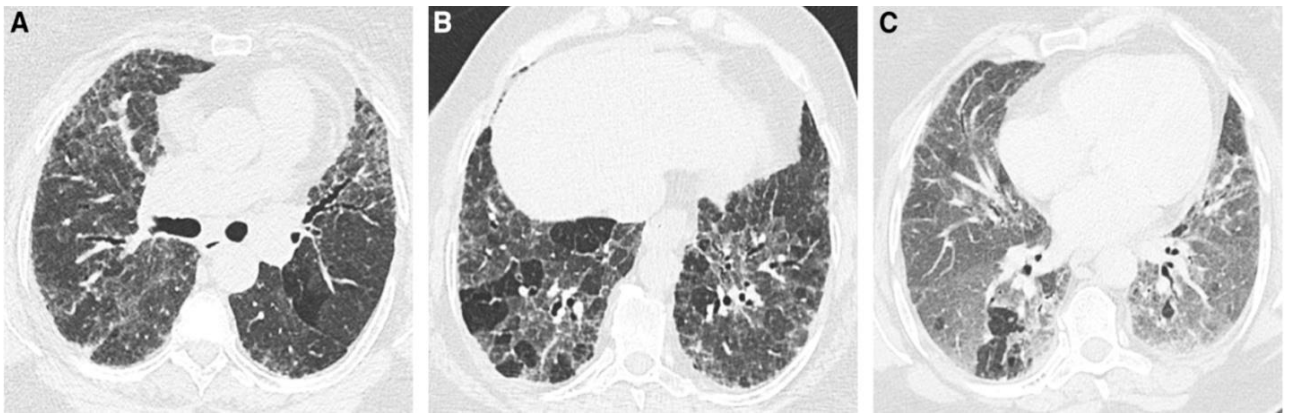


Рис. 4. КТВРЗ-патерн, що дозволяє припустити альтернативний діагноз фіброзу легень. Поперечні зрізи КТ (А і В), отримані на глибокому вдиху, показують дисеміновану інфільтрацію легень, зберігаються деякі вторинні легеневі часточки в базальних відділах легень. Поперечний зріз КТ, отриманий на видиху (С), підтверджує долькову повітряну пастку. Всі дані свідчать про хронічний гіперсенситивний пневмоніт [31].

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline (2022)

Таблиця 5. Патерни ідіопатичного легеневого фіброзу на комп'ютерній томографії з високою роздільною здатністю

	Патерн на КТВРЗ			
	Патерн ЗІП	Патерн ймовірної ЗІП	Невизначена ЗІП	Результати КТ, що вказують на альтернативний діагноз
Рівень достовірності відносно до ЗІП-гістології	Достовірний (> 90 %)	Умовна висока достовірність (70–89 %)	Умовна низька впевненість (51-69 %)	Низька чи дуже низька достовірність (≤ 50 %)
Розподіл	Переважає субплевральна і базальна локалізація Розподіл часто неоднорідний (ділянки нормальної легені перемежуються ділянками фіброзу) Періодичне дифузне поширення Можлива асиметрія	Переважає субплевральна і базальна локалізація Розподіл часто неоднорідний (ділянки нормальної легені перемежуються ділянками ретикуляції та тракційними бронхоектазами/ бронхіолоектазами)	Дифузний розподіл без субплеврального переважання	Переважає перибронховаскулярна локалізація із субплевральним збереженням структури (розглянути НСП) Перилімфатичний розподіл (розглянути саркоїдоз) Верхній або середній відділ легені (розглянути фіброзний ГП, ЗСТ-ІЗЛ та саркоїдоз) Субплевральне збереження структури (розглянути НСП або ІП, пов'язану з курінням)
Ознаки на КТ	Стільниковість з тракційними бронхоектазами/бронхіолоектазами чи без них Наявність нерівномірного потовщення міждолькових перегородок	Ретикулярний рисунок з тракційними бронхоектазами/ бронхіолоектазами Ймовірність легкого ПМС	Ознаки легеневого фіброзу на КТ, які не вказують на конкретну етіологію	Зміни в легенях Кісти (розглянути ЛАМ, ЛКГ, ЛІП та ДІП) Мозаїчне послаблення або «легеня сироварів» (розглянути ГП) Переважання ПМС (розглянути ГП, хворобу, пов'язану з курінням, медикаментозну токсичність та гостре загострення фіброзу)

	Патерн на КТВРЗ			
	Патерн ЗІП	Патерн ймовірної ЗІП	Невизначена ЗІП	Результати КТ, що вказують на альтернативний діагноз
	Зазвичай перекривається ретикулярним рисунком, легке ПМС Можлива легенева осифікація	Відсутність субплеврального збереження структури		Профузні центрілобулярні мікроеузлики (розглянути ГП або хворобу, пов'язану з курінням) Вузлики (розглянути саркоїдоз) Консолідація (розглянути пневмонію, що організується, тощо) Зміни в середостінні Плевральні бляшки (розглянути асбестоз) Розширений стравохід (розглянути ЗСТ)

Скорочення: КТ — комп'ютерна томографія, ЗСТ — захворювання сполучної тканини, ДІП — десквамативна інтерстиційна пневмонія, ПМС — помутніння за типом «матового скла», ГП — гіперсенситивний пневмоніт, КТВРЗ — комп'ютерна томографія з високою роздільною здатністю, ІЗЛ — інтерстиційне захворювання легень, ІП — інтерстиційна пневмонія, ЛАМ — лімфангіолейоміоматоз, ЛІП — лімфоїдна інтерстиційна пневмонія, НСІП — неспецифічна інтерстиційна пневмонія. ЛКГ — Лангерганс-клітинний гістіоцитоз, ЗІП — звичайна інтерстиційна пневмонія.

Останнім часом з'являється все більше доказів того, що у пацієнтів з патерном ймовірної ЗІП і патерном ЗІП на КТВРЗ характеристики та клінічний перебіг хвороби є подібними [38–40]. при цьому вірогідність гістологічного підтвердження ЗІП у пацієнтів з патерном ймовірної ЗІП коливається від 80 % до 85 % [38, 41, 42].

Хоча патерн ЗІП та патерн ймовірної ЗІП залишаються відокремленими (табл. 6), діагностичні підходи для цих нозологічних одиниць подібні, а гістологічне підтвердження зазвичай непотрібне, якщо немає клінічного занепокоєння щодо альтернативного діагнозу [4]

Таблиця 6. Діагноз ідіопатичного легеневого фіброзу, заснований на КТВРЗ- і гістопатологічному патернах [4]

Підозра на ІЛФ*		Гістопатологічний патерн			
		ЗІП	Ймовірна ЗІП	Невизначений для ЗІП або біопсія не проводилася	Альтернативний діагноз
КТВРЗ патерн	ЗІП	ІЛФ	ІЛФ	ІЛФ	Не ІЛФ
	Ймовірна ЗІП	ІЛФ	ІЛФ	Можливий ІЛФ**	Не ІЛФ
	Невизначена ЗІП	ІЛФ	Можливий ІЛФ**	Невизначений ІЛФ***	Не ІЛФ
	Альтернативний діагноз	Можливий ІЛФ**	Невизначений ІЛФ***	Не ІЛФ	Не ІЛФ

* – «Клінічна підозра на ІЛФ»: патерн білатерального легеневого фіброзу неясного генезу, з симптомами або без, на рентгенограмі або КТ, бібазилярні інспіраторні хрипи, вік старше 60 років. (Пацієнти у віці >40 років і <60 років, особливо з ризиком сімейного легеневого фіброзу, рідко можуть мати той же клінічний сценарій, що і типовий пацієнт старше 60 років).

** – Діагноз ІЛФ можливий, коли яка-небудь з таких ознак присутня:

- 1) помірно-різко виражені тракційні бронхоектази/бронхіолоектази (визначаються як незначно виражені бронхо-/ бронхіолоектази в чотирьох і більше частках, включаючи язичкові, що враховуються як частки, або помірно-різко виражені в двох і більше частках у чоловіків старше 50 років і у жінок старше 60 років
- 2) ретикулярні зміни >30 % на КТВРЗ у пацієнтів старше 70 років
- 3) збільшення кількості нейтрофілів і/або відсутність лімфоцитів в рідині БАЛ
- 4) мультидисциплінарна дискусія (МДД) впевнено схиляється до діагнозу ІЛФ

*** – Сумнівний діагноз ІЛФ

- 1) Без адекватної біопсії ІЛФ малоімовірний
- 2) При адекватній біопсії може бути встановлений більш конкретний діагноз після МДД або додаткових консультацій.

Діагностичний підхід

Група експертів оновили діагностичний підхід Настанови з діагностики ІЛФ від 2018 р. Основна зміна в діагностичному алгоритмі полягає в тому, що стратегія ведення пацієнтів з патерном ймовірної ЗІП на КТВРЗ тепер співпадає зі стратегією для пацієнтів з ЗІП, а це означає зменшення ймовірності взяття

зразка легені після початкового багатопрофільного обговорення (рис. 5). Ключова зміна рисунка, який описує поєднання патерну на КТВРЗ та гістологічної картини, полягає в тому, що патерн на КТВРЗ, який свідчить про альтернативний діагноз у поєднанні з гістопатологічною картиною ймовірної ЗП, тепер вважається патерном невизначеної ІЛФ, а не не-ІЛФ. Обґрунтуванням є спостереження експертів щодо того, що пацієнти з такою комбінацією результатів можуть мати неоднорідні патерни характеристик та результатів захворювання, у тому числі іноді подібні до тих у пацієнтів з ІЛФ, тому позначення цього патерну як «невизначеного» здається кращим перед більш обмежувальними вказівками, наданими в попередній настанові).

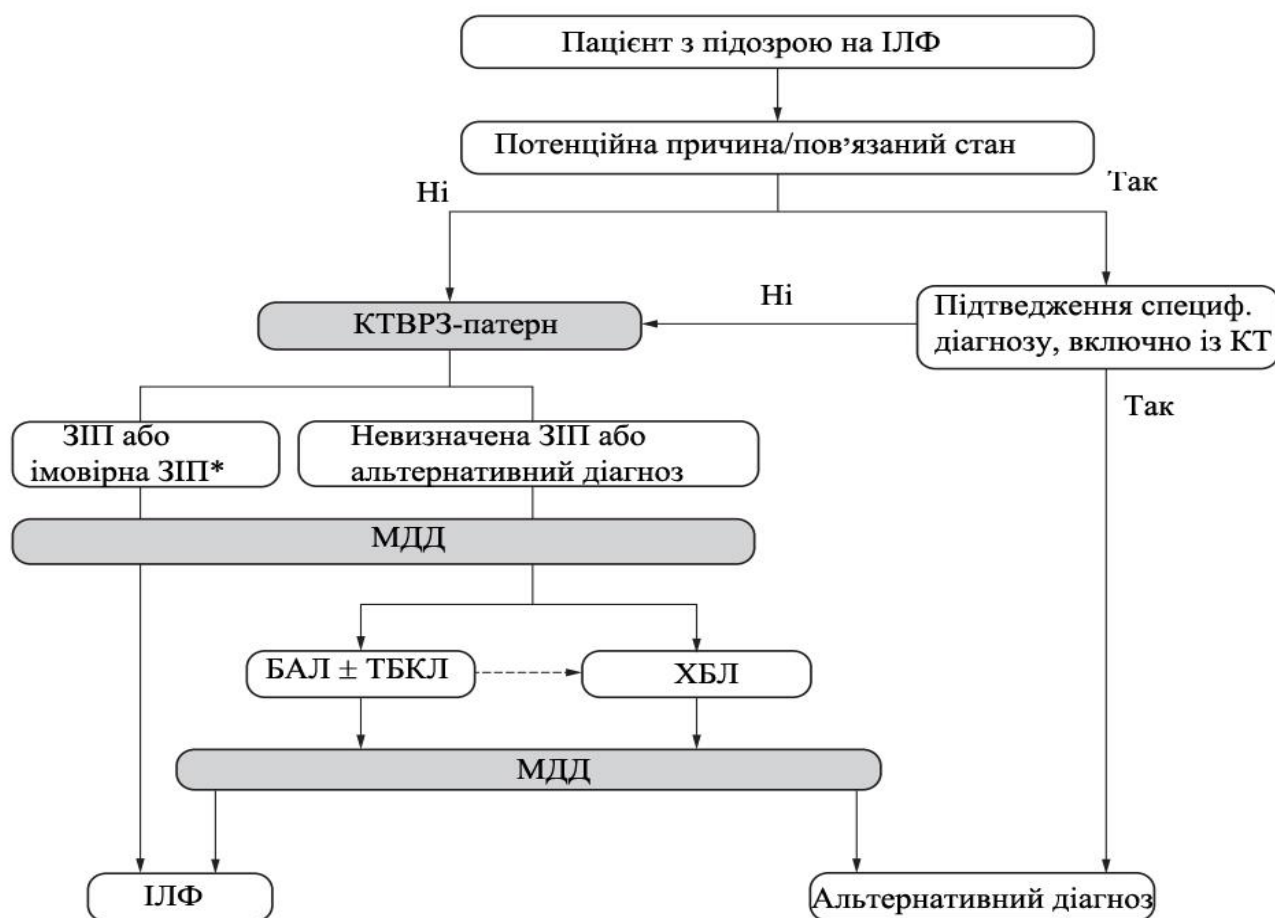


Рис. 5. Діагностичний алгоритм для ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ), розроблений шляхом консенсусу в процесі обговорення.

*Пацієнти з рентгенологічним патерном ймовірної звичайної інтерстиційної пневмонії (ЗП) можуть отримати діагноз ІЛФ після МДД без підтвердження даними біопсії легень у відповідній клінічній ситуації (наприклад, вік 60 років, чоловіча стать, куріння). БАЛ може бути доцільним для деяких пацієнтів з патерном ймовірної ЗП. БАЛ може бути виконаний перед МДД у деяких пацієнтів, які проходять обстеження у досвідчених центрах. Слід віддати перевагу трансbronхіальній кріобіопсії легень (ТБКЛ) перед хірургічною біопсією легень (ХБЛ) у центрах з відповідним досвідом та/або в деяких групах пацієнтів. Подальша ХБЛ може бути виправданою у деяких пацієнтів з недиагностичними результатами ТБКЛ.

Коментар робочої групи: Діагностичний алгоритм для ІЛФ широко та успішно використовується у Центрі легеневого фіброзу при ННЦ ФПА НАМН

України. Алгоритм показав досить високу ефективність у практичній роботі, а також при виконанні міжнародних програм клінічних випробувань антифібротичних препаратів.

Однак слід зазначити, що трансбронхіальна криобіопсія легень (ТБКЛ) застосовується у обмеженій кількості пацієнтів, оскільки фахівці Центру (бронхологи та патоморфологи) не відзначають суттєвих переваг ТБКЛ у порівнянні з традиційною трансбронхіальною біопсією легень (ТББЛ).

Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline» (2018)

У таблиці 7 представлені рекомендації ATS/ERS/JRS/ALAT щодо застосування деяких методів діагностики.

Таблиця 7. Рекомендації щодо застосування деяких методів діагностики

Методи	КТВРЗ-патерни ймовірної, сумнівної ЗІП та альтернативного діагнозу	КТВРЗ-патерн ЗІП
Клітинний аналіз БАЛ	Ми вважаємо, що клітинний аналіз БАЛ може бути виконаний (умовна рекомендація)	Ми вважаємо, що клітинний аналіз БАЛ не слід виконувати (умовна рекомендація)
Хірургічна біопсія легені (ХБЛ)	Ми вважаємо, що ХБЛ може бути виконана (умовна рекомендація)	Ми пропонуємо не виконувати ХБЛ (сильна рекомендація)
Трансбронхіальна біопсія легені (ТББЛ)	Рекомендації щодо ТББЛ (за або проти) не зроблено.	Ми пропонуємо не виконувати ТББЛ (сильна рекомендація)
Кріобіопсія легені	Рекомендації щодо кріобіопсії легені (за або проти) не зроблено.	Ми пропонуємо не виконувати кріобіопсію легені (сильна рекомендація)
Медичний анамнез вживання ліків та впливу навколишнього середовища	Ми пропонуємо зібрати докладну історію як прийому ліків, так і впливу навколишнього середовища вдома, на роботі та в інших місцях, де пацієнт часто буває, для виключення потенційних причин ІЗЛ.	
Серологічне тестування для виключення ЗСТ	Ми пропонуємо серологічне тестування для виключення ЗСТ як потенційної причини ІЗЛ.	
Мультидисциплінарна дискусія	Ми вважаємо, що МДД слід проводити для ухвалення рішення (умовна рекомендація)	
Біомаркери сироватки	Ми пропонуємо не вимірювати сироваткові MMP-7, SPD, CCL-18 або KL-6 з метою відрізнити ІЛФ від інших ІЗЛ (сильна рекомендація)	

KL-6 – Кребс фон ден Лунген-6; MMP-7 – матрична металопротеїназа 7; SPD – сурфактантний протеїн D; CCL-18 – хемокіновий ліганд 18.

«An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management» (2011)

Висновки

1. ІЛФ визначається як специфічна форма хронічної, прогресуючої фіброзної інтерстиціальної пневмонії невідомої причини, яка виникає переважно у літніх людей, обмежена легенями та пов'язана з гістопатологічною та/або рентгенологічною картиною ЗІП.
2. Для діагностики ІЛФ потрібно:
 - a. виключення інших відомих причин інтерстиціального захворювання легенів (ІЗЛ) (наприклад, вплив навколишнього середовища вдома та на виробництві, ЗСТ та токсичність ліків);
 - b. наявність картини ЗІП на комп'ютерній томографії високої роздільної здатності (КТВРЗ) у пацієнтів, яким не проводили ХБЛ;
 - c. специфічні комбінації КТВРЗ та ХБЛ.
3. Точність діагностики ІЛФ підвищується завдяки міждисциплінарному обговоренню пульмонологами, рентгенологами та патологами, які мають досвід діагностики ІЗЛ.
4. ІЛФ – смертельне захворювання легенів; його перебіг мінливий і непередбачуваний:
 - a. більшість пацієнтів з ІЛФ відмічають поступове погіршення легеневі функції протягом багатьох років; у меншості пацієнтів стан залишається стабільним або швидко погіршується.
 - b. деякі пацієнти можуть відчувати епізоди гострого респіраторного погіршення, незважаючи на попередню стабільність.
5. Прогресування захворювання проявляється посиленням респіраторних симптомів, погіршенням результатів тесту на легеневу функцію, прогресуючим фіброзом на КТВРЗ, гострим зниженням дихання або смертю.
6. Пацієнти з ІЛФ можуть мати субклінічні або явні супутні захворювання, включаючи ЛГ, гастроєзофагеальний рефлюкс, обструктивне апное сну, ожиріння та емфізему. Вплив цих станів на результат лікування пацієнтів з ІЛФ неясний.

