

# Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза

## Федеральные клинические рекомендации

*А.Г.Чучалин<sup>1</sup>, С.Н.Авдеев<sup>1</sup>, З.Р.Айсанов<sup>1</sup>, А.С.Белевский<sup>2</sup>, С.А.Демура<sup>3</sup>, М.М.Илькович<sup>4</sup>, Е.А.Коган<sup>3</sup>, М.В.Самсонова<sup>1</sup>, А.А.Сперанская<sup>5</sup>, И.Е.Тюрин<sup>6</sup>, А.Л.Чернышев<sup>1</sup>, Б.А.Черняк<sup>7</sup>, А.В.Черняк<sup>1</sup>, Е.И.Шмелев<sup>8</sup>*

- 1 – ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32 корп. 4;
- 2 – ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России: 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 9;
- 3 – ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России: 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 4 – Научно-клинический центр интерстициальных и орфанных заболеваний легких им. академика И.П.Павлова: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;
- 5 – ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;
- 6 – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» Минздрава России: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;
- 7 – ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последиplomного образования» Минздрава России: 664049, Иркутск, мкр Юбилейный, 100;
- 8 – ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАН: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

### Резюме

Представлены современные подходы к диагностике и терапии идиопатического легочного фиброза (ИЛФ). Клинические рекомендации направлены на улучшение ранней диагностики, повышение эффективности немедикаментозной и лекарственной терапии ИЛФ, а также качества медицинской помощи при данном заболевании. Данные Рекомендации адресованы пульмонологам, терапевтам и другим специалистам, организаторам и экспертным организациям практического здравоохранения.

**Ключевые слова:** обычная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, идиопатический легочный фиброз.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419

## Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Federal Guidelines

*A.G.Chuchalin<sup>1</sup>, S.N.Avdeev<sup>1</sup>, Z.R.Aisanov<sup>1</sup>, A.S.Belevskiy<sup>2</sup>, S.A.Demura<sup>3</sup>, M.M.Il'kovich<sup>4</sup>, E.A.Kogan<sup>3</sup>, M.V.Samsonova<sup>1</sup>, A.A.Speranskaya<sup>5</sup>, I.E.Tyurin<sup>6</sup>, A.L.Chernyayev<sup>1</sup>, B.A.Chernyayak<sup>7</sup>, A.V.Chernyayak<sup>1</sup>, E.I.Shmelev<sup>8</sup>*

- 1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11<sup>th</sup> Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;
- 2 – N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia;
- 3 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 8, build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia;
- 4 – Academic and Clinical Center of Interstitial and Orphan Diseases, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University: 6 – 8, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197089, Russia;
- 5 – Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 6 – 8, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197089, Russia;
- 6 – Russian State Medical Academy of Postgraduate Physician Training, Healthcare Ministry of Russia: 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 123995, Russia;
- 7 – Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training, Healthcare Ministry of Russia: 100, Yubileyny microrraion, Irkutsk, 664049, Russia;
- 8 – Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy: 2, Yauzskaya walk, Moscow, 107564, Russia

### Summary

This article contains clinical guidelines and current approaches to diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). The aims of development this guidelines were to improve early detection and efficacy of pharmacological and non-pharmacological therapy of IPF. Achieving these goals indicates improvement in medical care quality for these patients. These guidelines are intended to pulmonologists, therapists and other medical specialists, healthcare managers and other healthcare providers.

**Key words:** usual interstitial pneumonia, non-specific interstitial pneumonia, idiopathic pulmonary fibrosis.

## Методы подготовки, качество доказательств и сила рекомендаций

### Методы, использованные для сбора / селекции доказательств: поиск в электронных базах данных

#### Описание методов, использованных для сбора / селекции доказательств

Доказательной базой для Клинических рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

### Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

### Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для убедительности в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьироваться в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. Использован вопросник MERGE, разработанный и предназначенный для детальной оценки и адаптации в соответствии с требованиями Российского респираторного общества (РРО) для соблюдения оптимального баланса между методологической строгостью и возможностью практического применения.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации

потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблица уровней доказательств (табл. 1) заполнялась членами рабочей группы.

### Методы, использованные для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

### Методы, использованные для оценки качества и силы рекомендаций:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 2).

### Индикаторы доброкачественной практики

Рекомендуемая доброкачественная практика (*Good Practice Points – GPPs*) базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке Рекомендаций.

### Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

### Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

### Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие Клинические рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов получены комментарии в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности как рабочего инструмента повседневной практики.