Рекомендації по лікуванню

1. Рекомендація проти використання наступних засобів для лікування ІЛФ є сильною:
 - a. монотерапія кортикостероїдами ($\oplus^{\circ\circ\circ}$)
 - b. колхіцин ($\oplus^{\circ\circ\circ}$)
 - c. циклоспорин А ($\oplus^{\circ\circ\circ}$)
 - d. комбінована терапія кортикостероїдами та імуномодуляторами ($\oplus\oplus^{\circ\circ}$)
 - e. інтерферон γ 1b ($\oplus\oplus\oplus\oplus$)
 - f. бозентан ($\oplus\oplus\oplus^{\circ}$)
 - g. етанерцепт ($\oplus\oplus\oplus^{\circ}$)

2. Рекомендації проти використання наступних засобів для лікування ІЛФ є слабкими; тобто ці методи лікування не слід застосовувати у більшості пацієнтів з ІЛФ, але вони можуть бути розумним вибором для меншості:
 - a. комбінований ацетилцистеїн, азатіоприн і преднізон ($\oplus\oplus\circ\circ$)
 - b. монотерапія ацетилцистеїном ($\oplus\oplus\circ\circ$)
 - c. антикоагуляція ($\oplus\oplus\oplus\circ$)
 - d. пірфенідон ($\oplus\oplus\circ\circ$)
3. Рекомендація щодо тривалої кисневої терапії у пацієнтів з ІЛФ та клінічно значущим спокоєм – сильна ($\oplus\circ\circ\circ$)
4. Рекомендація щодо трансплантації легень відповідним пацієнтам з ІЛФ є сильною ($\oplus\circ\circ\circ$)
5. Рекомендації проти проведення штучної вентиляції легень у пацієнтів з дихальною недостатністю внаслідок ІЛФ є слабкими; тобто штучна вентиляція легень не повинна використовуватися у більшості пацієнтів з ІЛФ, але може бути обґрунтованим вибором у меншості ($\oplus\oplus\circ\circ$)
6. Рекомендації щодо легеневої реабілітації у пацієнтів з ІЛФ є слабкими; тобто легенева реабілітація повинна застосовуватися у більшості пацієнтів з ІЛФ, але для меншості відмова від легеневої реабілітації може бути обґрунтованим вибором ($\oplus\oplus\circ\circ$)
7. Рекомендації щодо кортикостероїдів у пацієнтів із гострим загостренням ІЛФ є слабкими; тобто кортикостероїди слід застосовувати у більшості пацієнтів із гострим загостренням ІЛФ, але невикористання кортикостероїдів може бути обґрунтованим вибором для меншості ($\oplus\circ\circ\circ$)
8. Рекомендації проти лікування ЛГ, пов'язаної з ІЛФ, є слабкими; тобто ЛГ не слід лікувати у більшості пацієнтів з ІЛФ, але лікування може бути обґрунтованим вибором для меншості ($\oplus\circ\circ\circ$)
9. Рекомендації щодо лікування безсимптомного гастроєзофагеального рефлюксу у пацієнтів з ІЛФ є слабкими; тобто безсимптомний гастроєзофагеальний рефлюкс слід лікувати у більшості пацієнтів з ІЛФ, але відсутність лікування безсимптомного гастроєзофагеального рефлюксу може бути обґрунтованим вибором ($\oplus\circ\circ\circ$)

Згідно з опублікованими на сьогодні доказами, перевіреної фармакологічної терапії ІЛФ не існує. У той час як кілька досліджень показали потенційну користь від деяких фармакологічних засобів, рекомендації, зроблені групою експертів щодо цих агентів, були «слабкими ні». Для добре поінформованого пацієнта, який сильно бажає фармакологічного лікування, пропонується, що вибір засобу може бути зроблений з терапії, яка отримала слабку рекомендацію проти їх використання («слабка ні»).

Лікарі, пацієнти та спонсори повинні докладати спільних узгоджених зусиль для проведення добре спланованих клінічних досліджень, спрямованих на покращення результатів, включаючи якість життя, у пацієнтів з ІЛФ. Група експертів визнає необхідність оновити рекомендації щодо лікування, коли

з'являться нові та відповідні високоякісні докази щодо використання іншого лікування, що стане доступним для наукового дослідження.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою преднізон зареєстровано в Україні тільки у формі ректальних супозиторіїв. В Україні замість преднізону використовується преднізолон.

«An Official ATS/ERS/JRS /ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline» (2015)

Наступні рекомендації є новими або переглянутими порівняно з Настановою 2011 року, як показано в Таблиці 8:

Таблиця 8. Порівняння рекомендацій у керівництвах щодо лікування ідіопатичного легеневого фіброзу 2015 і 2011 рр.

Препарат	Керівництво 2015 року	Керівництво 2011 року
Нові і переглянуті рекомендації		
Антикоагулянти (варфарин)	Сильна рекомендація проти використання*	Умовна рекомендація проти використання†
Комбінація преднізону + азатіоприну + N-ацетилцистеїну	Сильна рекомендація проти використання†	Умовна рекомендація проти використання†
Селективний антагоніст рецепторів ендотеліну (амбрізентан)	Сильна рекомендація проти використання†	Не розглядалося
Нінтеданіб, інгібітор тирозинкінази з однією мішенню	Сильна рекомендація проти використання*	Не розглядалося
Нінтеданіб, інгібітор тирозинкінази з декількома мішеннями	Умовна рекомендація на користь використання*	Не розглядалося
Пірфенідон	Умовна рекомендація на користь використання*	Умовна рекомендація проти використання†
Подвійні антагоністи рецепторів ендотеліну (мацитентан, бозентан)	Умовна рекомендація проти використання†	Сильна рекомендація проти використання*
Інгібітор фосфодіестерази-5 (силденафіл)	Умовна рекомендація проти використання*	Не розглядалося
Рекомендації без змін		
Антацидна терапія	Умовна рекомендація на користь використання†	Умовна рекомендація на користь використання†
N-ацетилцистеїн у монотерапії	Умовна рекомендація проти використання	Умовна рекомендація проти використання†
Терапія ЛГ при ЛГ на фоні ІЛФ	Повторна оцінка попередньої рекомендації була відкладена	Умовна рекомендація проти використання†
Трансплантація легені: одностороння або	Формулювання рекомендації щодо односторонньої або	Не розглядалося

Препарат	Керівництво 2015 року	Керівництво 2011 року
двостороння трансплантація легені	двосторонньої трансплантації легень була відкладена	

- * помірна переконливість оцінки ефекту,
- † низька переконливість оцінки ефекту,
- ‡ дуже низька переконливість оцінки ефекту.

Коментар робочої групи: На момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою мацитентан в Україні не зареєстрований.

Коментар робочої групи: члени МРГ вважають за доцільне акцентувати увагу фахівців на лікарських засобах, що не рекомендуються до застосування при лікуванні ІЛФ:

- **монотерапія кортикостероїдами.** Сильна рекомендація, низька переконливість оцінки ефекту. За даними ретроспективних досліджень, монотерапія кортикостероїдами не впливає на виживання хворих з ІЛФ [1, 2], а їх тривале використання може супроводжуватися серйозними побічними ефектами [3, 4].
- **цитостатики, як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з ГКС.** Сильна рекомендація, низька переконливість оцінки ефекту. Немає достовірних доказів про поліпшення виживання хворих на ІЛФ, які отримували цитостатики (аналоги азотистого іприту – циклофосфамід та інші імунодепресанти – азатіоприн) у вигляді монотерапії, і при комбінації з кортикостероїдами [5, 6]. Терапія цитостатиками може супроводжуватись розвитком серйозних побічних ефектів.
- **монотерапія N-ацетилцистеїном.** Умовна рекомендація, низька переконливість оцінки ефекту. Монотерапія ацетилцистеїном порівняно з плацебо достовірно не покращувала жодного зі значущих для хворого показників, включаючи FVC (-0,18 л і -0,19 л відповідно; $P = 0,77$), виживання (4,9 % проти 2,5 %, $P = 0,30$) і частоту загострень ІЛФ (2,3 % у кожній групі, $P > 0,99$) [7].
- **комбінована терапія ацетилцистеїном, азатіоприном та преднізолоном.** Сильна рекомендація, низька переконливість оцінки ефекту. Комбінована терапія ацетилцистеїном, азатіоприном та преднізолоном у порівнянні з плацебо збільшує смертність і частоту госпіталізацій, а також не має значущих відмінностей у відношенні зміни FVC, DLCO і показників якості життя [7].
- **антикоагулянти (варфарин).** Сильна рекомендація, низька переконливість оцінки ефекту. Застосування варфарину в лікуванні ІЛФ пов'язане з підвищенням ризику летального наслідку [8]. Ця рекомендація стосується тільки перорального варфарину з цільовим міжнародним нормалізованим відношенням 2,0-3,0 і не включає використання інших антикоагулянтів за іншими показаннями. Пацієнти, які мають альтернативні та/або відомі

показання до антикоагулянтної терапії, такі як венозна тромбоемболічна хвороба або фібриляція передсердь, повинні дотримуватись рекомендацій щодо лікування цих захворювань незалежно від наявності у них основного захворювання ІЛФ.

- **імаїніб**, селективний інгібітор тирозинкінази, який подавляє диференціювання і проліферацію легневих фіброblastів-міофіброblastів, а також інгібує вироблення позаклітинного матриксу шляхом пригнічення ТФР і сигнального шляху трансформуючого фактору росту- β . Сильна рекомендація, помірна переконливість оцінки ефекту. На сьогодні немає доказів користі імаїнібу для пацієнтів з ІЛФ у відношенні запобігання прогресування захворювання або смертності. В контексті відсутності доведеної клінічної користі, в цій рекомендації велике значення надається небажаним явищам і суттєвій вартості лікування [9].
- **силденафіл**, інгібітор фосфодіестерази-5. Умовна рекомендація, помірна переконливість оцінки ефекту. Силденафіл не показав значного позитивного впливу у відношенні смертності (низька переконливість) або загострення ІЛФ (низька переконливість). При застосуванні силденафілу відзначалося деяке поліпшення якості життя при оцінці за респіраторним опитувальником лікарні Св. Георгія (помірна переконливість) і не було суттєвого поліпшення інших показників: FVC (помірна переконливість), DLCO (низька переконливість), задишка за шкалою Борга (помірна переконливість), насичення крові киснем (низька переконливість) або дистанція в тесті з 6-хвилинною ходьбою (низька переконливість) [10, 11].
- **амбрізентан**, селективний антагоніст рецепторів ендотеліну (ERA). Сильна рекомендація, низька переконливість оцінки ефекту. Амбрізентан сприяє прогресуванню захворювання, яке визначається як погіршення DLCO або FVC, незалежно від наявності або відсутності ЛГ (помірна переконливість). Крім того, амбрізентан не призводить до покращення показників відстані дистанції, пройденої у тесті з 6-хвилинною ходьбою, та якості життя [12].
- **бозентан або мацитентан**, подвійні антагоністи рецепторів ендотеліну (ERA та ERB). Умовна рекомендація, низька переконливість оцінки ефекту. При використанні бозентану або мацитентану у пацієнтів з ІЛФ не виявлено загального впливу на смертність чи прогресування захворювання (низький ступінь переконливості), а також FVC (помірна переконливість), частоту небажаних явищ (висока переконливість) або серйозних небажаних явищ (висока переконливість) [13-15]. Крім того, не встановлено позитивного впливу терапії бозентаном на легневу гемодинаміку у пацієнтів з ІЛФ з діагностованою ЛГ за результатами катетеризації правих відділів серця [16].

Джерела:

1. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1172–1178.

2. Nagai S, Kitaichi M, Hamada K, Nagao T, Hoshino Y, Miki H, Izumi T. Hospital-based historical cohort study of 234 histologically proven Japanese patients with IPF. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16:209–214.
3. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD002880.
4. Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP III, Kazerooni EA, Gross BH, Strawderman RL, Hariharan K, Flint A, Martinez FJ. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001;110: 278–282.
5. Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, Schwarz MI, Curran-Everett D, King TE Jr, Brown KK. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004;125:2169–2174.
6. Pereira CAC, Malheiros T, Coletta EM, Ferreira RG, Rubin AS, Otta JS, Rocha NS. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis: cytotoxic agents compared to corticosteroids. *Respir Med* 2006;100:340–347.
7. Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968–1977.
8. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, de Andrade J, Flaherty KR, Glazer C, Kaner RJ, Olman MA; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet). A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:88–95.
9. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR; Imatinib-IPF Study Investigators. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:604–610.
10. Jackson RM, Glassberg MK, Ramos CF, Bejarano PA, Butrous G, Gomez-Martin O. Sildenafil therapy and exercise tolerance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2010;188:115–123.
11. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:620–628.
12. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, Martinez FJ, Nathan SD, Wells AU, Collard HR, et al.; ARTEMIS-IPF Investigators*. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;158: 641–649.
13. King TE Jr, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, Valeyre D, Leconte I, Morganti A, Roux S, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:92–99.
14. King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, Stahler G, Leconte I, Roux S, Raghu G. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:75–81.
15. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J; MUSIC Study Group. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J* 2013; 42:1622–1632.
16. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, Howard L, Corris PA, Parfitt L, Foley C, Yanez-Lopez M, Babalis D, Marino P, et al.; BPHIT Study Group. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:208–217.

Для лікування пацієнтів з ІЛФ умовно рекомендовані наступні фармакологічні засоби.

- a. Нінтеданіб, інгібітор тирозинкінази, який діє на кілька тирозинкіназ, включаючи фактор росту ендотелію судин, фактор росту фібробластів та рецептори ТФР ($\oplus\oplus\oplus\ominus$, помірна впевненість у ефекті оцінюється).
- b. Пірфенідон ($\oplus\oplus\oplus\ominus$, помірна впевненість в оцінках ефекту)

Нінтеданіб

Загальні відомості. Нінтеданіб (раніше відомий як молекула BIBF 1120) є внутрішньоклітинним інгібітором декількох тирозинкіназ, що діє на численні рецептори факторів росту, включаючи судинний ендотеліальний фактор росту, фактор росту фібробластів і ТФР.

Резюме доказів. Лікування нінтеданібом у пацієнтів з ІЛФ оцінювалося в трьох РКД, опублікованих у двох окремих звітах [29,30]. Перше РКД було дослідженням 2 фази з безпеки та ефективності, в якому вивчалися чотири різні дози нінтеданібу (50 мг на добу, 100 мг на добу, 150 мг на добу і 150 мг двічі на добу) у порівнянні з плацебо [29]. Суттєвої різниці між групами у відношенні смертності не спостерігалось. Відсоток пацієнтів зі зниженням FVC більш ніж на 10 % протягом 12-місячного періоду спостереження був нижче при використанні найвищої дози нінтеданібу ($p = 0,004$), проте не спостерігалось значних відмінностей при використанні інших доз у порівнянні з плацебо. Пацієнти, які отримували будь-яку дозу нінтеданібу, мали менше загострень ІЛФ у порівнянні з контрольною групою (КР, 0,16; 95% ДІ, 0,04–0,70). У пацієнтів, які отримували нінтеданіб, спостерігалось більше небажаних явищ і серйозних небажаних явищ, однак жодне з них не було статистично значущим.

INPULSIS-1 (Безпека і ефективність BIBF 1120 у високих дозах у пацієнтів з ІЛФ) і INPULSIS-2 (Безпека і ефективність BIBF 1120 у високих дозах у пацієнтів з ІЛФ II) були РКД 3 фази з повторюваним дизайном, в яких взяли участь 1066 пацієнтів, рандомізованих в співвідношенні 3:2 для отримання 150 мг нінтеданібу двічі на добу в порівнянні з плацебо [30]. Тривалість подальшого спостереження в обох дослідженнях склала 52 тижні. Якщо розглядати ці дослідження як одне, то не було виявлено значущої переваги нінтеданібу у відношенні смертності (КР, 0,70; 95% ДІ, 0,44–1,11) або загострення ІЛФ (КР, 0,64; 95 % ДІ, 0,39–1,05). Однак у меншого числа пацієнтів, які отримували нінтеданіб, абсолютне зниження ФЖЄ за період дослідження склало більше 10% (КР, 1,16; 95 % ДІ, 1,06–1,27). Крім того, скоригована річна швидкість зміни FVC склала 2114,7 мл при терапії нінтеданібом проти 2239,9 мл при терапії плацебо (різниця, 125,2 мл; 95 % ДІ, 77,7–172,8). Значно більше пацієнтів, які отримували нінтеданіб, повідомили про небажані явища (КР, 1,07; 95 % ДІ, 1,03–1,11); однак не було відзначено значного збільшення частоти серйозних небажаних явищ. Пацієнти, які отримували нінтеданіб, повідомляли про значно більшу кількість випадків діареї і нудоти в порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо.

Об'єднаний аналіз цих досліджень [29,30] показав, що у відношенні смертності КР склав 0,70 (95% ДІ, 0,47–1,03; помірна переконливість), а у

відношенні виражених загострень – 0,47 (95 % ДІ, 0,17–1,29; низька переконливість). При застосуванні нінтеданібу спостерігалася позитивна динаміка щодо кількості пацієнтів з абсолютним зниженням FVC більш ніж на 10 % (КР, 1,15; 95 % ДІ, 1,06–1,25; помірна переконливість). Значно більше пацієнтів, які отримували нінтеданіб, повідомили про небажані явища (висока переконливість), але не про серйозні небажані явища (висока переконливість).

Рекомендація. Ми рекомендуємо лікарям використовувати нінтеданіб у пацієнтів з ІЛФ (умовна рекомендація, помірна переконливість оцінки ефекту).

Обґрунтування і міркування щодо практичного застосування. У цій рекомендації надається велике значення потенційній користі нінтеданібу у відношенні важливих для пацієнта наслідків, таких як прогресування захворювання, яке визначається за швидкістю зниження FVC, і смертність, і менше значення потенційно значущим побічним ефектам і очікуваній вартості лікування. На відміну від більш селективних інгібіторів тирозинкінази, нінтеданіб, як з'ясувалося, має деякі переваги з точки зору важливих для пацієнтів наслідків у пацієнтів з ІЛФ, хоча значного впливу на загальну смертність не спостерігалася. Побоювання, засновані на поточній вартості, можуть обмежити можливість застосування і використання. Ці міркування важливі, обговорювалися групою експертів в контексті рекомендації і повинні враховуватися при прийнятті будь-якого рішення щодо лікування. При лікуванні нінтеданібом часто відзначалися небажані ефекти, зокрема діарея, і пацієнти повинні бути проінформовані про це під час прийняття рішення щодо лікування. Як зазначалося раніше, при застосуванні нінтеданібу не спостерігалася збільшення числа серйозних небажаних явищ, і відносно невелика кількість пацієнтів припинили прийом препарату через небажані явища. Слід зазначити, що один з експертів вважав, що рекомендація повинна бути сильною рекомендацією "на користь"; всі інші експерти погодилися з умовною рекомендацією. Як і у випадку з іншими втручаннями, наявні дані стосуються пацієнтів з ІЛФ з легким або помірним погіршенням показників спірометрії. Невідомо, чи буде терапевтичний ефект відрізнятися у пацієнтів з більш серйозними порушеннями функції зовнішнього дихання або у пацієнтів з іншими супутніми захворюваннями. Серед пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях, деякі мали патерн на КТВРЗ, який вказував на звичайну інтерстиціальну пневмонію (ЗІП) (і були позначені як «ймовірний патерн ЗІП»), а виражений патерн ЗІП (тобто без підтвердження ЗІП за допомогою ХБЛ у пацієнтів, у яких КТ високої роздільної здатності не продемонструвала патерн, що відповідає явній ЗІП). Наявні дані не дозволяють зробити припущення щодо оптимальної тривалості терапії, і невідомо, як довго зберігається ефект лікування при поточній терапії.

Можливості для майбутніх досліджень. Майбутні дослідження нінтеданібу повинні бути спрямовані на пацієнтів з ІЛФ з більш тяжкими порушеннями ФЗД, ніж легкі або помірні. Також необхідно більше інформації щодо доцільної тривалості лікування.

Пірфенідон

Загальні відомості. Пірфенідон – пероральний антифібротичний препарат з плеїотропною дією. Було доведено, що він регулює важливі профібротичні і прозапальні цитокінові каскади *in vitro* [65], а також знижує проліферацію фібробластів і синтез колагену в тваринних моделях легеневого фіброзу [32-34].

Резюме доказів. У керівному документі 2011 року повідомлялося про два відносно невеликі РКД, в яких пірфенідон порівнювався з плацебо у пацієнтів з ІЛФ із Японії, котрі мали легкі або помірні порушення ФЗД [35,36]. Одне з цих досліджень [35] було достроково припинено через потенційну користь, оскільки було встановлено, що загострення (вторинний наслідок) частіше виникали в групі плацебо. Аналогічним чином, незважаючи на неповний набір даних, користь пірфенідону була відзначена при оцінці частоти десатурації кисню під час тесту з 6-хвилинною ходьбою і зниження форсованої життєвої ємності (FVC) з часом. Друге дослідження [36] мало істотні методологічні проблеми, включаючи жорсткий відбір учасників і зміну первинної кінцевої точки в ході дослідження. Незважаючи на це, воно також продемонструвало користь терапії пірфенідонем в плані сповільнення швидкості зниження ЖЄ (290 мл проти 2160 мл; $p = 0,04$) і поліпшення виживаності без прогресування захворювання ($p = 0,03$). Результати дослідження CAPACITY [37], об'єднані результати двох масштабних РКД («Безпека й ефективність пірфенідону у пацієнтів з ІЛФ» і «Дослідження безпеки та ефективності пірфенідону в трьох групах пацієнтів з ІЛФ»), в яких розглядався пірфенідон для лікування ІЛФ, не були опубліковані. Однак попередні результати були доступні, і вони були враховані в останній версії керівництва.

У дослідженні CAPACITY були представлені два незалежних протоколи дослідження: дослідження 004 включало 435 пацієнтів, рандомізованих в одну з трьох груп лікування (пірфенідон у високій дозі /(2,403 мг/добу), пірфенідон в меншій дозі (1,197 мг/добу) і плацебо), в той час як в дослідженні 006 було 344 пацієнта, рандомізованих тільки дві групи лікування (пірфенідон у високій дозі (2,403 мг/добу) і плацебо). Результати групи низької дози пірфенідону були проміжними відносно більш високої дози, і щоб уникнути неоднорідності втручання, ми вирішили зосередитися на результатах групи високої дози пірфенідону в порівнянні з результатами групи плацебо в обох дослідженнях. У дослідженні 004 пірфенідон показав повільне зниження FVC протягом 72-тижневого періоду лікування. У дослідженні 006 не було виявлено позитивного ефекту протягом того ж періоду. Важливо відзначити, що пацієнти з обох досліджень, яким призначили високу дозу пірфенідону, повідомляли про збільшення частоти нудоти, диспепсії, блювання, анорексії, світлочутливості і висипу в порівнянні з плацебо. У дослідженні ASCEND «Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження пірфенідону у пацієнтів з ІЛФ» 555 пацієнтів з ІЛФ були рандомізовані в групі з високою дозою пірфенідону (2,403 мг/добу) або плацебо [38]. На відміну від дослідження CAPACITY, дослідження ASCEND мало суворіші критерії відбору пацієнтів, такі як відношення FEV1/FVC нижче 0,8. Із 1562 пацієнтів, які пройшли скринінг, 1007 були виключені у

зв'язку з цими попередньо встановленими критеріями виключення. Пірфенідон значно зменшив частку пацієнтів, у яких зниження FVC склало більше 10% протягом 52-тижневого періоду спостереження. Лікування пірфенідом сприяло збільшенню дистанції в тесті з 6-хвилинною ходьбою і виживаності без прогресування захворювання порівняно з плацебо. Показники смертності і задишки не розрізнялися. Як і в попередніх дослідженнях, пацієнти, рандомізовані для лікування пірфенідом, повідомляли про більшу кількість побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням.

Об'єднані результати цих досліджень [35-38] свідчать про поліпшення показника смертності при використанні пірфенідону (ВР, 0,70; 95 % ДІ, 0,47–1,02; помірна переконливість). Пірфенідон сприяв сповільненню швидкості зниження FVC (стандартизована середня різниця, 0,23; 95 % ДІ, 0,06–0,41; висока переконливість). У цю об'єднану оцінку не увійшли позитивні результати одного дослідження [38] через неоднорідність звітності, що зробило об'єднання в це дослідження неможливим. Об'єднаний аналіз показав збільшення частоти фоточутливості (висока переконливість), стомлюваності (помірна переконливість), дискомфорту в шлунку (помірна переконливість) та анорексії (висока переконливість) у пацієнтів, які отримували пірфенідон.

Рекомендація. Ми рекомендуємо лікарям використовувати пірфенідон у пацієнтів з ІЛФ (умовна рекомендація, помірна переконливість оцінки ефекту).

Обґрунтування і міркування щодо практичного застосування. Нові дані, що з'явилися після виходу попередньої версії цього керівництва, дозволили дати умовну рекомендацію на користь лікування. Тільки один експерт вважає, що рекомендація повинна бути сильною рекомендацією «на користь»; усі інші експерти, які не мають конфлікту інтересів, погодились з умовною рекомендацією. У цій рекомендації надається велике значення потенційній користі пірфенідону у відношенні важливих для пацієнта наслідків, таких як прогресування захворювання, що визначається за швидкістю зниження FVC, і смертність, і менше значення потенційно значущим побічним ефектам і вартості лікування. Дані про якість життя були представлені в поодиноких дослідженнях пірфенідону. Побічні ефекти при застосуванні пірфенідону варіюються, і деякі пацієнти можуть бути не готові миритися з певними побічними ефектами навіть в умовах позитивного ефекту від лікування, що оцінюється за показником FVC. Рішення повинно прийматися спільно, і пацієнти, які починають лікування, повинні бути проінформовані про всі можливі побічні ефекти. Крім того, пірфенідон в даний час є дуже дорогим препаратом, і це необхідно враховувати в процесі прийняття рішення, особливо в разі, коли пацієнти безпосередньо несуть фінансовий тягар лікування. З огляду на різні критерії включення в дослідження пірфенідону, ці результати не обов'язково можуть бути застосовні до пацієнтів з ІЛФ з більш серйозними порушеннями ФЗД або до пацієнтів з іншими значущими супутніми захворюваннями. Отримані дані не дозволяють зробити висновок щодо оптимальної тривалості терапії, і невідомо, як довго зберігається ефект лікування при поточній терапії.

Можливості для майбутніх досліджень. Майбутні дослідження повинні бути спрямовані на вивчення тривалості лікування та ефекту пирфенідону у пацієнтів з ІЛФ з більш вираженими змінами на спірометрії і у пацієнтів із супутньою обструкцією дихальних шляхів з FEV1/ FVC менш ніж 0,8 або у пацієнтів із супутньою емфіземою.

Коментар робочої групи: Незважаючи на докази ефективності антифібротичних препаратів (уповільнення темпів прогресування ІЛФ) та прийнятний профіль безпеки, найгострішою проблемою їх застосування в Україні є висока вартість цих засобів.

Наказом МОЗ України від 24.12.2019 № 2664 «Про затвердження Змін до Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування» ІЛФ включено до рідкісних (орфанних) захворювань.

У настанові 2022 року внесено зміни щодо антацидної терапії: «Ми пропонуємо не лікувати пацієнтів з ІЛФ антацидними препаратами з метою покращення респіраторних результатів (умовна рекомендація, докази дуже низької якості)». Відповідно до настанов щодо ГЕР антацидні препарати та інші втручання можуть бути доцільними для пацієнтів як з ІЛФ, так і з симптомами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) з метою покращення наслідків, пов'язаних із гастроєзофагеальним рефлюксом (ГЕР). Крім того, не була рекомендована антирефлюксна операція для покращення респіраторних результатів у пацієнтів з ІЛФ: «Ми пропонуємо не направляти пацієнтів з ІЛФ на антирефлюксну операцію з метою покращення респіраторних результатів (умовна рекомендація, докази дуже низької якості)». Відповідно до настанов щодо ГЕР антирефлюксна операція може бути доцільною для пацієнтів з ІЛФ та симптомами ГЕРХ з метою покращення результатів, пов'язаних з ГЕР.

(Джерело: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults an Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline (2022)).

Висновки

Незважаючи на відсутність медикаментозних втручань, які отримали сильні рекомендації з лікування, були представлені умовні рекомендації з лікування новими препаратами, такими як пірфенідон і нінтеданіб.

Клініцисти, які займаються лікуванням пацієнтів з ІЛФ, повинні приймати індивідуальні рішення спільно зі своїми пацієнтами, як це пропонується в умовних рекомендаціях, і повинні обережно підходити до порівняння відносної чистої користі від одного втручання з іншим. Значні відмінності в умовах включення, заснованих на фізіологічних і анатомічних змінних, між дослідженнями, включеними в ці резюме доказів, а також варіабельність в рівні переконливості загальної достовірності наявних оцінок ефекту, є важливими факторами, які необхідно враховувати клініцисту при лікуванні пацієнта з ІЛФ.

Можливості комбінованих, послідовних або додаткових схем лікування з використанням препаратів, включених до цього керівництва, на сьогодні не

вивчені, тому рекомендації не представлені. Для вирішення цих важливих питань необхідні майбутні прямі порівняльні РКД терапевтичних втручань. Крім того, невідома тривалість позитивного ефекту від застосування цих нових препаратів. Необхідні подальші дослідження для більш точного визначення оптимальної тривалості терапії. Можна сподіватися, що результати таких очікуваних і поточних досліджень допоможуть знайти відповідь ці питання найближчим часом.

Важливо відзначити, що у переважній більшості випадків пацієнти з ІЛФ старше 60 років і вважаються літніми людьми, і у них проявляється все більше супутніх захворювань, які вимагають швидкого виявлення та визначення стратегії лікування. До них відносяться такі захворювання, як ЛГ, емфізема, обструкція дихальних шляхів, ГЕРХ, апное уві сні, ішемічна хвороба серця та ожиріння.

Паліативна терапія таких симптомів, як задишка, кашель і слабкість, а також симптоматична терапія невиліковно хворих необхідні пацієнтам з ІЛФ в кінці життя. У майбутніх дослідженнях необхідно розглянути ці питання в якості кінцевих точок при оцінці відповіді на нові стратегії лікування.

Трансплантація легень показана для підгрупи пацієнтів з ІЛФ, які відповідають критеріям; проте неясно, чи є одностороння або двостороння трансплантація легень кращою з точки зору довгострокових результатів. Оскільки в більшості центрів клінічне рішення щодо односторонньої або двосторонньої трансплантації легень визначається декількома складними і на перший погляд довільними факторами, необхідні подальші багатоцентрові дослідження для визначення найбільш оптимального використання донорських легень, щоб максимально ефективно використовувати наявні органи.

Нарешті, підходи до персоналізованої медицини, такі як стратифікація лікування за анатомічними, клінічними або фізіологічними біомаркерами, виявленим в периферичній крові або в легенях (тканини або БАЛ), а також дослідження з використанням фармакогеноміки і фармакоекономіки, варті майбутнього вивчення. Це дозволить лікарям, які лікують пацієнтів з ІЛФ, краще зрозуміти роль все більш складних і дорогих лікувальних заходів, спрямованих на поліпшення результатів лікування пацієнтів з цим захворюванням. Найголовніше, що при продовженні спільних клінічних та фундаментальних досліджень на високому рівні, цілеспрямованих зусиллях і достатній кількості ресурсів і коштів надії на запобігання прогресуванню захворювання і, в кінцевому рахунку, на лікування цієї хвороби будуть виправдані.

Список літератури

An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management (2011)

1. 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.
2. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, Raskob G, Lewis SZ, Schunemann H. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest* 2006; 129:174–181.
3. Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, Fahy BF, Gould MK, Horan KL, Krishnan JA, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:605–614.
4. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.0.2. Oxford: The Cochrane Collaboration, 2009. [online] 2009. [accessed 20 June 2010]; Available from: <http://www.cochrane.org/resources/handbook/>.
5. McGowan J, Sampson M. Systematic reviews need systematic searchers. *J Med Libr Assoc* 2005;93:74–80.
6. Harris MR. The librarian's roles in the systematic review process: a case study. *J Med Libr Assoc* 2005;93:81–87.
7. McKibbon KA. Systematic reviews and librarians. *Libr Trends* 2006;55: 202–215.
8. Selman M, Carrillo G, Salas J, Padilla RP, Perez-Chavira R, Sansores R, Chapela R. Colchicine, D-penicillamine, and prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a controlled clinical trial. *Chest* 1998;114:507–512.
9. Yoshida M, Taguchi O, Gabazza EC, Yasui H, Kobayashi T, Kobayashi H, Maruyama K, Adachi Y. The effect of low-dose inhalation of nitric oxide in patients with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1997;10:2051–2054.
10. Allen S, Raut S, Woollard J, Vassallo M. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Palliat Med* 2005;19:128–130.
11. Nadrous HF, Ryu JH, Douglas WW, Decker PA, Olson EJ. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004;126:438–446.
12. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277–304.
13. Visscher DW, Myers JL. Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:322–329.
14. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1172–1178.
15. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1171–1181.
16. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61:980–985.
17. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *BMJ* 1990;301:1015–1017.

18. Mannino DM, Etzel RA, Parrish RG. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979–1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1548–1552.
19. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, Sillery JK, Pope CE II, Pellegrini CA. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136–142.
20. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:810–816.
21. Nadrous HF, Myers JL, Decker PA, Ryu JH. Idiopathic pulmonary fibrosis in patients younger than 50 years. *Mayo Clin Proc* 2005;80:37–40.
22. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:670–675.
23. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150: 967–972.
24. von Plessen C, Grinde O, Gulsvik A. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. *Respir Med* 2003;97:428–435.
25. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, Latsi P, Polychronopoulos V, Birba G, Ch L, et al.; Hellenic Interstitial Lung Diseases Group. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med* 2009;103:1122–1129.
26. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1996;347:284–289.
27. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:242–248.
28. Enomoto T, Usuki J, Azuma A, Nakagawa T, Kudoh S. Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003;123:2007–2011.
29. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, Burch LH, Wahidi MM, Phillips JA III, Sporn TA, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1146–1152.
30. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, Kudoh S, Sakamoto N, Okamoto K, Kobashi G, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg* 2005;49:259–265.
31. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:293–298.
32. Johnston ID, Prescott RJ, Chalmers JC, Rudd RM. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 1997;52:38–44.
33. Hubbard R, Cooper M, Antoniak M, Venn A, Khan S, Johnston I, Lewis S, Britton J. Risk of cryptogenic fibrosing alveolitis in metal workers. *Lancet* 2000;355:466–467.
34. Gustafson T, Dahlman-Hoglund A, Nilsson K, Strom K, Tornling G, Toren K. Occupational exposure and severe pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007;101:2207–2212.
35. Kitamura H, Ichinose S, Hosoya T, Ando T, Ikushima S, Oritsu M, Takemura T. Inhalation of inorganic particles as a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis: elemental microanalysis of pulmonary lymph nodes obtained at autopsy cases. *Pathol Res Pract* 2007;203: 575–585.
36. Ueda T, Ohta K, Suzuki N, Yamaguchi M, Hirai K, Horiuchi T, Watanabe J, Miyamoto T, Ito K. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:266–268.
37. Irving WL, Day S, Johnston ID. Idiopathic pulmonary fibrosis and hepatitis C virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1683–1684.
38. Egan JJ, Stewart JP, Hasleton PS, Arrand JR, Carroll KB, Woodcock AA. Epstein-Barr virus replication within pulmonary epithelial cells in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1995;50:1234–1239.

39. Meliconi R, Andreone P, Fasano L, Galli S, Pacilli A, Miniero R, Fabbri M, Solforosi L, Bernardi M. Incidence of hepatitis C virus infection in Italian patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1996;51:315–317.
40. Kuwano K, Nomoto Y, Kunitake R, Hagimoto N, Matsuba T, Nakanishi Y, Hara N. Detection of adenovirus E1A DNA in pulmonary fibrosis using nested polymerase chain reaction. *Eur Respir J* 1997;10:1445–1449.
41. Wangoo A, Shaw RJ, Diss TC, Farrell PJ, du Bois RM, Nicholson AG. Cryptogenic fibrosing alveolitis: lack of association with Epstein-Barr virus infection. *Thorax* 1997;52:888–891.
42. Yamaguchi S, Kubo K, Fujimoto K, Honda T, Sekiguchi M, Sodeyama T. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic hepatitis C before and after treatment with interferon alpha. *Thorax* 1997;52:33–37.
43. Yonemaru M, Kasuga I, Kusumoto H, Kunisawa A, Kiyokawa H, Kuwabara S, Ichinose Y, Toyama K. Elevation of antibodies to cytomegalovirus and other herpes viruses in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1997;10:2040–2045.
44. Stewart JP, Egan JJ, Ross AJ, Kelly BG, Lok SS, Hasleton PS, Woodcock AA. The detection of Epstein-Barr virus DNA in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1336–1341.
45. Tsukamoto K, Hayakawa H, Sato A, Chida K, Nakamura H, Miura K. Involvement of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2000;55:958–961.
46. Lok SS, Stewart JP, Kelly BG, Hasleton PS, Egan JJ. Epstein-Barr virus and wild p53 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2001; 95:787–791.
47. Idilman R, Cetinkaya H, Savas I, Aslan N, Sak SD, Bastemir M, Sarioglu M, Soykan I, Bozdayi M, Colantoni A, et al. Bronchoalveolar lavage fluid analysis in individuals with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2002;66:34–39.
48. Kelly BG, Lok SS, Hasleton PS, Egan JJ, Stewart JP. A rearranged form of Epstein-Barr virus DNA is associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:510–513.
49. Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Suzuki F, Someya T, Akuta N, Hosaka T, et al. Usefulness of serum KL-6 for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in patients with hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2003;27:89–94.
50. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, Cruz-Gervis RA, Davis A, Graham BS, Brigham KL, Oates JA Jr, Loyd JE, Stecenko AA. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003;41:2633–2640.
51. Procop GW, Kohn DJ, Johnson JE, Li HJ, Loyd JE, Yen-Lieberman B, Tang YW. BK and JC polyomaviruses are not associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol* 2005;43:1385–1386.
52. Zamo A, Poletti V, Reghellin D, Montagna L, Pedron S, Piccoli P, Chilosi M. HHV-8 and EBV are not commonly found in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005;22:123–128.
53. Tobin RW, Pope CE II, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158: 1804–1808.
54. Patti MG, Tedesco P, Golden J, Hays S, Hoopes C, Meneghetti A, Damani T, Way LW. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J Gastrointest Surg* 2005;9:1053–1056.
55. el-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997;113:755–760.
56. D'Ovidio F, Singer LG, Hadjiliadis D, Pierre A, Waddell TK, de Perrot M, Hutcheon M, Miller L, Darling G, Keshavjee S. Prevalence of gastroesophageal reflux in end-stage lung disease candidates for lung transplant. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1254–1260.

57. Gribbin J, Hubbard R, Smith C. Role of diabetes mellitus and gastroesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009;103:927–931.
58. Bitterman PB, Rennard SI, Keogh BA, Wewers MD, Adelberg S, Crystal RG. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of lung inflammation in unaffected family members. *N Engl J Med* 1986;314: 1343–1347.
59. Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, Laurent GJ. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the UK. *Thorax* 2000;55: 143–146.
60. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002;57: 338–342.
61. Allam JS, Limper AH. Idiopathic pulmonary fibrosis: is it a familial disease? *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:312–317.
62. Lee H, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, Lymp JF, Tazelaar HD, Limper AH. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest* 2005;127:2034–2041.
63. Raghu G, Hert R. Interstitial lung diseases: genetic predisposition and inherited interstitial lung diseases. *Semin Respir Med* 1993;14:323–332.
64. Mageto YN, Raghu G. Genetic predisposition of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1997;3:336–340.
65. Yang IV, Burch LH, Steele MP, Savov JD, Hollingsworth JW, McElvania-Tekippe E, Berman KG, Speer MC, Sporn TA, Brown KK, et al. Gene expression profiling of familial and sporadic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:45–54.
66. Hodgson U, Pulkkinen V, Dixon M, Peyrard-Janvid M, Rehn M, Lahermo P, Ollikainen V, Salmenkivi K, Kinnula V, Kere J, et al. ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Hum Genet* 2006;79:149–154.
67. Rosas IO, Ren P, Avila NA, Chow CK, Franks TJ, Travis WD, Philip MJ Jr, May RM, Wu H, Nguyen DM, et al. Early interstitial lung disease in familial pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:698–705.
68. Musk AW, Zilko PJ, Manners P, Kay PH, Kamboh MI. Genetic studies in familial fibrosing alveolitis. Possible linkage with immunoglobulin allotypes (Gm). *Chest* 1986;89:206–210.
69. Thomas AQ, Lane K, Phillips J III, Prince M, Markin C, Speer M, Schwartz DA, Gaddipati R, Marney A, Johnson J, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1322–1328.
70. Selman M, Lin H, Montano M, Jenkins AL, Estrada A, Lin Z, Wang G, DiAngelo SL, Guo X, Umstead TM, et al. Surfactant protein A and B genetic variants predispose to idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Genet* 2003;113:542–550.
71. Lawson WE, Grant SW, Ambrosini V, Womble KE, Dawson EP, Lane KB, Markin C, Renzoni E, Lymp P, Thomas AQ, et al. Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. *Thorax* 2004;59:977–980.
72. Markart P, Ruppert C, Wygrecka M, Schmidt R, Korfei M, Harbach H, Theruvath I, Pison U, Seeger W, Guenther A, et al. Surfactant protein C mutations in sporadic forms of idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2007;29:134–137.
73. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, Cronkhite JT, Torres F, Rosenblatt RL, DiMaio JM, Kinch LN, Grishin NV, Garcia CK. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet* 2009;84:52–59.
74. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, Lawson WE, Xie M, Vulto I, Phillips JA III, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007;356:1317–1326.
75. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, Xing C, Raghu G, Weissler JC, Rosenblatt RL, Shay JW, Garcia CK. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:7552–7557.

76. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, Chin KM, Torres F, Rosenblatt RL, Garcia CK. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:729–737.
77. Alder JK, Chen JJ, Lancaster L, Danoff S, Su SC, Cogan JD, Vulto I, Xie M, Qi X, Tudor RM, et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105: 13051–13056.
78. Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Takahashi A, Nukiwa T, Kudoh S, Ogura T, Taniguchi H, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y; Pirfenidone Clinical Study Group. A genome-wide association study identifies an association of a common variant in TERT with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Genet* 2008;45:654–656.
79. Renzoni E, Lympay P, Sestini P, Pantelidis P, Wells A, Black C, Welsh K, Bunn C, Knight C, Foley P, et al. Distribution of novel polymorphisms of the interleukin-8 and CXC receptor 1 and 2 genes in systemic sclerosis and cryptogenic fibrosing alveolitis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1633–1640.
80. Whyte M, Hubbard R, Meliconi R, Whidborne M, Eaton V, Bingle C, Timms J, Duff G, Facchini A, Pacilli A, et al. Increased risk of fibrosing alveolitis associated with interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:755–758.
81. Freeburn RW, Kendall H, Dobson L, Egan J, Simler NJ, Millar AB. The 39 untranslated region of tumor necrosis factor-alpha is highly conserved in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Eur Cytokine Netw* 2001;12:33–38.
82. Pantelidis P, Fanning GC, Wells AU, Welsh KI, Du Bois RM. Analysis of tumor necrosis factor-alpha, lymphotoxin-alpha, tumor necrosis factor receptor II, and interleukin-6 polymorphisms in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 1432–1436.
83. Hutyrova B, Pantelidis P, Drabek J, Zrkova M, Kolek V, Lenhart K, Welsh KI, Du Bois RM, Petrek M. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:148–151.
84. Latsi P, Pantelidis P, Vassilakis D, Sato H, Welsh KI, du Bois RM. Analysis of IL-12 p40 subunit gene and IFN-gamma G5644A polymorphisms in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir Res* 2003;4:6.
85. Whittington HA, Freeburn RW, Godinho SIH, Egan J, Haider Y, Millar AB. Analysis of an IL-10 polymorphism in idiopathic pulmonary fibrosis. *Genes Immun* 2003;4:258–264.
86. Riha RL, Yang IA, Rabnott GC, Tunnicliffe AM, Fong KM, Zimmerman PV. Cytokine gene polymorphisms in idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med J* 2004;34:126–129.
87. Vasakova M, Striz I, Slavcev A, Jandova S, Dutka J, Terl M, Kolesar L, Sulc J. Correlation of IL-1alpha and IL-4 gene polymorphisms and clinical parameters in idiopathic pulmonary fibrosis. *Scand J Immunol* 2007;65:265–270.
88. Vasakova M, Striz I, Slavcev A, Jandova S, Kolesar L, Sulc J. Th1/Th2 cytokine gene polymorphisms in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Tissue Antigens* 2006;67:229–232.
89. Geddes DM, Webley M, Brewerton DA, Turton CW, Turner-Warwick M, Murphy AH, Ward AM. alpha 1-antitrypsin phenotypes in fibrosing alveolitis and rheumatoid arthritis. *Lancet* 1977;2:1049–1051.
90. Hubbard R, Baoku Y, Kalsheker N, Britton J, Johnston I. Alpha1- antitrypsin phenotypes in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis: a case-control study. *Eur Respir J* 1997;10:2881–2883.
91. Morrison CD, Papp AC, Hejmanowski AQ, Addis VM, Prior TW. Increased D allele frequency of the angiotensin-converting enzyme gene in pulmonary fibrosis. *Hum Pathol* 2001;32:521–528.
92. Xaubet A, Marin-Arguedas A, Lario S, Ancochea J, Morell F, RuizManzano J, Rodriguez-Becerra E, Rodriguez-Arias JM, Inigo P, Sanz S, et al. Transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms are associated with disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:431–435.

93. Zorzetto M, Ferrarotti I, Campo I, Trisolini R, Poletti V, Scabini R, Ceruti M, Mazzola P, Crippa E, Ottaviani S, et al. NOD2/CARD15 gene polymorphisms in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005;22:180–185.
94. Checa M, Ruiz V, Montano M, Velazquez-Cruz R, Selman M, Pardo A. MMP-1 polymorphisms and the risk of idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Genet* 2008;124:465–472.
95. Falfan-Valencia R, Camarena A, Juarez A, Becerril C, Montano M, Cisneros J, Mendoza F, Granados J, Pardo A, Selman M. Major histocompatibility complex and alveolar epithelial apoptosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Genet* 2005;118:235–244.
96. Lederer DJ, Arcasoy SM, Barr RG, Wilt JS, Bagiella E, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Racial and ethnic disparities in idiopathic pulmonary fibrosis: A UNOS/OPTN database analysis. *Am J Transplant* 2006;6:2436–2442.
97. Zuo F, Kaminski N, Eugui E, Allard J, Yakhini Z, Ben-Dor A, Lollini L, Morris D, Kim Y, DeLustro B, et al. Gene expression analysis reveals matrilysin as a key regulator of pulmonary fibrosis in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:6292–6297.
98. Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, Nagai S, Kanaoka M, Itoh H. Usual interstitial pneumonia: histologic correlation with high-resolution CT. *Radiology* 1992;182:337–342.
99. Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, Kavanagh PV, Hartman TE, Akira M, Ichikado K, Ando M, Nakamura H. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 1999;211:555–560.
100. Hansell DM, Bankier AA, Macmahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697–722.
101. Hwang JH, Misumi S, Sahin H, Brown KK, Newell JD, Lynch DA. Computed tomographic features of idiopathic fibrosing interstitial pneumonia: comparison with pulmonary fibrosis related to collagen vascular disease. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:410–415.
102. Souza CA, Muller NL, Lee KS, Johkoh T, Mitsuhira H, Chong S. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186: 995–999.
103. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Muller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989;171:111–116.
104. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch JP III, Hegele R, Waldron J, Colby T, Muller N, Lynch D, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:193–196.
105. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. *Chest* 1999;116:1168–1174.
106. Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastang C. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 1991;179:123–132.
107. Lee KS, Primack SL, Staples CA, Mayo JR, Aldrich JE, Muller NL. Chronic infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracies of radiography and low- and conventional-dose thin-section CT. *Radiology* 1994;191:669–673.
108. Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Myers JL. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 1997;205:229–234.
109. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Mumford JA, Murray S, Flint A, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003;58:143–148.
110. Quadrelli S, Molinari L, Ciallrella L, Spina JC, Sobrino E, Chertcoff J. Radiological versus histopathological diagnosis of usual interstitial pneumonia in the clinical practice: does it have any survival difference? *Respiration* 2010;79:32–37.
111. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, Lynch JP III, Colby TV, Travis WD, Gross BH, Kazerooni EA, Toews GB, Long Q, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:904–910.

- 112.Lynch JP III, Saggar R, Weigt SS, Zisman DA, White ES. Usual interstitial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:634–651.
- 113.Trahan S, Hanak V, Ryu JH, Myers JL. Role of surgical lung biopsy in separating chronic hypersensitivity pneumonia from usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of 31 biopsies from 15 patients. *Chest* 2008;134:126–132.
- 114.Silva CI, Muller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, Chung MP, Churg A. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology* 2008;246: 288–297.
- 115.Monaghan H, Wells AU, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Nicholson AG. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2004;125:522–526.
- 116.Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, Jain A, Strawderman RL, Flint A, Lynch JP, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1722–1727.
- 117.Bensard DD, McIntyre RC Jr, Waring BJ, Simon JS. Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest* 1993;103:765–770.
- 118.Miller JD, Urschel JD, Cox G, Olak J, Young JE, Kay JM, McDonald E. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1647–1650.
- 119.Carnochan FM, Walker WS, Cameron EW. Efficacy of video assisted thoracoscopic lung biopsy: an historical comparison with open lung biopsy. *Thorax* 1994;49:361–363.
- 120.Ferson PF, Landreneau RJ, Dowling RD, Hazelrigg SR, Ritter P, Nunchuck S, Perrino MK, Bowers CM, Mack MJ, Magee MJ. Comparison of open versus thoracoscopic lung biopsy for diffuse infiltrative pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106: 194–199.
- 121.Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, Curran-Everett D, Cool CD, Tudor RM, King TE Jr, Brown KK. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med* 2004;116:662–668.
- 122.Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, Costabel U. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:1043–1047.
- 123.Berbescu EA, Katzenstein AA, Snow JL, Zisman DA. Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Chest* 2006;129:1126–1131.
- 124.Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, Colby TV. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:705–711.
- 125.Wasicek CA, Reichlin M, Montes M, Raghu G. Polymyositis and interstitial lung disease in a patient with anti-Jo1 prototype. *Am J Med* 1984;76:538–544.
- 126.Flaherty KR, Andrei A, King TE Jr, Raghu G, Colby TV, Wells A, Bassily N, Brown K, du Bois R, Flint A, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: do community and academic physicians agree on diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1054–1060.
- 127.Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978;298:801–809.
- 128.Tukiainen P, Taskinen E, Holsti P, Korhola O, Valle M. Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1983;38:349–355.
- 129.Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001;345:517–525.
- 130.Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, Offord KP. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 199–203.

131. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, Jain A, Strawderman RL III, Paine R, Flint A, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002;19:275–283.
132. Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2213–2217.
133. Rudd RM, Prescott RJ, Chalmers JC, Johnston IDA, Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. British Thoracic Society Study on cryptogenic fibrosing alveolitis: Response to treatment and survival. *Thorax* 2007;62:62–66.
134. King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, Tooze JA, Colby TV, Waldron JA Jr, Flint A, Thurlbeck W, Cherniack RM. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1025–1032.
135. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, King TE Jr, Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004;350:125–133.
136. King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Szwarcberg J, Thomeer M, et al.; INSPIRE Study Group. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:222–228.
137. King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, Stahler G, Leconte I, Roux S, Raghu G. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:75–81.
138. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a rational clinical approach. *Chest* 1987;92:148–154.
139. Selman M, Carrillo G, Estrada A, Mejia M, Becerril C, Cisneros J, Gaxiola M, Perez-Padilla R, Navarro C, Richards T, et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS ONE* 2007;2:e482.
140. Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suarez T, Alonso D, Barrientos E, Gaxiola M, Navarro C, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009;136:10–15.
141. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NSL, Cramer D, Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:962–969.
142. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746–752.
143. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, Lasky JA, Loyd JE, Noth I, Olman MA, et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:636–643.
144. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040–1047.
145. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starko KM, Bradford WZ, King TE Jr, Flaherty KR, Schwartz DA, Noble PW, Raghu G, et al.; IPF Study Group. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005;142:963–967.
146. Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, King TE Jr. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med* 1990;88:396–404.
147. Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C, Nishioka M, Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:79–83.

- 148.Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, Zompatori M, Trisolini R, Saragoni L, Poletti V. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003;22:821–826.
- 149.Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006;27:143–150.
- 150.Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993;103:1808–1812.
- 151.Kondoh Y, Taniguchi H, Yokoi T, Nishiyama O, Ohishi T, Kato T, Suzuki K, Suzuki R. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2005;25:528–533.
- 152.Kubo H, Nakayama K, Yanai M, Suzuki T, Yamaya M, Watanabe M, Sasaki H. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:1475–1482.
- 153.Parambil JG, Myers JL, Ryu JH. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest* 2005;128:3310–3315.
- 154.Tiitto L, Bloigu R, Heiskanen U, Paakko P, Kinnula VL, KaarteenahoWiik R. Relationship between histopathological features and the course of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2006;61:1091–1095.
- 155.Rice AJ, Wells AU, Bouros D, du Bois RM, Hansell DM, Polychronopoulos V, Vassilakis D, Kerr JR, Evans TW, Nicholson AG. Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias: an autopsy study. *Am J Clin Pathol* 2003;119:709–714.
- 156.Churg A, Muller NL, Silva CIS, Wright JL. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am J Surg Pathol* 2007;31:277–284.
- 157.Kondo A, Saiki S. Acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia (IIP). In: Harasawa M, Fukuchi Y, Morinari H, editors. *Interstitial pneumonia of unknown etiology*. Tokyo: University of Tokyo Press; 1989. pp. 33–42.
- 158.Konishi K, Gibson KF, Lindell KO, Richards TJ, Zhang Y, Dhir R, Bisceglia M, Gilbert S, Yousem SA, Song JW, et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:167–175.
- 159.Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y, Ono K, Hasegawa Y, Kitaichi M. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as the initial presentation of the disease. *Eur Respir Rev* 2009;18:129–132.
- 160.Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Kato K, Suzuki R, Ogura T, Johkoh T, Yokoi T, Wells AU, Kitaichi M; Tokai Diffuse Lung Disease Study Group. Prognostic factors in rapidly progressive interstitial pneumonia. *Respirology* 2010;15:257–264.
- 161.Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, Nicholson AG, Wells AU, Hansell DM, Dubois RM, Ladas G. Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1321–1327.
- 162.Yuksel M, Ozyurtkan MO, Bostanci K, Ahiskali R, Kodalli N. Acute exacerbation of interstitial fibrosis after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2006;82:336–338.
- 163.Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE, Tazelaar HD, Myers JL, Allen MS, Schroeder DR. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2001;17:175–179.
- 164.Zegdi R, Azorin J, Tremblay B, Destable MD, Lajos PS, Valeyre D. Videothoroscopic lung biopsy in diffuse infiltrative lung diseases: a 5-year surgical experience. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1170–1173.
- 165.Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, Yokoi T, Johkoh T, Oishi T, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, du Bois RM. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med* 2006;100:1753–1759.

- 166.Hiwatari N, Shimura S, Takishima T, Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J Exp Med* 1994;174:379–386.
- 167.Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, Brown KK. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:277–284.
- 168.Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43–66.
- 169.Olson AL, Swigris JJ, Raghu G, Brown KK. Seasonal variation: mortality from pulmonary fibrosis is greatest in the winter. *Chest* 2009;136:16–22.
- 170.Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, Gribbin J, Fogarty AW. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1257–1261.
- 171.Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, Ryu JH. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:2393–2399.
- 172.Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, Schwarz MI, Curran-Everett D, King TE Jr, Brown KK. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004;125:2169–2174.
- 173.Hubbard R, Venn A, Smith C, Cooper M, Johnston I, Britton J. Exposure to commonly prescribed drugs and the etiology of cryptogenic fibrosing alveolitis: a case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:743–747.
- 174.Schwartz DA, Van Fossen DS, Davis CS, Helmers RA, Dayton CS, Burmeister LF, Hunninghake GW. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149: 444–449.
- 175.Enomoto N, Suda T, Kato M, Kaida Y, Nakamura Y, Imokawa S, Ida M, Chida K. Quantitative analysis of fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia. *Chest* 2006;130:22–29.
- 176.Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, Ryu JH. The impact of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128:616S–617S.
- 177.Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim C, Do Lee S, Koh Y, Kim WS, Kim WD, Lee JS, Travis WD, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:639–644.
- 178.Wells AU, Hogaboam CM. Update in diffuse parenchymal lung disease 2007. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:580–584.
- 179.Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 1980;35:593–599.
- 180.Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, Van Fossen DS, Frees KL, Dayton CS, Burmeister LF, Hunninghake GW. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:450–454.
- 181.Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, Nishimura K. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: what is the main contributing factor? *Respir Med* 2005;99:408–414.
- 182.Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S. A simple assessment of dyspnea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;36:1067–1072
- 183.Watters LC, King TE Jr, Schwarz MI, Waldron JA, Stanford RE, Cherniack RM. A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:97–103
- 184.Witek TJ Jr, Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. *Eur Respir J* 2003;21:267–272.
- 185.Kupferberg DH, Kaplan RM, Slymen DJ, Ries AL. Minimal clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:370–377

- 186.Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:538–542.
- 187.King TE Jr, Safrin S, Starko KM, Brown KK, Noble PW, Raghu G, Schwartz DA. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 127:171–177.
- 188.Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, Spada CA, Hayes JG, Raghu G. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2005;25:96–103.
- 189.Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, Shigematsu M, Nagao T, Mishima M, Kitaichi M, Izumi T. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131:650–656.
- 190.Egan JJ, Martinez FJ, Wells AU, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax* 2005;60:270–273.
- 191.Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, Veeraraghavan S, Hansell DM, Wells AU. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 531–537.
- 192.Fell CD, Liu LX, Motika C, Kazerooni EA, Gross BH, Travis WD, Colby TV, Murray S, Toews GB, Martinez FJ, et al. The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:402–407
- 193.Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, Travis WD, Flint A, Toews GB, Lynch JP III, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:543– 548.
- 194.Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, Raghu G, King TE Jr, Bradford WZ, Schwartz DA, et al., Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:488–493.
- 195.Best AC, Meng J, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, Lynch DA. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology* 2008;246:935–940.
- 196.Jeong YJ, Lee KS, Muller NL, Chung MP, Chung MJ, Han J, Colby TV, Kim S. Usual interstitial pneumonia and non-specific interstitial pneumonia: serial thin-section CT findings correlated with pulmonary function. *Korean J Radiol* 2005;6:143–152.
- 197.Shin KM, Lee KS, Chung MP, Han J, Bae YA, Kim TS, Chung MJ. Prognostic determinants among clinical, thin-section CT, and histopathologic findings for fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: tertiary hospital study. *Radiology* 2008;249:328–337.
- 198.Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, Kondoh Y, Ogura T, Arakawa H, Fujimoto K, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:433–439.
- 199.Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Lynch JP III, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1084– 1090.
- 200.Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care* 2003;48:783–785.
- 201.Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:659–664
- 202.Swigris JJ, Swick J, Wamboldt FS, Sprunger D, du Bois R, Fischer A, Cosgrove GP, Frankel SK, Fernandez-Perez ER, Kervitsky D, et al. Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009;136:841–848.
- 203.Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, Mirenda MR, Harari S. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009;103:117–123.

204. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1150–1157.
205. Nicholson AG, Fulford LG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The relationship between individual histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:173–177.
206. Flaherty KR, Colby TV, Toews GB, Travis WD, Flint A, Gay SE, Strawderman RL III, Jain A, Lynch JP III, Martinez FJ. Differential presence of fibroblastic foci in UIP patients with or without connective tissue disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: A983.
207. Hanak V, Ryu JH, de Carvalho E, Limper AH, Hartman TE, Decker PA, Myers JL. Profusion of fibroblast foci in patients with idiopathic pulmonary fibrosis does not predict outcome. *Respir Med* 2008;102: 852–856.
208. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, Pochettino A, Kotloff RM. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:735–740
209. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggarr R, Belperio JA, Ross DJ, Ahmad S, Saggarr R, Libre E, Lynch JP III, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008;102: 1305–1310.
210. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:615–621.
211. Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, Macdonald P, Hansell DM, Wells AU. Pulmonary vascular resistance predicts early mortality in patients with diffuse fibrotic lung disease and suspected pulmonary hypertension. *Thorax* 2009;64:883–888
212. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF; Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26: 586–593.
213. Stahel RA, Gilks WR, Lehmann HP, Schenker T. Third International Workshop on Lung Tumor and Differentiation Antigens: overview of the results of the central data analysis. *Int J Cancer Suppl* 1994;8:6–26.
214. Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, Fukuhara H, Yamakido M, Akiyama M. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity: sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest* 1989;96:68–73.
215. Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, Matsushima T, Takahashi T, Nishimura M, Bando M, Sugiyama Y, Totani Y, Ishizaki T, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2006;11:164–168.
216. Greene KE, King TE Jr, Kuroki Y, Bucher-Bartelson B, Hunninghake GW, Newman LS, Nagae H, Mason RJ. Serum surfactant proteins A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2002;19:439–446.
217. Kinder BW, Brown KK, McCormack FX, Ix JH, Kervitsky A, Schwarz MI, King TE Jr. Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009;135: 1557–1563.
218. Takahashi H, Fujishima T, Koba H, Murakami S, Kurokawa K, Shibuya Y, Shiratori M, Kuroki Y, Abe S. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1109–1114.
219. Prasse A, Probst C, Bargagli E, Zissel G, Toews GB, Flaherty KR, Olschewski M, Rottoli P, Muller-Quernheim J. Serum CC-chemokine ligand 18 concentration predicts outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:717–723.
220. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M, Behr J. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:744–750.

221. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, Holzapfel M, Giehl W, Vogeser M, Behr J. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:360–365.
222. Song JW, Song JK, Kim DS. Echocardiography and brain natriuretic peptide as prognostic indicators in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009;103:180–186
223. Shinoda H, Tasaka S, Fujishima S, Yamasawa W, Miyamoto K, Nakano Y, Kamata H, Hasegawa N, Ishizaka A. Elevated CC chemokine level in bronchoalveolar lavage fluid is predictive of a poor outcome of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2009;78:285–292.
224. Rosas IO, Richards TJ, Konishi K, Zhang Y, Gibson K, Lokshin AE, Lindell KO, Cisneros J, Macdonald SD, Pardo A, et al. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med* 2008;5:e93.
225. Phelps DS, Umstead TM, Mejia M, Carrillo G, Pardo A, Selman M. Increased surfactant protein-A levels in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004;125:617–625
226. McCormack FX, King TE Jr, Bucher BL, Nielsen L, Mason RJ. Surfactant protein A predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:751–759.
227. Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI, Ix JH, Kervitsky A, King TE Jr. Baseline BAL neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2008;133:226–232.
228. Moeller A, Gilpin SE, Ask K, Cox G, Cook D, Gauldie J, Margetts PJ, Farkas L, Dobranowski J, Boylan C, et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:588–594.
229. Davies HR, Richeldi L, Walters EH. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003134.
230. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD002880.
231. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch JP III, Gross BH, Cascade PN, Spizarny DL, Flint A, Schork MA, Whyte RI, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1063–1072.
232. Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP III, Kazerooni EA, Gross BH, Strawderman RL, Hariharan K, Flint A, Martinez FJ. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001;110: 278–282.
233. Nagai S, Kitaichi M, Hamada K, Nagao T, Hoshino Y, Miki H, Izumi T. Hospital-based historical cohort study of 234 histologically proven Japanese patients with IPF. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16:209–214
234. Entzian P, Schlaak M, Seitzer U, Bufe A, Acil Y, Zabel P. Antiinflammatory and antifibrotic properties of colchicine: implications for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 1997;175:41–51.
235. Peters SG, McDougall JC, Douglas WW, Coles DT, DeRemee RA. Colchicine in the treatment of pulmonary fibrosis. *Chest* 1993;103: 101–104.
236. Fiorucci E, Lucantoni G, Paone G, Zotti M, Li BE, Serpilli M, Regimenti P, Cammarella I, Puglisi G, Schmid G. Colchicine, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of mild-moderate idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of three currently available therapeutic regimens. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008;12:105– 111.
237. Antoniou KM, Nicholson AG, Dimadi M, Malagari K, Latsi P, Rapti A, Tzanakis N, Trigidou R, Polychronopoulos V, Bouros D. Longterm clinical effects of interferon gamma-1b and colchicine in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;28:496–504.
238. Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, Offord KP, Schroeder DR, Caron GM, DeRemee RA; Lung Study Group. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:220–225.
239. Alton EW, Johnson M, Turner-Warwick M. Advanced cryptogenic fibrosing alveolitis: preliminary report on treatment with cyclosporin A. *Respir Med* 1989;83:277–279.

- 240.Moolman JA, Bardin PG, Rossouw DJ, Joubert JR. Cyclosporin as a treatment for interstitial lung disease of unknown aetiology. *Thorax* 1991;46:592–595
- 241.Homma S, Sakamoto S, Kawabata M, Kishi K, Tsuboi E, Motoi N, Yoshimura K. Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. *Intern Med* 2005;44:1144–1150.
- 242.Grgic A, Lausberg H, Heinrich M, Koenig J, Uder M, Sybrecht GW, Wilkens H. Progression of fibrosis in usual interstitial pneumonia: serial evaluation of the native lung after single lung transplantation. *Respiration* 2008;76:139–145.
- 243.Wahidi MM, Ravenel J, Palmer SM, McAdams HP. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis in native lungs after single lung transplantation. *Chest* 2002;121:2072–2076.
- 244.Winterbauer RH, Hammar SP, Hallman KO, Hays JE, Pardee NE, Morgan EH, Allen JD, Moores KD, Bush W, Walker JH. Diffuse interstitial pneumonitis: clinicopathologic correlations in 20 patients treated with prednisone/azathioprine. *Am J Med* 1978;65:661–672.
- 245.Raghu G, Depaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, Hutchinson J, Pardee NE, Winterbauer RH. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:291–296.
- 246.Johnson MA, Kwan S, Snell NJ, Nunn AJ, Darbyshire JH, TurnerWarwick M. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989;44:280–288.
- 247.Pereira CAC, Malheiros T, Coletta EM, Ferreira RG, Rubin AS, Otta JS, Rocha NS. Survival in idiopathic pulmonary fibrosiscytotoxic agents compared to corticosteroids. *Respir Med* 2006;100: 340–347.
- 248.Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:370–372.
- 249.Behr J, Maier K, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis: adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1897–1901.
- 250.Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B, Laurent F, et al.; IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2229–2242.
- 251.Hunninghake GW. Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2285–2287.
- 252.Wells AU. Antioxidant therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: hope is kindled. *Eur Respir J* 2006;27:664–666.
- 253.Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, Hashimoto K, Ohnishi H, Tada K, Sakamoto H, Iwasaki H. A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2005;10:449–455.
- 254.Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999;341:1264–1269.
- 255.Thannickal VJ, Flaherty KR, Martinez FJ, Lynch JP III. Idiopathic pulmonary fibrosis: emerging concepts on pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1671–1686.
- 256.Raghu G, King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Leconte I, Roux S, Swigris J. Quality of life and dyspnoea in patients treated with bosentan for idiopathic pulmonary fibrosis (BUILD-1). *Eur Respir J* 2010;35:118–123.
- 257.Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, Goodwin RG, Stremmler KE, Fung VP, Madani H, Widmer MB. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol* 1993;151:1548–1561

258.Sime PJ, Marr RA, Gauldie D, Xing Z, Hewlett BR, Graham FL, Gauldie J. Transfer of tumor necrosis factor- α to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor- β 1 and myofibroblasts. *Am J Pathol* 1998;153:825–832.

259.Piguet PF, Ribaux C, Karpuz V, Grau GE, Kapanci Y. Expression and localization of tumor necrosis factor- α and its mRNA in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1993;143:651–655.

260.Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, Thomeer M, Utz JP, Khandker RK, McDermott L, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:948–955

261.Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1061–1069.

262.Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, Taniyama M, Yamauchi S, Izumi T. Open-label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2002; 41:1118–1123.

263.Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, et al., Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821–829.

264.Seymour S. Briefing Information for the March 9, 2010 Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee. NDA 22–535. Washington, D.C.: US Food and Drug Administration, 2010. [accessed 2010 May 10.] Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM203081.pdf>.

265.Seymour S. Division Summary: Overview of the FDA background materials for New Drug Application (NDA) 22-535, Esbriet (pirfenidone) for the treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) to reduce the decline in lung function. In: Seymour S, editor. FDA Briefing Information for the March 9, 2010 Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee (PADAC). NDA 22–535. Washington, D.C.: US Food and Drug Administration; 2010. pp. 2–20. [accessed 2010 May 10.] Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM203081.pdf>.

266.Karimi-Shah B. Esbriet (pirfenidone) 2403 mg/day to reduce the decline in lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (Clinical Briefing Document). In: Seymour S, editor. FDA Briefing Information for the March 9, 2010 Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee (PADAC). NDA 22–535. Washington, D.C.: US Food and Drug Administration; 2010. pp. 21–109. [accessed 2010 May 10.] Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM203081.pdf>.

267.Zhou F. Pirfenidone capsules [three 267-mg capsules TID] for treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis to reduce decline in lung function (Statistical Briefing Document). In: Seymour S, editor. FDA Briefing Information for the March 9, 2010 Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee (PADAC). NDA 22–535. Washington, D.C.: US Food and Drug Administration; 2010. p. 110–158. [accessed 2010 May 10.] Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM203081.pdf>

268.Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895–900

269.Madden BP, Allenby M, Loke T, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol* 2006;44:372–376.

- 270.Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131:897–899.
- 271.Nathan SD, Noble PW, Tudor RM. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:875–880.
- 272.The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:620–628
- 273.Jackson RM, Glassberg MK, Ramos CF, Bejarano PA, Butrous G, Gomez-Marin O. Sildenafil therapy and exercise tolerance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2010;188:115–123.
- 274.Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR; Imatinib-IPF Study Investigators. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:604–610.
- 275.Morrison DA, Stovall JR. Increased exercise capacity in hypoxemic patients after long-term oxygen therapy. *Chest* 1992;102:542–550.
- 276.Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391–398.
- 277.Longterm domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema: report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681–686.
- 278.Mason DP, Brizzio ME, Alster JM, McNeill AM, Murthy SC, Budev MM, Mehta AC, Minai OA, Pettersson GB, Blackstone EH. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1121–1128.
- 279.Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, Whitford H, Westall G, Williams T, Snell G. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant Proc* 2009;41:289–291.
- 280.Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugiére O, MarrashChahla R, Leseche G, Fournier M. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:469–475.
- 281.Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Dauriat G, Jebrak G, Fournier M, Leseche G, Porcher R, Mal H. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2009;151:767–774.
- 282.Blivet S, Philit F, Sab JM, Langevin B, Paret M, Guerin C, Robert D. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest* 2001;120:209–212.
- 283.Molina-Molina M, Badia JR, Marin-Arguedas A, Xaubet A, Santos MJ, Nicolas JM, Ferrer M, Torres A. Outcomes and clinical characteristics of patients with pulmonary fibrosis and respiratory failure admitted to an intensive care unit: a study of 20 cases. *Med Clin (Barc)* 2003;121:63–67.
- 284.Saydain G, Islam A, Afessa B, Ryu JH, Scott JP, Peters SG. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:839–842
- 285.Nava S, Rubini F. Lung and chest wall mechanics in ventilated patients with end stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1999;54:390–395.
- 286.Stern JB, Mal H, Groussard O, Brugiére O, Marceau A, Jebrak G, Fournier M. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2001;120:213–219.
- 287.Al-Hameed FM, Sharma S. Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J* 2004;11:117–122
- 288.Fumeaux T, Rothmeier C, Jolliet P. Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure in patients with pulmonary fibrosis. *Intensive Care Med* 2001;27:1868–1874.
- 289.Pitsiou G, Ioannis Trigonis I, Tsiata E, Kontou P, Manolakoglou N, Stanopoulos I, Mavrofridis E, Argyropoulou P. Outcome of patients with pulmonary fibrosis admitted to the ICU for acute respiratory failure. *Eur Respir J Suppl* 2006;28:E650.

290. Mollica C, Paone G, Conti V, Ceccarelli D, Schmid G, Mattia P, Perrone N, Petroianni A, Sebastiani A, Cecchini L, et al. Mechanical ventilation in patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2010;79:209–215.
291. Rangappa P, Moran JL. Outcomes of patients admitted to the intensive care unit with idiopathic pulmonary fibrosis. *Crit Care Resusc* 2009; 11:102–109.
292. Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir Med* 2008;102:1355–1359.
293. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* 2008;63:549–554.
294. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S, Nishimura K, Taniguchi H. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008;13:394–399.
295. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, Hilling L, Rigler J, Farrell S, Cayou C, Shariat C, Collard HR. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009;135:442–447.
296. Ferreira G, Feuerman M, Spiegler P. Results of an 8-week, outpatient pulmonary rehabilitation program on patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2006; 26:54–60.
297. Jastrzebski D, Gumola A, Gawlik R, Kozielski J. Dyspnea and quality of life in patients with pulmonary fibrosis after six weeks of respiratory rehabilitation. *J Physiol Pharmacol* 2006;57:139–148.
298. Naji NA, Connor MC, Donnelly SC, McDonnell TJ. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in restrictive lung disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2006;26:237–243.
299. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, Collard HR, Malow BA. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009;136:772–778.
300. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:285–292.
301. Sakamoto S, Homma S, Miyamoto A, Kurosaki A, Fujii T, Yoshimura K. Cyclosporin A in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2010;49:109–115.
302. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, Seeger W. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:600–607.
303. Minai OA, Sahoo D, Chapman JT, Mehta AC. Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir Med* 2008;102: 1015–1020.
304. Sweet MP, Patti MG, Leard LE, Golden JA, Hays SR, Hoopes C, Theodore PR. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1078–1084.
305. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001;344:665–671.
306. Barnes TW, Vassallo R, Tazelaar HD, Hartman TE, Ryu JH. Diffuse bronchiolar disease due to chronic occult aspiration. *Mayo Clin Proc* 2006;81:172–176.
307. Davis RD Jr, Lau CL, Eubanks S, Messier RH, Hadjiliadis D, Steele MP, Palmer SM. Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:533–542.
308. Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, Boyle K, Deykin A, Jaklitsch MT, Sugarbaker DJ, Bueno R. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:438–446.

- 309.Hope-Gill BDM, Hilldrup S, Davies C, Newton RP, Harrison NK. A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:995–1002.
- 310.Horton MR, Danoff SK, Lechtzin N. Thalidomide inhibits the intractable cough of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2008;63:749.
- 311.Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA, Hansell DM, du Bois RM, Wells AU. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:830–836.
- 312.Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, et al.; ATS/ ERS Task Force. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005;26:153–161.
- 313.Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, et al.; ATS/ ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319–338.
- 314.Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26:511–522.
- 315.Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26:720–735.
- 316.Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26: 948–968
- 317.Selman M, King TE Jr, Pardo A; American Thoracic Society, European Respiratory Society, American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134:136–151.
- 318.Akagi T, Matsumoto T, Harada T, Tanaka M, Kuraki T, Fujita M, Watanabe K. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009;103:1209– 1215.
- 319.Mura M, Zompatori M, Pacilli AMG, Fasano L, Schiavina M, Fabbri M. The presence of emphysema further impairs physiologic function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care* 2006;51:257–265.
- 320.Cottin V, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: an experimental and clinically relevant phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1605–1606.
- 321.Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med* 1990;84:365–369.
- 322.ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–117.
- 323.Zisman DA, Karlamangla AS, Kawut SM, Shlobin OA, Saggar R, Ross DJ, Schwarz MI, Belperio JA, Ardehali A, Lynch JP III, et al. Validation of a method to screen for pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2008;133:640–645.

An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline» (2015)

1. Luppi F, Spagnolo P, Cerri S, Richeldi L. The big clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18: 428–432.

2. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society: idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646–664.
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, et al.; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 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.
4. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, et al. GRADE guidelines: 1: introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383–394
5. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, Fahy BF, Gould MK, Horan KL, Krishnan JA, et al.; ATS Documents Development and Implementation Committee. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605–614.
6. Schünemann HJ, Osborne M, Moss J, Manthous C, Wagner G, Sicilian L, Ohar J, McDermott S, Lucas L, Jaeschke R; ATS Ethics and Conflict of Interest Committee and the Documents Development and Implementation Committee. An official American Thoracic Society Policy statement: managing conflict of interest in professional societies. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:564–580.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2: framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011;64:395–400.
8. McMaster University and Evidence Prime Inc. Guideline development tool [accessed 2014 May 18]. Available from: <http://www.guidelinedevelopment.org>
9. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
10. Sanderson S, Tatt ID, Higgins JP. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. *Int J Epidemiol* 2007;36:666–676.
11. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014
12. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, et al. GRADE guidelines: 3: rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401–406.
13. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, Rind D, Montori VM, Brito JP, Norris S, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation: determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013;66:726–735.
14. Chambers RC. Procoagulant signalling mechanisms in lung inflammation and fibrosis: novel opportunities for pharmacological intervention? *Br J Pharmacol* 2008;153:S367–S378.
15. Navaratnam V, Fogarty AW, McKeever T, Thompson N, Jenkins G, Johnson SR, Dolan G, Kumaran M, Pointon K, Hubbard RB. Presence of a prothrombotic state in people with idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based case-control study. *Thorax* 2014;69:207–215.
16. Sode BF, Dahl M, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Venous thromboembolism and risk of idiopathic interstitial pneumonia: a nationwide study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1085–1092.
17. Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ, Fernandez-Perez ER, Fischer A, Solomon JJ, Brown KK, Swigris JJ. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2012;39:125–132.
18. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, Suzuki T, Yamaya M, Watanabe M, Sasaki H. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:1475–1482

19. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, de Andrade J, Flaherty KR, Glazer C, Kaner RJ, Olman MA; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet). A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:88–95
20. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR; Imatinib-IPF Study Investigators. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:604–610.
21. Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, Hashimoto K, Ohnishi H, Tada K, Sakamoto H, Iwasaki H. A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2005;10:449–455.
22. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B, Laurent F, et al.; IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2229–2242
23. Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968–1977.
24. Briel M, Bassler D, Wang AT, Guyatt GH, Montori VM. The dangers of stopping a trial too early. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:56–60.
25. Moorhouse RC, Webb DJ, Kluth DC, Dhaun N. Endothelin antagonism and its role in the treatment of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013;15:489–496.
26. Jain R, Shaul PW, Borok Z, Willis BC. Endothelin-1 induces alveolar epithelial-mesenchymal transition through endothelin type A receptor-mediated production of TGF-beta1. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;37:38–47.
27. Park SH, Saleh D, Giaid A, Michel RP. Increased endothelin-1 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis and the effect of an endothelin receptor antagonist. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:600–608.
28. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, Martinez FJ, Nathan SD, Wells AU, Collard HR, et al.; ARTEMIS-IPF Investigators*. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;158: 641–649.
29. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;365:1079–1087.
30. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, et al.; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071–2082.
31. Nakazato H, Oku H, Yamane S, Tsuruta Y, Suzuki R. A novel antifibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha at the translational level. *Eur J Pharmacol* 2002;446:177–185.
32. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;291:367–373.
33. Iyer SNGG, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on procollagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289:211–218.
34. Oku H, Shimizu T, Kawabata T, Nagira M, Hikita I, Ueyama A, Matsushima S, Torii M, Arimura A. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2008;590:400–408.
35. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040–1047

36. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, et al.; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821–829.
37. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE Jr, Lancaster L, Sahn SA, Szwarzberg J, et al.; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377:1760–1769.
38. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, et al.; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370: 2083–2092.
39. Tobin RW, Pope CE II, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158: 1804–1808.
40. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, Yow E, Raghu G; IPFnet Investigators. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:369–376.
41. Raghu G, Meyer KC. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? *Eur Respir J* 2012;39:242–245.
42. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, King TE Jr, Collard HR. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1390–1394.
43. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: increased survival with “gastroesophageal reflux therapy”: fact or fallacy? *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1330–1332.
44. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, Sillery JK, Pope CE II, Pellegrini CA. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136–142.
45. Fillion KB, Chateau D, Targownik LE, Gershon A, Durand M, Tamim H, Teare GF, Ravani P, Ernst P, Dormuth CR; CNODES Investigators. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut* 2014;63:552–558.
46. Jackson RM, Glassberg MK, Ramos CF, Bejarano PA, Butrous G, Gómez-Marín O. Sildenafil therapy and exercise tolerance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2010;188:115–123.
47. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:620–628.
48. Han MK, Bach DS, Hagan PG, Yow E, Flaherty KR, Toews GB, Anstrom KJ, Martinez FJ; IPFnet Investigators. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and rightsided ventricular dysfunction. *Chest* 2013;143:1699–1708.
49. King TE Jr, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, Valeyre D, Leconte I, Morganti A, Roux S, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:92–99.
50. King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, Stähler G, Leconte I, Roux S, Raghu G. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:75–81.
51. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J; MUSIC Study Group. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J* 2013; 42:1622–1632.
52. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, Howard L, Corris PA, Parfitt L, Foley C, Yanez-Lopez M, Babalis D, Marino P, et al.; BPHIT Study Group. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:208–217.
53. Homma S, Azuma A, Taniguchi H, Ogura T, Mochiduki Y, Sugiyama Y, Nakata K, Yoshimura K, Takeuchi M, Kudoh S; Japan NAC Clinical Study Group. Efficacy of inhaled N-

acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2012;17:467–477.

54. Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2093–2101.

55. De Oliveira NC, Osaki S, Maloney J, Cornwell RD, Meyer KC. Lung transplant for interstitial lung disease: outcomes for single versus bilateral lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14:263–267.

56. Force SD, Kilgo P, Neujahr DC, Pelaez A, Pickens A, Fernandez FG, Miller DL, Lawrence C. Bilateral lung transplantation offers better long-term survival, compared with single-lung transplantation, for younger patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2011;91:244–249

57. Mason DP, Brizzio ME, Alster JM, McNeill AM, Murthy SC, Budev MM, Mehta AC, Minai OA, Pettersson GB, Blackstone EH. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1121–1128.

58. Neurohr C, Huppmann P, Thum D, Leuschner W, von Wulffen W, Meis T, Leuchte H, Baumgartner R, Zimmermann G, Hatz R, et al; Munich Lung Transplant Group. Potential functional and survival benefit of double over single lung transplantation for selected patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Transpl Int* 2010;23: 887–896.

59. Algar FJ, Espinosa D, Moreno P, Illana J, Cerezo F, Alvarez A, Baamonde C, Redel J, Vaquero JM, Santos F, et al. Results of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Transplant Proc* 2010;42:3211–3213.

60. Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, Whitford H, Westall G, Williams T, Snell G. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant Proc* 2009;41:289–291

61. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Dauriat G, Jebrak G, Fournier M, Les `eche G, Porcher R, Mal H. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2009;151:767–774.

62. Kistler KD, Nalysnyk L, Rotella P, Esser D. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med* 2014;14:139

63. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746–752.

64. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, Barrientos E, Gaxiola M, Navarro C, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009;136:10–15

65. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131: 897–899.

66. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895–900

67. Madden BP, Allenby M, Loke TK, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol* 2006;44:372–376

68. Minai OA, Sahoo D, Chapman JT, Mehta AC. Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir Med* 2008; 102:1015–1020.

69. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, Seeger W. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:600–607.

70. Hoepfer MM, Halank M, Wilkens H, Günther A, Weimann G, Gebert I, Leuchte HH, Behr J. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *Eur Respir J* 2013;41: 853–860.

Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline» (2018)

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646–664.

2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al.; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 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.

3. Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968–1977.

4. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al.; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083–2092.

5. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al.; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071–2082.

6. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al.; ARTEMIS-IPF Investigators*. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;158:641–649.

7. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al.; ATS Documents Development and Implementation Committee. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605–614.

8. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:810–816.

9. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med* 2014;2:566–572.

10. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: an international working group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:265–275.

11. Nadrous HF, Myers JL, Decker PA, Ryu JH. Idiopathic pulmonary fibrosis in patients younger than 50 years. *Mayo Clin Proc* 2005;80:37–40.

12. Armanios M. Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis. *Mutat Res* 2012;730:52–58.

13. Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, Wirtz H, Klotsche J, Koschel D, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J* 2015;46:186–196

14. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136–142.

15. Tobin RW, Pope CE II, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158: 1804–1808.

16. Patti MG, Tedesco P, Golden J, Hays S, Hoopes C, Meneghetti A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J Gastrointest Surg* 2005;9:1053–1056. [Discussion, pp. 1056–1058.]
17. Raghu G, Meyer KC. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? *Eur Respir J* 2012;39:242–245.
18. Egan JJ, Stewart JP, Hasleton PS, Arrand JR, Carroll KB, Woodcock AA. Epstein-Barr virus replication within pulmonary epithelial cells in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1995;50: 1234–1239.
19. Kuwano K, Nomoto Y, Kunitake R, Hagimoto N, Matsuba T, Nakanishi Y, et al. Detection of adenovirus E1A DNA in pulmonary fibrosis using nested polymerase chain reaction. *Eur Respir J* 1997;10: 1445–1449.
20. Wangoo A, Shaw RJ, Diss TC, Farrell PJ, du Bois RM, Nicholson AG. Cryptogenic fibrosing alveolitis: lack of association with Epstein-Barr virus infection. *Thorax* 1997;52:888–891.
21. Stewart JP, Egan JJ, Ross AJ, Kelly BG, Lok SS, Hasleton PS, et al. The detection of Epstein-Barr virus DNA in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1336–1341
22. Tsukamoto K, Hayakawa H, Sato A, Chida K, Nakamura H, Miura K. Involvement of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2000;55:958–961.
23. Lok SS, Stewart JP, Kelly BG, Hasleton PS, Egan JJ. Epstein-Barr virus and wild p53 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2001;95: 787–791.
24. Kelly BG, Lok SS, Hasleton PS, Egan JJ, Stewart JP. A rearranged form of Epstein-Barr virus DNA is associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:510–513
25. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, Cruz-Gervis RA, Davis A, Graham BS, et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003;41:2633–2640.
26. Zam`o A, Poletti V, Reghellin D, Montagna L, Pedron S, Piccoli P, et al. HHV-8 and EBV are not commonly found in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005;22:123–128.
27. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg* 2005;49:259–265.
28. Ueda T, Ohta K, Suzuki N, Yamaguchi M, Hirai K, Horiuchi T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:266–268.
29. Irving WL, Day S, Johnston ID. Idiopathic pulmonary fibrosis and hepatitis C virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1683–1684.
30. Meliconi R, Andreone P, Fasano L, Galli S, Pacilli A, Miniero R, et al. Incidence of hepatitis C virus infection in Italian patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1996;51:315–317.
31. Yamaguchi S, Kubo K, Fujimoto K, Honda T, Sekiguchi M, Sodeyama T. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic hepatitis C before and after treatment with interferon alpha. *Thorax* 1997;52:33–37.
32. Idilman R, Cetinkaya H, Savas, I, Aslan N, Sak SD, Bas ,temir M, et al. Bronchoalveolar lavage fluid analysis in individuals with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2002;66:34–39.
33. Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Usefulness of serum KL-6 for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in patients with hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2003;27:89–94.
34. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015;46:1113–1130.
35. Parry EM, Alder JK, Qi X, Chen JJ, Armanios M. Syndrome complex of bone marrow failure and pulmonary fibrosis predicts germline defects in telomerase. *Blood* 2011;117:5607–5611.

36. Gorgy AI, Jonassaint NL, Stanley SE, Koteish A, DeZern AE, Walter JE, et al. Hepatopulmonary syndrome is a frequent cause of dyspnea in the short telomere disorders. *Chest* 2015;148:1019–1026.
37. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, Peljto AL, Brown KK, Steele MP, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet* 2013;45:613–620.
38. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, Ma SF, Garcia JG, Richards TJ, et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA* 2013;309:2232–2239.
39. Allen RJ, Porte J, Braybrooke R, Flores C, Fingerlin TE, Oldham JM, et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2017;5:869–880.
40. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J* 2016;48:1710–1720.
41. Borie R, Tab`eze L, Thabut G, Nunes H, Cottin V, Marchand-Adam S, et al. Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016;48:1721–1731.
42. Ley B, Newton CA, Arnould I, Elicker BM, Henry TS, Vittinghoff E, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med* 2017;5:639–647.
43. Armanios MY, Chen JJ-L, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007;356:1317–1326.
44. Kubo T, Lin PJP, Stiller W, Takahashi M, Kauczor HU, Ohno Y, et al. Radiation dose reduction in chest CT: a review. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:335–343.
45. Braun FM, Johnson TRC, Sommer WH, Thierfelder KM, Meinel FG. Chest CT using spectral filtration: radiation dose, image quality, and spectrum of clinical utility. *Eur Radiol* 2015;25:1598–1606.
46. Pontana F, Billard AS, Duhamel A, Schmidt B, Faivre JB, Hachulla E, et al. Effect of iterative reconstruction on the detection of systemic sclerosis-related interstitial lung diseases: clinical experience in 55 patients. *Radiology* 2016;279:297–305.
47. de Margerie-Mellon C, de Bazelaire C, Montlahuc C, Lambert J, Martineau A, Coulon P, et al. Comparison among model-based type iterative reconstruction, hybrid iterative reconstruction and filtered back projection. *Acad Radiol* 2016;23:1246–1254.
48. Miller WT Jr, Chatzkel J, Hewitt MG. Expiratory air trapping on thoracic computed tomography: a diagnostic subclassification. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:874–881.
49. Tokura S, Okuma T, Akira M, Arai T, Inoue Y, Kitaichi M. Utility of expiratory thin-section CT for fibrotic interstitial pneumonia. *Acta Radiol* 2014;55:1050–1055.
50. Kim M, Lee SM, Song JW, Do KH, Lee HJ, Lim S, et al. Added value of prone CT in the assessment of honeycombing and classification of usual interstitial pneumonia pattern. *Eur J Radiol* 2017;91:66–70.
51. Bankier AA, O'Donnell CR, Boiselle PM. Quality initiatives. Respiratory instructions for CT examinations of the lungs: a hands-on guide. *Radiographics* 2008;28:919–931.
52. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697–722.
53. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology* 2013;266:936–944.
54. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:488–493.

55. Sundaram B, Gross BH, Martinez FJ, Oh E, Muller NL, Schipper M, et al. Accuracy of high-resolution CT in the diagnosis of diffuse lung disease: effect of predominance and distribution of findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1032–1039.
56. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, Yan X, Lynch D, Stollo D, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest* 2009;136:1333–1340.
57. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, Wells AU, Hansell DM. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur Radiol* 2012;22:1672–1679.
58. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, Keir GJ, Wells AU, Hansell DM. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax* 2014;69:216–222.
59. Edey AJ, Devaraj AA, Barker RP, Nicholson AG, Wells AU, Hansell DM. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur Radiol* 2011;21:1586–1593.
60. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:433–439.
61. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Copin MC, Gosselin B, Duhamel A. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology* 1993;189:693–698.
62. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:372–378.
63. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:636–643.
64. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, Gross BH, Muller N, Schwartz DA, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003; 124:1215–1223.
65. Gruden JF, Panse PM, Leslie KO, Tazelaar HD, Colby TV. UIP diagnosed at surgical lung biopsy, 2000-2009: HRCT patterns and proposed classification system. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:W458-467.
66. Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, Freynet O, Naggara N, Carton Z, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax* 2011;66:226–231.
67. Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, Kavanagh PV, Hartman TE, Akira M, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 1999;211:555–560.
68. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch J, Hegele R, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 193–196.
69. Nishimura K, Izumi T, Kitaichi M, Nagai S, Itoh H. The diagnostic accuracy of high-resolution computed tomography in diffuse infiltrative lung diseases. *Chest* 1993;104:1149–1155.
70. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Muller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989;171:111–116.
71. Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Myers JL. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 1997;205:229–234.
72. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 1999;116:1168–1174.

73. Souza CA, Muller NL, Lee KS, Johkoh T, Mitsuhiro H, Chong S. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186: 995–999.
74. Egashira R, Jacob J, Kokosi MA, Brun AL, Rice A, Nicholson AG, et al. Diffuse pulmonary ossification in fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and associations. *Radiology* 2017;284:255–263.
75. Reddy TL, von der Thüsen J, Walsh SL. Idiopathic dendriform pulmonary ossification. *J Thorac Imaging* 2012;27:W108–110.
76. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, von der Thüsen J, Rasmussen D, Parfrey H, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J* 2012;40: 377–385.
77. Chung JH, Chawla A, Peljto AL, Cool CD, Groshong SD, Talbert JL, et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest* 2015;147:450–459.
78. Salisbury ML, Xia M, Murray S, Bartholmai BJ, Kazerooni EA, Meldrum CA, et al. Predictors of idiopathic pulmonary fibrosis in absence of radiologic honeycombing: a cross sectional analysis in ILD patients undergoing lung tissue sampling. *Respir Med* 2016;118:88–95.
79. Brownell R, Moua T, Henry TS, Elicker BM, White D, Vittinghoff E, et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2017;72:424–429.
80. Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, Richeldi L, Flaherty KR, Le Maulf F, et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:78–85.
81. Yagihashi K, Huckleberry J, Colby TV, Tazelaar HD, Zach J, Sundaram B, et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet). Radiologic-pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2016;47:1189–1197.
82. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society white paper. *Lancet Respir Med* [online ahead of print] 15 Nov 2017; DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2
83. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, Lynch JP III, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:904–910.
84. Singh S, Collins BF, Sharma BB, Joshi JM, Talwar D, Katiyar S, et al. Interstitial lung disease in India: results of a prospective registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:801–813.
85. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia: where we stand and where we need to go. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:690–699.
86. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:680–689.
87. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:670–675.
88. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1996;347:284–289.
89. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:242–248.
90. Johnston ID, Prescott RJ, Chalmers JC, Rudd RM; Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax* 1997;52:38–44.
91. Hubbard R, Cooper M, Antoniak M, Venn A, Khan S, Johnston I, et al. Risk of cryptogenic fibrosing alveolitis in metal workers. *Lancet* 2000; 355:466–467.
92. Gustafson T, Dahlman-Hoglund A, Nilsson K, Ström K, Tornling G, Torén K. Occupational exposure and severe pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007;101:2207–2212

93. Lega JC, Reynaud Q, Belot A, Fabien N, Durieu I, Cottin V. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *Eur Respir Rev* 2015;24: 216–238. [Published erratum appears in *Eur Respir Rev* 24:545.]
94. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al.; “ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD”. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015;46:976–987.
95. Lee W, Chung WS, Hong KS, Huh J. Clinical usefulness of bronchoalveolar lavage cellular analysis and lymphocyte subsets in diffuse interstitial lung diseases. *Ann Lab Med* 2015;35:220–225.
96. Schildge J, Frank J, Klar B. The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an investigation of the relevance of the protein content [in German]. *Pneumologie* 2016;70: 435–441.
97. Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998;12:1010–1019.
98. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1043–1047.
99. Efared B, Ebang-Atsame G, Rabiou S, Diarra AS, Tahiri L, Hammas N, et al. The diagnostic value of the bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases. *J Negat Results Biomed* 2017;16:4.
100. Welker L, Jörres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2004;24:1000–1006.
101. Ryu YJ, Chung MP, Han J, Kim TS, Lee KS, Chun EM, et al. Bronchoalveolar lavage in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Med* 2007;101:655–660.
102. Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU, Pantelidis P, Nicholson AG, Colby TV, et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2003;22: 239–244.
103. Ayed AK. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: a prospective study. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2003;44:115–118.
104. Morris D, Zamvar V. The efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery lung biopsies in patients with Interstitial Lung Disease: a retrospective study of 66 patients. *J Cardiothorac Surg* 2014;9:45–52.
105. Bagheri R, Haghi SZ, Attaran D, Hashem Asnaashari AM, Basiri R, Rajabnejad A. Efficacy of minimally invasive surgery in diagnosis of interstitial lung disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2015;23:851–854.
106. Bando M, Ohno S, Hosono T, Yanase K, Sato Y, Sohara Y, et al. Risk of acute exacerbation after video-assisted thoracoscopic lung biopsy for interstitial lung disease. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2009;16:229–235.
107. Blackhall V, Asif M, Renieri A, Civitelli S, Kirk A, Jilaihawi A, et al. The role of surgical lung biopsy in the management of interstitial lung disease: experience from a single institution in the UK. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17:253–257.
108. Blanco M, Obeso GA, Durán JC, Rivo JE, García-Fontán E, Peña E, et al. Surgical lung biopsy for diffuse lung disease: our experience in the last 15 years. *Rev Port Pneumol* 2013;19:59–64.
109. Blewett CJ, Bennett WF, Miller JD, Urschel JD. Open lung biopsy as an outpatient procedure. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1113–1115.
110. Fibla JJ, Brunelli A, Allen MS, Wigle D, Shen R, Nichols F, et al. Do the number and volume of surgical lung biopsies influence the diagnostic yield in interstitial lung disease? A propensity score analysis. *Arch Bronconeumol* 2015;51:76–79.
111. Findikcioglu A, Karadayi S. Is surgical biopsy necessary for diagnosis of interstitial lung diseases: a retrospective clinical study. *J Clin Anal Med* 2014;5:204–208.

112. Guerra M, Miranda JA, Leal F, Vouga L. Interstitial lung disease: diagnostic accuracy and safety of surgical lung biopsy. *Rev Port Pneumol* 2009;15:433–442.
113. Ishie RT, Cardoso JJD, Silveira RJ, Stocco L. Video-assisted thoracoscopy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *J Bras Pneumol* 2009;35:234–241
114. Kayatta MO, Ahmed S, Hammel JA, Fernandez F, Pickens A, Miller D, et al. Surgical biopsy of suspected interstitial lung disease is superior to radiographic diagnosis. *Ann Thorac Surg* 2013;96: 399–401.
115. Khalil M, Cowen M, Chaudhry M, Loubani M. Single versus multiple lung biopsies for suspected interstitial lung disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2016;24:788–791.
116. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN, Rossman MD, Kaiser LR, Kucharczuk JC, et al. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1140–1144.
117. Luo Q, Han Q, Chen X, Xie J, Wu L, Chen R. The diagnosis efficacy and safety of video-assisted thoracoscopy surgery (VATS) in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study. *J Thorac Dis* 2013;5:283–288.
118. Miller JD, Urschel JDA, Cox G, Olak J, Young JE, Kay JM, et al. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1647–1650.
119. Ooi A, Iyenger S, Ferguson J, Ritchie AJ. VATS lung biopsy in suspected, diffuse interstitial lung disease provides diagnosis, and alters management strategies. *Heart Lung Circ* 2005;14:90–92.
120. Pompeo E, Rogliani P, Cristino B, Schillaci O, Novelli G, Saltini C. Awake thoracoscopic biopsy of interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2013;95:445–452.
121. Qureshi RA, Ahmed TA, Grayson AD, Soorae AS, Drakeley MJ, Page RD. Does lung biopsy help patients with interstitial lung disease? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:621–626. [Discussion, p. 626.]
122. Rotolo N, Imperatori A, Dominioni L, Facchini A, Conti V, Castiglioni M, et al. Efficacy and safety of surgical lung biopsy for interstitial disease: experience of 161 consecutive patients from a single institution in Italy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015;32:251–258.
123. Samejima J, Tajiri M, Ogura T, Baba T, Omori T, Tsuboi M, et al. Thoracoscopic lung biopsy in 285 patients with diffuse pulmonary disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2015;23:191–197.
124. Sigurdsson MI, Isaksson HJ, Gudmundsson G, Gudbjartsson T. Diagnostic surgical lung biopsies for suspected interstitial lung diseases: a retrospective study. *Ann Thorac Surg* 2009;88: 227–232.
125. Sonobe M, Handa T, Tanizawa K, Sato M, Sato T, Chen F, et al. Videothoracoscopy-assisted surgical lung biopsy for interstitial lung diseases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62:376–382.
126. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193: 745–752.
127. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Piciocchi S, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration* 2016;91:215–227.
128. Morell F, Reyes L, Domínech G, De Gracia J, Majó J, Ferrer J. Diagnoses and diagnostic procedures in 500 consecutive patients with clinical suspicion of interstitial lung disease [in Spanish]. *Arch Bronconeumol* 2008;44:185–191.
129. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al.; American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. 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. [Published erratum appears in *Am J Respir Crit Care Med* 192:644.]