**Таблица 1**  
**Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств**  
**Table 1**  
**Rating system for assessment of level of evidence**

Уровень доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Метаанализы, систематические РКИ или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2–	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например, описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

Таблица 2  
Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций  
Table 2  
Rating of strength of recommendations

Сила рекомендаций	Описание
A	По меньшей мере 1 метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции, в которых демонстрируется устойчивость результатов
	или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции, в которых демонстрируется общая устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции, в которой демонстрируется общая устойчивость результатов
	или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции, в которых демонстрируется общая устойчивость результатов
	или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4
	или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов предварительная версия была также направлена рецензенту без медицинского образования.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, а вносимые в результате этого изменения в Рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

### Консультация и экспертная оценка

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РРО для того чтобы лица, не являющиеся членами Рабочей группы, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании Рекомендаций.

Проект Клинических рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, к которым обратились с просьбой прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

### Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества Клинические рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

### Основные рекомендации

При изложении текста Клинических рекомендаций приводятся сила рекомендаций (A–D), уровни доказательств (1++, 1+, 1–, 2++, 2+, 2–, 3, 4) и индикаторы GPPs.

## Определение идиопатического легочного фиброза

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей пожилого возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и / или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [1–3]. При диагностике ИЛФ требуется исключение других известных причин интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), например профессиональных и бытовых воздействий, заболеваний соединительной ткани, лекарственной токсичности [1–4].

### Потенциальные факторы риска ИЛФ

Факторы риска (ФР) ИЛФ следует рассматривать не как причину возникновения заболевания (которая пока неизвестна), а как факторы, усугубляющие течение ИЛФ.

Выделяются внешнесредовые и генетические ФР, которые при ИЛФ являются взаимосвязанными. Неблагоприятная роль внешних ФР реализуется в условиях геномных нарушений, обуславливающих аномальные реакции альвеолярного эпителия и развите избыточного легочного фиброза у отдельных индивидуумов.

**Курение.** Воздействие табачного дыма на органы дыхания относится к одному из наиболее частых ФР, при которых доказана достоверная связь с ИЛФ. По результатам метаанализа 5 исследований показатель отношения шансов (OR) у курильщиков, страдающих ИЛФ, составил 1,58 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,27–1,97) [5]. Значимость данного ФР возрастает у пациентов с анамнезом курения > 20 пачко-лет.

**Внешнесредовые ингаляционные воздействия, не связанные с курением.** Повышенный риск развития ИЛФ

ассоциируется с широким спектром неорганических и органических пылей, с которыми человек контактирует как в профессиональных, так и в непрофессиональных условиях [5]. Риск формирования ИЛФ возрастает в условиях промышленного производства при контакте с металлической (OR – 2,44; 95%-ный ДИ – 1,74–3,40), древесной (OR – 1,94; 95%-ный ДИ – 1,34–2,81) и каменной (OR – 1,97; 95%-ный ДИ – 1,09–3,55) пылями. Также в качестве потенциального ФР рассматривается органическая пыль (растительная или животная), ингаляционное воздействие которой возможно в сельском хозяйстве или в бытовых условиях (OR – 1,65; 95%-ный ДИ – 1,20–2,26).

**Вирусная инфекция.** Изучалась возможная этиологическая роль при ИЛФ различных вирусов (Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирусы гепатита С, герпес-вирусы и т. п.). Однако полученные результаты оказались противоречивыми. Кроме того, оценка роли вирусов затрудняется их высокой распространенностью не только среди больных ИЛФ, но и в человеческой популяции в целом. В то же время широкое использование иммуносупрессивной терапии у этих больных позволяет рассматривать вирусную инфекцию в качестве возможного осложнения. Таким образом, в настоящее время однозначная оценка роли вирусной инфекции в качестве ФР развития ИЛФ [1] невозможна.

**Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР).** ГЭР ассоциируется с широким кругом заболеваний легких, включая легочный фиброз, при котором показатель OR составил 1,36 (95%-ный ДИ – 1,25–1,48) [6], что позволяет рассматривать ГЭР в качестве ФР ИЛФ. С учетом повышенного содержания пепсина в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у больных в период обострения высказано предположение о возможной роли ГЭР как ФР обострения ИЛФ [7]. **Сахарный диабет** рассматривается в последние годы как независимый ФР ИЛФ. В частности, сахарный диабет 2-го типа у больных ИЛФ отмечен в 11,3 % случаев, тогда как в контрольной группе – только в 2,9 % (OR – 4,3; 95%-ный ДИ – 1,9–9,8) [8]. Аналогичные данные получены для инсулинзависимого диабета.

**Генетические факторы.** Повышенная частота полиморфизмов генов, кодирующих ряд цитокинов, профибротических факторов, матриксных металлопротеиназ (ММП), показанная при первоначальном изучении генетического компонента ИЛФ, в дальнейшем не подтвердилась. По результатам современных геномных исследований оценена распространенность генетических мутаций, предрасполагающих к ИЛФ. Наиболее частой (35 %) является мутация MUC5B (муцин 5B), реже (в пределах 3 %) регистрируются мутации, касающиеся сурфактантных протеинов С и А (SPC и SPA), а также теломераз [9]. Гены теломераз – обратной транскриптазы теломеразы (TERT) и теломеразы мРНК для синтеза теломер (TERC) – имеют очень важное значение, поскольку биологическая роль теломер состоит в защите хромосом от повреждения. Укорочение теломер, возникающее при геномных нарушениях TERT / TERC, сопровож-

дается апоптозом альвеолярного эпителия, являющимся одним из патогенетических механизмов ИЛФ.

При изучении случаев семейного (ИЛФ среди кровных родственников) легочного фиброза (< 5 % от всей популяции больных) подтверждена значимость генетических факторов при ИЛФ на клиническом уровне. При семейном ИЛФ предполагается аутосомно-доминантное наследование гена легочного фиброза. Кроме перечисленных геномных факторов, в качестве одного из предрасполагающих при семейном ИЛФ рассматривается ген *ELMOD2*, локализованный в хромосоме 4q31 и экспрессируемый в легочных эпителиоцитах и альвеолярных макрофагах [10]. Уровень экспрессии мРНК *ELMOD2* значительно снижен в легочной ткани больных ИЛФ, что ассоциируется с повреждением эпителиоцитов и фиброгенезом.

### Частота и распространенность ИЛФ

Считается, что в последние годы число больных ИЛФ увеличилось. Однако следует отметить, что показатели заболеваемости и распространенности ИЛФ в исследованиях разных авторов существенно различаются. Эти различия можно объяснить следующими причинами: отсутствие четких и общепринятых диагностических критериев (не только рентгенологических, но и морфологических), отличия в дизайнах исследования (использование узкой или широкой дефиниции ИЛФ), возрастной состав пациентов и т. п. По результатам исследования [11] установлено, что заболеваемость ИЛФ составляет 6,8 и 16,3 на 100 тыс. населения в зависимости от использования узкой или широкой дефиниции ИЛФ соответственно, а согласно данным исследования, проведенного в *New Mexico* (1997–2005), показана заболеваемость 11 и 7 случаев на 100 тыс. населения среди мужчин и женщин соответственно [12]. Показатели распространенности ИЛФ в США – 14,0–27,9 и 42,7–63,0 случаев на 100 тыс. при использовании узкой и широкой дефиниции ИЛФ соответственно [13]. Отмечено повышение показателей заболеваемости в зависимости от возраста: болезнь возникает чаще в 6-й и 7-й декадах жизни. Большинство заболевших – курильщики или экс-курильщики.

Согласно предварительным расчетным данным, полученным на основе результатов опроса в крупных пульмонологических центрах Российской Федерации, распространенность ИЛФ в России составляет около 9–11 случаев на 100 тыс., а в других странах – 4–6 случаев на 100 тыс. [14].

В европейских странах заболеваемость ИЛФ составляет: в Чешской Республике – 0,94; в Дании – 2,17; в Испании – 3,0; в Норвегии – 4,3; в Великобритании – 7,9, а распространенность – в Чешской Республике – 6,5–12,1; в Финляндии – 16–18; в Норвегии – 23,4 [13] на 100 тыс.

### Клиническая картина ИЛФ

Заболевание чаще всего встречается у пациентов в возрасте старше 50 лет. Частота заболевания увеличи-

вается с возрастом и преобладает после 60–70 лет [4]. Отмечается преобладание заболевания у мужчин, соотношение полов составляет примерно 1,7 : 1 соответственно [15]. У большинства пациентов на момент обследования анамнез заболевания составляет до 1–3 лет, очень редко – < 3 мес. [16].

Основной жалобой больных является одышка во время физических нагрузок. По мере развития заболевания отмечается нарастание одышки вплоть до полной инвалидизации – из-за одышки больной не способен произнести фразу, не может ходить, обслуживать себя [4, 16]. Пациенты успевают адаптироваться к своей одышке, т. к. болезнь прогрессирует довольно медленно, активность постепенно снижается и они переходят к более пассивному образу жизни.