130.Han Q, Luo Q, Chen X, Xie J, Wu L, Chen R. The evaluation of clinical usefulness of transbronchoscopic lung biopsy in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study. *Clin Respir J* 2017;11:168–175.

131.Sindhvani G, Shirazi N, Sodhi R, Raghuvanshi S, Rawat J. Transbronchial lung biopsy in patients with diffuse parenchymal lung disease without ‘idiopathic pulmonary fibrosis pattern’ on HRCT scan: experience from a tertiary care center of North India. *Lung India* 2015;32:453–456.

132.Sheth JS, Belperio JA, Fishbein MC, Kazerooni EA, Lagstein A, Murray S, et al. Utility of transbronchial vs surgical lung biopsy in the diagnosis of suspected fibrotic interstitial lung disease. *Chest* 2017;151:389–399.

133.Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Montero MA, Ramos-Barbón D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology* 2014;19:900–906.

134.Pourabdollah M, Shamaei M, Karimi S, Karimi M, Kiani A, Jabbari HR. Transbronchial lung biopsy: the pathologist’s point of view. *Clin Respir J* [online ahead of print] 9 Nov 2014; DOI: 10.1111/crj.12207.

135.Ramaswamy A, Homer R, Killam J, Pisani MA, Murphy TE, Araujo K, et al. Comparison of transbronchial and cryobiopsies in evaluation of diffuse parenchymal lung disease. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2016;23:14–21.

136.Kim SY, Diggans J, Pankratz D, Huang J, Pagan M, Sindy N, et al. Classification of usual interstitial pneumonia in patients with interstitial lung disease: assessment of a machine learning approach using high-dimensional transcriptional data. *Lancet Respir Med* 2015;3:473–482.

137.Pankratz DG, Choi Y, Imtiaz U, Fedorowicz GM, Anderson JD, Colby TV, et al. Usual interstitial pneumonia can be detected in transbronchial biopsies using machine learning. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1646–1654.

138.Cascante JA, Cebollero P, Herrero S, Yagüe A, Echegoyen A, Elizalde J, et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: are we on the right path? *J Bronchology Interv Pulmonol* 2016;23:204–209.

139.Fruchter O, Fridel L, El Raouf BA, Abdel-Rahman N, Rosengarten D, Kramer MR. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy. *Respirology* 2014;19:683–688.

140.Griff S, Schönfeld N, Ammenwerth W, Blum TG, Grah C, Bauer TT, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in non-neoplastic lung disease: a retrospective case series. *BMC Pulm Med* 2014;14:171.

141.Hagmeyer L, Theegarten D, Treml M, Priegnitz C, Randerath W. Validation of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease - interim analysis of a prospective trial and critical review of the literature. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016;33:2–9.

142.Hernández-González F, Lucena CM, Ramírez J, Sánchez M, Jimenez MJ, Xaubet A, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis. *Arch Bronconeumol* 2015;51:261–267.

143.Kronborg-White S, Folkersen B, Rasmussen TR, Voldby N, Madsen LB, Rasmussen F, et al. Introduction of cryobiopsies in the diagnostics of interstitial lung diseases - experiences in a referral center. *Eur Clin Respir J* 2017;4:1274099.

144.Kropski JA, Pritchett JM, Mason WR, Sivarajan L, Gleaves LA, Johnson JE, et al. Bronchoscopic cryobiopsy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *PLoS One* 2013;8:e78674.

145.Pourabdollah M, Shamaei M, Karimi S, Karimi M, Kiani A, Jabbari HR. Transbronchial lung biopsy: the pathologist’s point of view. *Clin Respir J* 2016;10:211–216.

146.Ussavarungsi K, Kern RM, Roden AC, Ryu JH, Edell ES. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: retrospective analysis of 74 cases. *Chest* 2017;151:400–408.

147. Sharp C, McCabe M, Adamali H, Medford AR. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease—a systematic review and cost analysis. *QJM* 2017;110:207–214.
148. Ganganah O, Guo SL, Chiniah M, Li YS. Efficacy and safety of cryobiopsy versus forceps biopsy for interstitial lung diseases and lung tumours: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2016;21:834–841.
149. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, Wells AU, Colby TV, Tomassetti S, et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration* 2018;95:188–200.
150. Chaudhuri N, Spencer L, Greaves M, Bishop P, Chaturvedi A, Leonard C. A review of the multidisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases: a retrospective analysis in a single UK specialist centre. *J Clin Med* 2016;5:66.
151. Thomeer M, Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Flower CD, et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetylcysteine I Annual (IFIGENIA) study group. Multidisciplinary interobserver agreement in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2008;31:585–591.
152. Jo HE, Glaspole IN, Levin KC, McCormack SR, Mahar AM, Cooper WA, et al. Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. *Respirology* 2016;21:1438–1444.
153. Theegarten D, Müller HM, Bonella F, Wohlschlaeger J, Costabel U. Diagnostic approach to interstitial pneumonias in a single centre: report on 88 cases. *Diagn Pathol* 2012;7:160.
154. White ES, Xia M, Murray S, Dyal R, Flaherty CM, Flaherty KR, et al. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1242–1251.
155. Morais A, Beltrão M, Sokhatska O, Costa D, Melo N, Mota P, et al. Serum metalloproteinases 1 and 7 in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pneumonias. *Respir Med* 2015;109:1063–1068.
156. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States: 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:1161–1167.

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults an Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline (2022)

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al.; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al.; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198: e44–e68.
3. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, et al.; American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. 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. [Published erratum appears in *Am J Respir Crit Care Med* 192:644.]
4. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718–1727.

5. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ; IPF Consensus Working Group. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J* 2018;51:1800692.
6. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E; Institute of Medicine Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
7. Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, € et al.; ATS Documents Development and Implementation Committee. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605–614.
8. Galvin JR, Frazier AA, Franks TJ. Collaborative radiologic and histopathologic assessment of fibrotic lung disease. *Radiology* 2010;255: 692–706.
9. Leslie KO. Idiopathic pulmonary fibrosis may be a disease of recurrent, tractional injury to the periphery of the aging lung: a unifying hypothesis regarding etiology and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136: 591–600.
10. Mai C, Verleden SE, McDonough JE, Willems S, De Wever W, Coolen J, et al. Thin-section CT features of idiopathic pulmonary fibrosis correlated with micro-CT and histologic analysis. *Radiology* 2017;283: 252–263.
11. Johkoh T, Sumikawa H, Fukuoka J, Tanaka T, Fujimoto K, Takahashi M, et al. Do you really know precise radiologic-pathologic correlation of usual interstitial pneumonia? *Eur J Radiol* 2014;83:20–26.
12. Staats P, Kligerman S, Todd N, Tavora F, Xu L, Burke A. A comparative study of honeycombing on high resolution computed tomography with histologic lung remodeling in explants with usual interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract* 2015;211:55–61.
13. Piciocchi S, Tomassetti S, Ravaglia C, Gurioli C, Gurioli C, Dubini A, et al. From “traction bronchiectasis” to honeycombing in idiopathic pulmonary fibrosis: a spectrum of bronchiolar remodeling also in radiology? *BMC Pulm Med* 2016;16:87.
14. Tominaga J, Bankier AA, Lee KS, Leung AN, Remy-Jardin M, Akira M, et al.; Study Group of Diffuse Interstitial Lung Disease in Japan. Interobserver agreement in identifying traction bronchiectasis on computed tomography: its improvement with the use of the additional criteria for chronic fibrosing interstitial pneumonia. *Jpn J Radiol* 2019;37: 773–780.
15. Walsh SL, Calandriello L, Sverzellati N, Wells AU, Hansell DM; UIP Observer Consort. Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ ALAT criteria for a UIP pattern on CT. *Thorax* 2016;71:45–51.
16. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology* 2013;266:936–944.
17. Lee SI, Chae EJ, Song JS, Lee JH, Song JW. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2020;25:1046–1052.
18. Oda T, Ogura T, Kitamura H, Hagiwara E, Baba T, Enomoto Y, et al. Distinct characteristics of pleuroparenchymal fibroelastosis with usual interstitial pneumonia compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2014;146:1248–1255.
19. Fukihara J, Kondoh Y, Brown KK, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, et al. Probable usual interstitial pneumonia pattern on chest CT: is it sufficient for a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J* 2020;55: 1802465.
20. Kwon BS, Choe J, Do KH, Hwang HS, Chae EJ, Song JW. Computed tomography patterns predict clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2020;21:295
21. Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, Richeldi L, Flaherty KR, Le Maulf F, et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:78–85.
22. Chung JH, Chawla A, Peljto AL, Cool CD, Groshong SD, Talbert JL, et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest* 2015; 147:450–459.

23. Chung JH, Oldham JM, Montner SM, Vij R, Adegunsoye A, Husain AN, et al. CT-pathologic correlation of major types of pulmonary fibrosis: insights for revisions to current guidelines. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 210:1034–1041.
24. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society white paper. *Lancet Respir Med* 2018;6:138–153.
25. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J, Richeldi L, Wilson KC. The 2018 diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis guidelines: surgical lung biopsy for radiological pattern of probable usual interstitial pneumonia is not mandatory. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1089–1092.
26. Salisbury ML, Tolle LB, Xia M, Murray S, Tayob N, Nambiar AM, et al. Possible UIP pattern on high-resolution computed tomography is associated with better survival than definite UIP in IPF patients. *Respir Med* 2017;131:229–235.
27. Brownell R, Moua T, Henry TS, Elicker BM, White D, Vittinghoff E, et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2017;72:424–429.
28. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, Vallely MP, Cooper WA, et al.; Cryobiopsy versus Open Lung Biopsy in the Diagnosis of Interstitial lung Disease Alliance (COLDICE) Investigators. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 2020;8:171–181.
29. Cooper WA, Mahar A, Myers JL, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, et al. Cryobiopsy for identification of usual interstitial pneumonia and other interstitial lung disease features: further lessons from COLDICE, a prospective multi-center study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:1306–1313.
30. Kheir F, Uribe Becerra JP, Bissell B, Ghazipura M, Herman D, Hon SM, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in patients with interstitial lung disease: a systematic review. *Ann Am Thorac Soc* (In press).
31. Abdelghani R, Thakore S, Kaphle U, Lasky JA, Kheir F. Radial endobronchial ultrasound-guided transbronchial cryobiopsy. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2019;26:245–249.
32. Aburto M, Perez-Izquierdo J, Agirre U, Barredo I, Echevarria-Uraga JJ, Armendariz K, et al. Complications and hospital admission in the following 90 days after lung cryobiopsy performed in interstitial lung disease. *Respir Med* 2020;165:105934.
33. Aragaki-Nakahodo AA, Baughman RP, Shipley RT, Benzaquen S. The complimentary role of transbronchial lung cryobiopsy and endobronchial ultrasound fine needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Respir Med* 2017;131:65–69.
34. Bango-Alvarez A, Ariza-Prota M, Torres-Rivas H, Fernandez-Fernandez L, Prieto A, Sanchez I, et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: experience in 106 cases—how to do it. *ERJ Open Res* 2017;3:00148-2016.
35. Bondue B, Pieters T, Alexander P, De Vuyst P, Ruiz Patino M, Hoton D, et al. Role of transbronchial lung cryobiopsies in diffuse parenchymal lung diseases: interest of a sequential approach. *Pulm Med* 2017;2017: 6794343.
36. Camuset J, Naccache JM, Dhalluin X, Febvre M, Wallyn F, Ouennoune O, et al. Cryobiopsies trans-bronchiques au cours des pneumopathies interstiellles diffuses—experiences préliminaires. *Rev Mal Respir* 2019; 36:455–460.
37. Cascante JA, Cebollero P, Herrero S, Yague A, Echegoyen A, Elizalde J, et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: are we on the right path? *J Bronchology Interv Pulmonol* 2016;23:204–209.
38. Cho R, Zamora F, Gibson H, Dincer HE. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a retrospective single-center experience. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2019;26:15–21.
39. C,irak AK, Katgi N, Erer OF, C,imen P, Tuksavul FF, Hakoglu B. Diagnostic approach in parenchymal lung diseases: transbronchial lung biopsy or cryobiopsy? *Turk J Med Sci* 2020;50:1535–1539.

40. Cooley J, Balestra R, Aragaki-Nakahodo AA, Caudell Stamper DN, Sriprasart T, Swank Z, et al. Safety of performing transbronchial lung cryobiopsy on hospitalized patients with interstitial lung disease. *Respir Med* 2018;140:71–76.
41. Dhooria S, Mehta RM, Srinivasan A, Madan K, Sehgal IS, Pattabhiraman V, et al. The safety and efficacy of different methods for obtaining transbronchial lung cryobiopsy in diffuse lung diseases. *Clin Respir J* 2018;12:1711–1720.
42. Echevarria-Uraga JJ, Perez-Izquierdo J, Garcia-Garai N, Gomez- Jimenez E, Aramburu-Ojembarrena A, Tena-Tudanca L, et al. Usefulness of an angioplasty balloon as selective bronchial blockade device after transbronchial cryobiopsy. *Respirology* 2016;21: 1094–1099.
43. Fruchter O, Fridel L, El Raouf BA, Abdel-Rahman N, Rosengarten D, Kramer MR. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryotransbronchial biopsy. *Respirology* 2014;19:683–688.
44. Griff S, Schonfeld N, Ammenwerth W, Blum T-G, Grah C, Bauer TT, € et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in non-neoplastic lung disease: a retrospective case series. *BMC Pulm Med* 2014;14:171.
45. Haggmeyer L, Theegarten D, Treml M, Priegnitz C, Randerath W. Validation of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease-interim analysis of a prospective trial and critical review of the literature. *Sarcoidosis Vasculitis Diffuse Lung Dis* 2016;33:2–9.
46. Haggmeyer L, Theegarten D, Wohlschlager J, Treml M, Matthes S, € Priegnitz C, et al. The role of transbronchial cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnostic algorithm of interstitial lung disease. *Clin Respir J* 2016;10:589–595.
47. Hernandez-Gonzalez F, Lucena CM, Ramirez J, Sanchez M, Jimenez MJ, Xaubet A, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis [in English, Spanish]. *Arch Bronconeumol* 2015;51:261–267.
48. Hetzel J, Eberhardt R, Petermann C, Gesierich W, Darwiche K, Haggmeyer L, et al. Bleeding risk of transbronchial cryobiopsy compared to transbronchial forceps biopsy in interstitial lung disease—a prospective, randomized, multicentre cross-over trial. *Respir Res* 2019; 20:140.
49. Inomata M, Kuse N, Awano N, Tone M, Yoshimura H, Jo T, et al. Prospective multicentre study on the safety and utility of transbronchial lung cryobiopsy with endobronchial balloon. *ERJ Open Res* 2020;6: 00008-2020.
50. Jacob M, Bastos HN, Mota PC, Melo N, Cunha R, Pereira JM, et al. Diagnostic yield and safety of transbronchial cryobiopsy in sarcoidosis. *ERJ Open Res* 2019;5:00203-2019.
51. Kronborg-White S, Folkersen B, Rasmussen TR, Voldby N, Madsen LB, Rasmussen F, et al. Introduction of cryobiopsies in the diagnostics of interstitial lung diseases—experiences in a referral center. *Eur Clin Respir J* 2017;4:1274099.
52. Kropski JA, Pritchett JM, Mason WR, Sivarajan L, Gleaves LA, Johnson JE, et al. Bronchoscopic cryobiopsy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *PLoS One* 2013;8:e78674.
53. Lentz RJ, Taylor TM, Kropski JA, Sandler KL, Johnson JE, Blackwell TS, et al. Utility of flexible bronchoscopic cryobiopsy for diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2018;25: 88–96.
54. Linhas R, Marc,oa R, Oliveira A, Almeida J, Neves S, Campainha S. Transbronchial lung cryobiopsy: associated complications. *Rev Port Pneumol (2006)* 2017;23:331–337.
55. Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Montero MA, Ramos-Barbon D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology* 2014;19:900–906.
56. Patrucco F, Daverio M, Gavelli F, Castello L, Boldorini R, Rena O, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of lung tumors: a single center experience. *Minerva Biotechnol* 2019;31:111–115.
57. Pourabdollah M, Shamaei M, Karimi S, Karimi M, Kiani A, Jabbari HR. Transbronchial lung biopsy: the pathologist's point of view. *Clin Respir J* 2016;10:211–216.

58. Ramaswamy A, Homer R, Killam J, Pisani MA, Murphy TE, Araujo K, et al. Comparison of transbronchial and cryobiopsies in evaluation of diffuse parenchymal lung disease. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2016;23:14–21.
59. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Gurioli C, Dubini A, et al. Diagnostic yield and risk/benefit analysis of trans-bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients. *BMC Pulm Med* 2019;19:16.
60. Romagnoli M, Colby TV, Berthet J-P, Gamez AS, Mallet J-P, Serre I, et al. Poor concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1249–1256.
61. Shafiek H, Elbialy S, El Achy SN, Gad AYS. Transbronchial cryobiopsy validity in diagnosing diffuse parenchymal lung diseases in Egyptian population. *J Multidiscip Healthc* 2019;12:719–726.
62. She S, Steinfort DP, Ing AJ, Williamson JP, Leong P, Irving LB, et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: safety of a standardized procedure. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2020;27:36–41.
63. Sriprasart T, Aragaki A, Baughman R, Wikenheiser-Brokamp K, Khanna G, Tanase D, et al. A single US center experience of transbronchial lung cryobiopsy for diagnosing interstitial lung disease with a 2-scope technique. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2017;24:131–135.
64. Tomassetti S, Ravaglia C, Wells AU, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Prognostic value of transbronchial lung cryobiopsy for the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective validation study. *Lancet Respir Med* 2020;8:786–794.
65. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:745–752.
66. Unterman A, Wand O, Fridel L, Edelstein E, Pertzov B, Kramer MR. High diagnostic accuracy of transbronchial cryobiopsy in fibrotic interstitial lung diseases compared to final explant diagnosis. *Respiration* 2019; 98:421–427.
67. Ussavarungsi K, Kern RM, Roden AC, Ryu JH, Edell ES. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: retrospective analysis of 74 cases. *Chest* 2017;151:400–408.
68. Walscher J, Groß B, Eberhardt R, Heussel CP, Eichinger M, Warth A, € et al. Transbronchial cryobiopsies for diagnosing interstitial lung disease: real-life experience from a tertiary referral center for interstitial lung disease. *Respiration* 2019;97:348–354.
69. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, Dubini A, Cavazza A, Piciocchi S, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: comparison between biopsy from 1 segment and biopsy from 2 segments-diagnostic yield and complications. *Respiration* 2017;93: 285–292.
70. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, Wells AU, Colby TV, Tomassetti S, et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the cryobiopsy working group on safety and utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration* 2018;95:188–200.
71. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193: 1161–1167.
72. Lentz RJ, Argento AC, Colby TV, Rickman OB, Maldonado F. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges. *J Thorac Dis* 2017;9:2186–2203.
73. Bondue B, Schlossmacher P, Allou N, Gazaille V, Taton O, Gevenois PA, et al. Trans-bronchial lung cryobiopsy in patients at high-risk of complications. *BMC Pulm Med* 2021;21:135.
74. Kim SY, Diggans J, Pankratz D, Huang J, Pagan M, Sindy N, et al. Classification of usual interstitial pneumonia in patients with interstitial lung disease: assessment of a machine learning approach using highdimensional transcriptional data. *Lancet Respir Med* 2015;3:473–482.