Частым симптомом ИЛФ является сухой (около 75 %), иногда продуктивный (до 20–30 %) кашель, а также продукция гнойной мокроты, особенно у больных с тяжелыми формами ИЛФ [4].

Лихорадка и кровохарканье для ИЛФ нехарактерны. Другими симптомами могут быть общая слабость, изменение ногтевых фаланг в виде барабанных палочек (50–90 %), снижение массы тела [4, 16].

Характерным аускультативным признаком при ИЛФ является конечно-инспираторная крепитация, сравниваемая с застежкой (хрипы *Velcro*). Крепитация при ИЛФ выслушивается на высоте вдоха, т. е. в конечно-инспираторный период. На ранних стадиях она негромкая и высокая по частоте (*fine crackles*), на поздних – грубая (*coarse crackles*) [17].

По мере прогрессирования заболевания появляются признаки дыхательной недостаточности и легочной гипертензии (ЛГ): диффузный серо-пепельный цианоз, усиление II тона над легочной артерией, тахикардия, S3-галоп, набухание шейных вен, периферические отеки [1].

Следует подчеркнуть, что описанная клиническая картина может наблюдаться и при других диффузных заболеваниях легких, поэтому клинических признаков для установления диагноза ИЛФ [1] недостаточно.

Лабораторные тесты обычно не имеют большого значения при ИЛФ: у ≤ 50 % больных ИЛФ отмечается умеренное повышение скорости оседания эритроцитов и сывороточного уровня общей лактат-

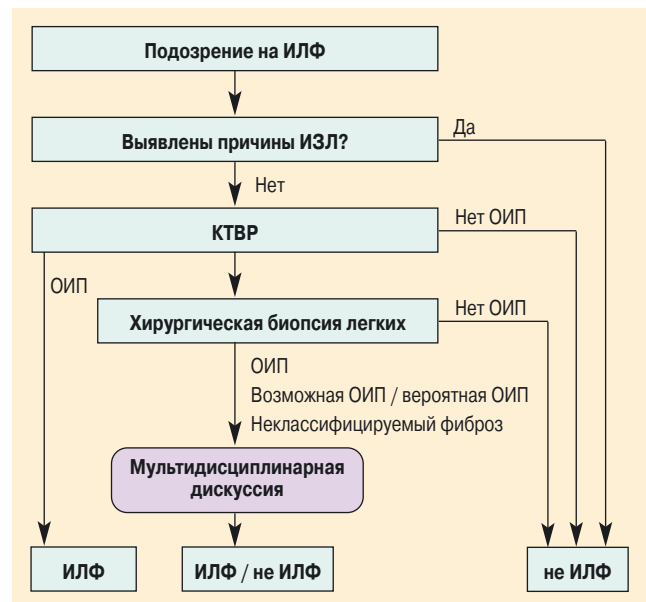


Рис. 1. Диагностический алгоритм ИЛФ  
Figure 1. Diagnostic algorithm of IPF

дегидрогеназы, у ≤ 20 % – умеренно повышенные титры ревматоидного и антинуклеарного факторов [15].

### Диагностика

Диагностические критерии и алгоритм для взрослых больных с ИЗЛ и подозрением на ИЛФ представлены на рис. 1. Для постановки точного диагноза необходимо тщательное исключение альтернативных заболеваний при многопрофильном (мультидисциплинарном) обсуждении с участием пульмонологов, рентгенологов и морфологов, имеющих опыт диагностики ИЗЛ. Если такое обсуждение невозможно, рекомендуется направить пациента на консультацию к соответствующим экспертам [1, 3].

### Диагностические критерии ИЛФ

При установлении диагноза ИЛФ требуется наличие следующих признаков:

- исключение других известных причин ИЗЛ, например профессиональных и бытовых воздействий, заболеваний соединительной ткани и проявлений лекарственной токсичности;

Таблица 3  
КТВР-признаки ОИП [1]  
Table 3  
HRCT signs of usual interstitial pneumonia (UIP) [1]

Картина ОИП	Возможная картина ОИП	Признаки, противоречащие картине ОИП
Преобладание в базальных, кортикальных отделах легких	Преобладание в базальных, кортикальных отделах легких	Преобладание симптома «матового стекла»
Диффузные ретикулярные изменения	Диффузные ретикулярные изменения	Участки консолидации
«Сотовое» легкое, с / без тракционных бронхоэктазов	Отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии	Одиночные очаги
Отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии		Очаговые диссеминации
		Преобладание изменений в верхних и средних отделах
		Перибронховаскулярное распределение изменений
		Воздушные кисты вне кортикальных отделов

- наличие паттерна ОИП при проведении компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (ВР) у больных, которым не показана хирургическая биопсия легких (табл. 3);
- специфическое сочетание признаков ОИП на КТВР и при хирургической биопсии легких у больных, которым эта процедура выполнена.

Таким образом, точность диагноза ИЛФ возрастает при клиническом, рентгенологическом и гистологическом совпадении и завершается многопрофильным (мультидисциплинарным) обсуждением специалистами, имеющими опыт диагностики ИЗЛ [18]. Особенно это касается случаев, в которых гистологические и рентгенологические признаки не совпадают (например, КТВР не соответствует ОИП, но гистологически обнаруживается именно ОИП). Выявление паттерна ОИП при КТВР или гистологическом исследовании не обладает 100%-ной специфичностью для ИЛФ [1, 3]. Описаны случаи разных гистологических паттернов при хирургической биопсии, полученной из разных участков легочной ткани. Случаи сочетания паттерна ОИП и фиброзной неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) (дискордантная ОИП) протекают аналогично случаям с паттерном ОИП во всех отделах легкого (конкордантная ОИП) [19, 20]. Это подтверждает необходимость получения хирургических биоптатов при подозрении на ИЛФ из нескольких долей легкого.

Учитывая высококачественные доказательства, касающиеся специфичности КТВР в выявлении гистологического паттерна ОИП, хирургическая биопсия легкого не является обязательной [1, 3].

В нескольких исследованиях проводилось сравнение видеоассистированной торакоскопии и открытой торакотомии [21, 22]. Диагностическая ценность биоптатов, полученных при помощи обоих методов, одинаковая, однако видеоассистированная торакоскопия сопровождается меньшим числом осложнений и меньшей длительностью пребывания больных в стационаре, чем открытая торакотомия, поэтому выбор методики биопсии зависит от хирургического опыта в конкретном стационаре и индивидуальных характеристик пациента. При тяжелых функциональных нарушениях или значительных сопутствующих заболеваниях риск, связанный с хирургической биопсией, может перевесить преимущества гистологического подтверждения диагноза ИЛФ. Не следует проводить биопсию легких у пациентов старше 65 лет или с показателями диффузионной способности легких для монооксида углерода (СО), измеренной методом однократного вдоха с задержкой дыхания ( $DL_{CO}$ ), < 45 %. Окончательное решение о проведении хирургической биопсии легкого принимается с учетом клинической ситуации конкретного больного [1, 3].

В современных руководствах рекомендуется проведение хирургической биопсии легкого только при «возможном ИЛФ» [1, 3]. По данным современных исследований, 30-дневная смертность при биопсии легких составляет около 3–4 % (1,7–22,0 %), что связано с повышенным риском развития обострения

ИЛФ после проведения биопсии. Трансбронхиальная биопсия не является адекватным методом морфологической верификации ОИП, но трансбронхиальная биопсия и БАЛ позволяют исключить другие заболевания из группы ИЗЛ, например саркоидоз, экзогенный аллергический альвеолит и т. д. [4, 23].

## Методы визуализации при ИЛФ

Визуализация изменений в грудной полости у больных ИЛФ основана на обзорной рентгенографии (РГ) и КТ. Другие методы и методики используются только после КТ по специальным показаниям, обычно в связи с возникновением осложнений или для проведения углубленной дифференциальной диагностики.

## Рентгенография

1. Первичная диагностика изменений в легких осуществляется при обзорной РГ [24]. Выявленные изменения обычно имеют неспецифичный характер и требуют уточнения с помощью КТ.
2. Важной задачей РГ является разграничение диффузных изменений в грудной полости, характерных для ИЛФ, от локальных изменений при наличии одиночных округлых образованиях, долевых и сегментарных поражений, плевритов и пневмотораксов и других патологических состояний [1].
3. Примерно у 10 % больных ИЛФ изменения в легочной ткани могут не выявляться при РГ.
4. В типичных случаях при РГ выявляются диффузные изменения легочной ткани в виде мелкосетчатой (мелкоячеистой) деформации легочного рисунка за счет интерстициального компонента [24]. Обычно они носят двусторонний характер, более выражены в кортикальных отделах легких, прежде всего над диафрагмой. Типичным является уменьшение объема легких, что проявляется более высоким расположением купола диафрагмы и более горизонтальным расположением сердечной тени. Корни легких могут быть расширены за счет нескольких факторов, в т. ч. более высокого, чем в норме, расположения диафрагмы, расширения крупных легочных артерий при развитии артериальной ЛГ, небольшого увеличения бронхопульмональных лимфатических узлов.