75. Raghu G, Flaherty KR, Lederer DJ, Lynch DA, Colby TV, Myers JL, et al. Use of a molecular classifier to identify usual interstitial pneumonia in conventional transbronchial lung biopsy samples: a prospective validation study. *Lancet Respir Med* 2019;7:487–496.
76. Kheir F, Uribe Becerra JP, Bissell B, Ghazipura M, Herman D, Hon SM, et al. Use of a genomic classifier in patients with interstitial lung disease: a systematic review. *Ann Am Thorac Soc* [online ahead of print] 2 Jun 2021; DOI: 10.1513/AnnalsATS.202102-197OC.
77. Kheir F, Alkhatib A, Berry GJ, Daroca P, Diethelm L, Rampolla R, et al. Using bronchoscopic lung cryobiopsy and a genomic classifier in the multidisciplinary diagnosis of diffuse interstitial lung diseases. *Chest* 2020;158:2015–2025.
78. Pankratz DG, Choi Y, Imtiaz U, Fedorowicz GM, Anderson JD, Colby TV, et al. Usual interstitial pneumonia can be detected in transbronchial biopsies using machine learning. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1646–1654.
79. Richeldi L, Scholand MB, Lynch DA, Colby TV, Myers JL, Groshong SD, et al. Utility of a molecular classifier as a complement to high-resolution computed tomography to identify usual interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:211–220.
80. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136–142.
81. Tobin RW, Pope CE II, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158: 1804–1808.
82. Tossier C, Dupin C, Plantier L, Leger J, Flament T, Favelle O, et al. Hiatal hernia on thoracic computed tomography in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016;48:833–842.
83. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1390–1394.
84. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al.; IPFnet Investigators. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:369–376.
85. Khor YHBB, Ghazipura M, Herman D, Hon SM, Hossain T, Kheir F, et al. Antacid medication and anti-reflux surgery in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Ann Am Thorac Soc* (In press).
86. Dutta P, Funston W, Mossop H, Ryan V, Jones R, Forbes R, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled pilot trial of omeprazole in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2019;74:346–353.
87. Costabel U, Behr J, Crestani B, Stansen W, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, et al. Anti-acid therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the INPULSISVR trials. *Respir Res* 2018;19:167.
88. Ghebremariam YT, Cooke JP, Gerhart W, Griego C, Brower JB, DoyleEisele M, et al. Pleiotropic effect of the proton pump inhibitor esomeprazole leading to suppression of lung inflammation and fibrosis. *J Transl Med* 2015;13:249.
89. Jo HE, Corte TJ, Glaspole I, Grainge C, Hopkins PMA, Moodley Y, et al. Gastroesophageal reflux and antacid therapy in IPF: analysis from the Australia IPF Registry. *BMC Pulm Med* 2019;19:84.
90. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwylter J, Oltmanns U, Muley T, et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2016;11:e0151425.
91. Kreuter M, Spagnolo P, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Bonella F, et al. Antacid therapy and disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis who received pirfenidone. *Respiration* 2017;93:415–423.

92. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Maher TM, Kolb M, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:381–389.
93. Lee CM, Lee DH, Ahn BK, Hwang JJ, Yoon H, Shin CM, et al. Protective effect of proton pump inhibitor for survival in patients with gastroesophageal reflux disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:444–451.
94. Liu B, Su F, Xu N, Qu T, Li M, Ju Y. Chronic use of anti-reflux therapy improves survival of patients with pulmonary fibrosis. *Int J Clin Exp Med* 2017;10:5805–5810.
95. Tran T, Assayag D, Ernst P, Suissa S. Effectiveness of proton pump inhibitors in idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based cohort study. *Chest* 2021;159:673–682.
96. Umeda T, Webber B, Tomic R, Brown R, Rudser K, Kim H, et al. Impact of antacid therapy on transplant free survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;159: A4256.
97. Kilduff CE, Counter MJ, Thomas GA, Harrison NK, Hope-Gill BD. Effect of acid suppression therapy on gastroesophageal reflux and cough in idiopathic pulmonary fibrosis: an intervention study. *Cough* 2014;10:4.
98. Raghu G, Pellegrini CA, Yow E, Flaherty KR, Meyer K, Noth I, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:707–714.
99. Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, Boyle K, Deykin A, Jaklitsch MT, et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:438–446.
100. Raghu G, Morrow E, Collins BF, Ho LA, Hinojosa MW, Hayes JM, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for idiopathic pulmonary fibrosis at a single centre. *Eur Respir J* 2016;48:826–832.
101. Cutting CC, Bowman WS, Dao N, Pugashetti JV, Garcia CK, Oldham JM, et al. Family history of pulmonary fibrosis predicts worse survival in patients with interstitial lung disease. *Chest* 2021;159:1913–1921.
102. Garcia-Sancho C, Buendia-Roldan I, Fernandez-Plata MR, Navarro C, Perez-Padilla R, Vargas MH, et al. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2011; 105:1902–1907.
103. Hunninghake GM, Quesada-Arias LD, Carmichael NE, Martinez Manzano JM, Poli De Frias S, Baumgartner MA, et al. Interstitial lung disease in relatives of patients with pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1240–1248.
104. Krauss E, Gehrken G, Drakopanagiotakis F, Tello S, Dartsch RC, Maurer O, et al. Clinical characteristics of patients with familial idiopathic pulmonary fibrosis (f-IPF). *BMC Pulm Med* 2019;19:130.
105. Planas-Cerezales L, Arias-Salgado EG, Buendia-Roldan I, Montes- Worboys A, Lopez CE, Vicens-Zygmunt V, et al. Predictive factors and prognostic effect of telomere shortening in pulmonary fibrosis. *Respirology* 2019;24:146–153.
106. Salisbury ML, Hewlett JC, Ding G, Markin CR, Douglas K, Mason W, et al. Development and progression of radiologic abnormalities in individuals at risk for familial interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1230–1239.
107. Hewitt RJ, Maher TM. Idiopathic pulmonary fibrosis: new and emerging treatment options. *Drugs Aging* 2019;36:485–492.
108. Hirani N, MacKinnon AC, Nicol L, Ford P, Schambye H, Pedersen A, et al. Target inhibition of galectin-3 by inhaled TD139 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2021;57:2002559.
109. Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, Brown AW, Golden JA, Ho LA, et al. Effect of recombinant human pentraxin 2 vs placebo on change in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:2299–2307.

- 110.Spagnolo P, Bonella F, Ryerson CJ, Tzouveleakis A, Maher TM. Shedding light on developmental drugs for idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2020;29:797–808.
- 111.Trachalaki A, Irfan M, Wells AU. Pharmacological management of idiopathic pulmonary fibrosis: current and emerging options. *Expert Opin Pharmacother* 2021;22:191–204.
- 112.Richeldi L, Fernandez Perez ER, Costabel U, Albera C, Lederer DJ, Flaherty KR, et al. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:25–33.
- 113.Holland AE, Corte T, Chambers DC, Palmer AJ, Ekstrom MP, Glaspole I, et al. Ambulatory oxygen for treatment of exertional hypoxaemia in pulmonary fibrosis (PFOX trial): a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2020;10:e040798.
- 114.Kahlmann V, Moor CC, Wijsenbeek MS. Managing fatigue in patients with interstitial lung disease. *Chest* 2020;158:2026–2033.
- 115.Kreuter M, Bendstrup E, Russell A-M, Bajwah S, Lindell K, Adir Y, et al. Palliative care in interstitial lung disease: living well. *Lancet Respir Med* 2017;5:968–980.
- 116.Lindell K, Raghu G. Palliative care for patients with pulmonary fibrosis: symptom relief is essential. *Eur Respir J* 2018;52:1802086.
- 117.Lindell KO, Nouraie M, Klesen MJ, Klein S, Gibson KF, Kass DJ, et al. Randomised clinical trial of an early palliative care intervention (SUPPORT) for patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and their caregivers: protocol and key design considerations. *BMJ Open Respir Res* 2018;5:e000272.
- 118.Moor CC, Wijsenbeek MS, Balestro E, Biondini D, Bondue B, Cottin V, et al. Gaps in care of patients living with pulmonary fibrosis: a joint patient and expert statement on the results of a Europe-wide survey. *ERJ Open Res* 2019;5:00124-2019.
- 119.Perez-Bogerd S, Wuyts W, Barbier V, Demeyer H, Van Muylem A, Janssens W, et al. Short and long-term effects of pulmonary rehabilitation in interstitial lung diseases: a randomised controlled trial. *Respir Res* 2018;19:182.
- 120.Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi SE, Kahn N, Muller V, Kreuter M. The € therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? *Eur Respir Rev* 2019;28:190021.
- 121.Torrisi SE, Ley B, Kreuter M, Wijsenbeek M, Vittinghoff E, Collard HR, et al. The added value of comorbidities in predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre observational study. *Eur Respir J* 2019;53:1801587.
- 122.Whitty JA, Rankin J, Visca D, Tsipouri V, Mori L, Spencer L, et al. Costeffectiveness of ambulatory oxygen in improving quality of life in fibrotic lung disease: preliminary evidence from the AmbOx trial. *Eur Respir J* 2020;55:1901157.
- 123.Wijsenbeek MS, Holland AE, Swigris JJ, Renzoni EA. Comprehensive supportive care for patients with fibrosing interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:152–159.
- 124.Brown KK, Martinez FJ, Walsh SL, Thannickal VJ, Prasse A, SchlenkerHerceg R, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2020;55:2000085.
- 125.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.
- 126.du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, 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.
- 127.Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, 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.
- 128.Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, 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.

- 129.Kreuter M, Kahn N, Sambataro FM, Heussel C, Sambataro G, Vancheri C, et al. To be or not to be—the uncertainty of PF-ILD. *Eur Respir J* 2020;56:3713.
- 130.Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 538–542.
- 131.Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013;42:750–757.
- 132.Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: an international working group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:265–275.
- 133.Akira M, Inoue Y, Arai T, Okuma T, Kawata Y. Long-term follow-up highresolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2011;66:61–65.
- 134.Lee HY, Lee KS, Jeong YJ, Hwang JH, Kim HJ, Chung MP, et al. Highresolution CT findings in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias with little honeycombing: serial changes and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:982–989.
- 135.Yamauchi H, Bando M, Baba T, Kataoka K, Yamada Y, Yamamoto H, 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.
- 136.Jacob J, Aksman L, Mogulkoc N, Procter AJ, Gholipour B, Cross G, et al. Serial CT analysis in idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of visual features that determine patient outcome. *Thorax* 2020;75:648–654.
- 137.Silva CIS, Muller NL, Hansell DM, Lee KS, Nicholson AG, Wells AU. € Nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: changes in pattern and distribution of disease over time. *Radiology* 2008;247:251–259.
- 138.Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, 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.
- 139.Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, Sayyoub M, Kazerooni EA, Bartholmai BJ, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2018;52: 1800443.
- 140.Carnevale A, Silva M, Maietti E, Milanese G, Saracco M, Parisi S, 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.
- 141.Kolb M, Vasakov a M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* 2019;20:57.
- 142.Putman RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, Hida T, Honda O, Araki T, et al. Imaging patterns are associated with interstitial lung abnormality progression and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:175–183.
- 143.Hatabu H, Hunninghake GM, Lynch DA. Interstitial lung abnormality: recognition and perspectives. *Radiology* 2019;291:1–3.
- 144.Hansell DM, Goldin JG, King TE Jr, Lynch DA, Richeldi L, Wells AU. 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.
- 145.Wu X, Kim GH, Salisbury ML, Barber D, Bartholmai BJ, Brown KK, et al. Computed tomographic biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: the future of quantitative analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199: 12–21.
- 146.Best AC, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, Lynch DA. Quantitative CT indexes in idiopathic pulmonary fibrosis: relationship with physiologic impairment. *Radiology* 2003;228:407–414.
- 147.Best AC, Meng J, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology* 2008;246: 935–940.

- 148.Khanna D, Nagaraja V, Tseng CH, Abtin F, Suh R, Kim G, et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res Ther* 2015;17:372.
- 149.Kim HJ, Brown MS, Chong D, Gjertson DW, Lu P, Kim HJ, et al. Comparison of the quantitative CT imaging biomarkers of idiopathic pulmonary fibrosis at baseline and early change with an interval of 7 months. *Acad Radiol* 2015;22:70–80.
- 150.Kim HJ, Brown MS, Elashoff R, Li G, Gjertson DW, Lynch DA, et al. Quantitative texture-based assessment of one-year changes in fibrotic reticular patterns on HRCT in scleroderma lung disease treated with oral cyclophosphamide. *Eur Radiol* 2011;21:2455–2465.
- 151.Kim HJ, Li G, Gjertson D, Elashoff R, Shah SK, Ochs R, et al. Classification of parenchymal abnormality in scleroderma lung using a novel approach to denoise images collected via a multicenter study. *Acad Radiol* 2008;15:1004–1016.
- 152.Salisbury ML, Lynch DA, van Beek EJ, Kazerooni EA, Guo J, Xia M, et al.; IPFnet Investigators. Idiopathic pulmonary fibrosis: the association between the adaptive multiple features method and fibrosis outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:921–929.
- 153.Iwasawa T, Ogura T, Sakai F, Kanauchi T, Komagata T, Baba T, et al. CT analysis of the effect of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol* 2014;83:32–38.
- 154.Jacob J, Bartholmai BJ, Egashira R, Brun AL, Rajagopalan S, Karwoski R, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: identification of key prognostic determinants using automated CT analysis. *BMC Pulm Med* 2017;17:81.
155. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Egashira R, Brun AL, Kokosi M, et al. Unclassifiable-interstitial lung disease: outcome prediction using CT and functional indices. *Respir Med* 2017;130:43–51.
- 156.Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Karwoski R, Nair A, Walsh SLF, et al. Likelihood of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology* 2018;23:593–599.
- 157.Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Kokosi M, Nair A, Karwoski R, et al. Mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis: evaluation of computer-based CT analysis with conventional severity measures. *Eur Respir J* 2017;49:1601011.
- 158.Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, van Moersel CHM, van Es HW, van Beek FT, et al. Predicting outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis using automated computed tomographic analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:767–776.
- 159.Humphries SM, Swigris JJ, Brown KK, Strand M, Gong Q, Sundry JS, et al. Quantitative high-resolution computed tomography fibrosis score: performance characteristics in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2018;52:1801384.
- 160.Humphries SM, Yagihashi K, Huckleberry J, Rho B-H, Schroeder JD, Strand M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: data-driven textural analysis of extent of fibrosis at baseline and 15-month follow-up. *Radiology* 2017;285:270–278.
- 161.Mathai SK, Humphries S, Kropski JA, Blackwell TS, Powers J, Walts AD, et al. MUC5B variant is associated with visually and quantitatively detected preclinical pulmonary fibrosis. *Thorax* 2019;74:1131–1139.
- 162.Ghazipura MHT, Mammen MJ, Bissell B, Macrea M, Herman D, Hon SM, et al. Pirfenidone in progressive pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* (In press)
- 163.Ghazipura MHM, Mammen MJ, Herman DD, Hon SM, Bissell BD, Macrea M, et al. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* (In press)
- 164.Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, 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.
- 165.Selman M, Pardo A. When things go wrong: exploring possible mechanisms driving the progressive fibrosis phenotype in interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2021;58:2004507.

166. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2021; 384:325–334.
167. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med* 2020;383:958–968.
168. Moodley YP, Corte TJ, Oliver BG, Glaspole IN, Livk A, Ito J, et al. Analysis by proteomics reveals unique circulatory proteins in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2019;24:1111–1114.
169. Todd JL, Neely ML, Overton R, Durham K, Gulati M, Huang H, et al.; IPF-PRO Registry investigators. Peripheral blood proteomic profiling of idiopathic pulmonary fibrosis biomarkers in the multicentre IPF-PRO Registry. *Respir Res* 2019;20:227.
170. Herazo-Maya JD, Sun J, Molyneaux PL, Li Q, Villalba JA, Tzouveleakis A, et al. Validation of a 52-gene risk profile for outcome prediction in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an international, multicentre, cohort study. *Lancet Respir Med* 2017;5:857–868.
171. Landi C, Bargagli E, Bianchi L, Gagliardi A, Carleo A, Bennett D, et al. Towards a functional proteomics approach to the comprehension of idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis, systemic sclerosis and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *J Proteomics* 2013;83:60–75.
172. Habermann AC, Gutierrez AJ, Bui LT, Yahn SL, Winters NI, Calvi CL, Peter L, Chung M-I, Taylor CJ, Jetter C. Single-cell RNA sequencing reveals profibrotic roles of distinct epithelial and mesenchymal lineages in pulmonary fibrosis. *Sci Adv* 2020;6:eaba1972.
173. Reyfman PA, Walter JM, Joshi N, Anekalla KR, McQuattie-Pimentel AC, Chiu S, et al. Single-cell transcriptomic analysis of human lung provides insights into the pathobiology of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1517–1536.
174. Gao M, Bagci U, Lu L, Wu A, Buty M, Shin H-C, et al. Holistic classification of CT attenuation patterns for interstitial lung diseases via deep convolutional neural networks. *Comput Methods Biomech Biomed Eng Imaging Vis* 2018;6:1–6.
175. Walsh SLF, Calandriello L, Silva M, Sverzellati N. Deep learning for classifying fibrotic lung disease on high-resolution computed tomography: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2018;6:837–845.
176. Walsh SLF, Humphries SM, Wells AU, Brown KK. Imaging research in fibrotic lung disease; applying deep learning to unsolved problems. *Lancet Respir Med* 2020;8:1144–1153.
177. Wang C, Moriya T, Hayashi Y, Roth H, Lu L, Oda M, et al. Weakly supervised deep learning of interstitial lung disease types on CT images. In: Mori K, Hahn HK, editors. *Medical imaging 2019: computer aided diagnosis*. Bellingham, WA: International Society for Optics and Photonics; 2019. p. 109501H.
178. Bermejo-Pelaez D, Ash SY, Washko GR, San Jose Estepar R, Ledesma-Carbayo MJ. Classification of interstitial lung abnormality patterns with an ensemble of deep convolutional neural networks. *Sci Rep* 2020;10:338.
179. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, 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.
180. Khirya R, Macaluso C, Montero M, Wells AU, Chua F, Kokosi 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.
181. Yousem SA. Cicatricial variant of cryptogenic organizing pneumonia. *Hum Pathol* 2017;64:76–82.
182. Beardsley B, Rasmussen D. Fibrosing organising pneumonia. *J Clin Pathol* 2013;66:875–881.
183. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, Churg A, Popper H, Cagle P, 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.

184. Larsen BT, Smith ML, Elicker BM, Fernandez JM, de Morvil GAA, Pereira CAC, 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.

185. Zhang C, Chan KM, Schmidt LA, Myers JL. Histopathology of explanted lungs from patients with a diagnosis of pulmonary sarcoidosis. Chest 2016;149:499–507.

Для адаптації даної КН окремі положення доповнені інформацією з наступних джерел:

186. E. R. Fernandez-Perez і співавт. (2010)

187. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement (2000)

188. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Adults: Diagnosis and Management. NICE Guideline. 2013. Available at: www.nice.org.uk/guidance/cg163.

189. Jo HE, Troy AK, Keir G, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in Australia and New Zealand: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Lung Foundation Australia. Respirology. 2017;22:1436–1458.