## Компьютерная томография

КТ позволяет более точно, чем РГ и линейная томография, оценить состояние легочной ткани при ИЛФ, выявить характерные признаки заболевания и выбрать место для биопсии, если в этом есть необходимость [1]. Поэтому КТ является обязательным методом обследования для всех пациентов с предполагаемым ИЛФ.

Показания к КТ:

- детальная оценка характера изменений в грудной полости, выявленных при РГ у пациентов с клиническими признаками ИЛФ;

- выявление изменений в грудной полости у пациентов с клиническими признаками ИЛФ (одышка, рестрикция и др.) при отсутствии РГ-изменений или сомнительной рентгенологической картине. Несоответствие рентгенологической и клинической картины заболевания;
- определение места биопсии легочной ткани у пациентов с возможным ИЛФ;
- оценка динамики процесса на фоне лечения в сравнении с предшествующими КТ исследованиями;
- дифференциальная диагностика диффузных изменений в легких, выявленных при РГ грудной полости.

**Методика КТ.** Для оценки состояния легких у пациентов с ИЛФ проводится КТВР. Эта методика заключается в выполнении тонких (< 1,5 мм) томографических срезов и использования высокоразрешающего алгоритма для реконструкции изображений. В настоящее время возможны 2 технологии сканирования для проведения КТВР легких – пошаговая и спиральная.

**Сканирование в положении лежа на животе.** Применяется для устранения т. н. гравитационного эффекта, при котором нижерасположенные участки легких могут недостаточно заполняться воздухом вследствие действия силы тяжести. Это приводит к снижению воздушности легочной ткани и появлению феномена «матового стекла». Исследование обязательно при сомнительных результатах сканирования в положении на спине, особенно у пациентов с предполагаемым ИЛФ.

**Внутривенное контрастирование.** Стандартная КТВР проводится без внутривенного контрастирования. Показания для внутривенного введения водорастворимых контрастных препаратов при обследовании пациентов с ИЛФ включают: подозрение на развитие тромбоэмболии ветвей легочной артерии (ТЭЛА), хронической тромбоэмболической ЛГ, новообразование в области средостения или корня легкого, а также дифференциальную диагностику локальных изменений в легочной ткани (например, округлое образование или ателектаз). Исследование с внутривен-

ным контрастированием проводится в виде КТ-ангиографии с отображением артериальной и венозной фазы.

**Семиотика ИЛФ по данным КТВР.** Диагноз ИЛФ является клиническим. При РГ и КТВР отражаются морфологические изменения в легких, которые определяются как ОИП. Наибольшее диагностическое значение имеет сочетание основных признаков, создающих классическую КТВР-картину заболевания (см. табл. 3). Поскольку не все признаки ОИП могут быть одинаково выражены у конкретного пациента на данном этапе течения заболевания, заключение по результатам КТВР носит вероятностный характер.

Основными признаками ОИП при КТВР являются диффузные двухсторонние ретикулярные изменения; в сочетании с мелкими субплевральными воздушными кистами («сотовое» легкое) и / или тракционными бронхоэктазами; преобладание изменений в кортикальных и базальных отделах легких (рис. 2) [1].

При отсутствии «сотового» легкого и наличии остальных признаков рентгенологическая картина ОИП становится лишь «возможной», что может потребовать проведения открытой биопсии при отсутствии противопоказаний со стороны пациента.

Дополнительными признаками, указывающими на высокую вероятность ОИП, являются: увеличение объема медиастинального жира, высокое расположение купола диафрагмы, расширение правых камер сердца и крупных ветвей легочной артерии.

Признаками, нетипичными для ОИП или противоречащими такой патологии, являются симптом «матового стекла», участки консолидации, одиночные очаги и очаговые диссеминации, преобладание изменений в верхних и средних отделах легких, перибронховаскулярное распределение изменений, воздушные кисты вне кортикальных отделов, буллезная эмфизема.

«Сотовое» легкое – группа воздушных кист, обычно сходного размера – от 2–3 до 10 мм, расположенные субплеврально и имеющие четко очерченные стенки [25]. Кисты имеют округлую форму, стенки их

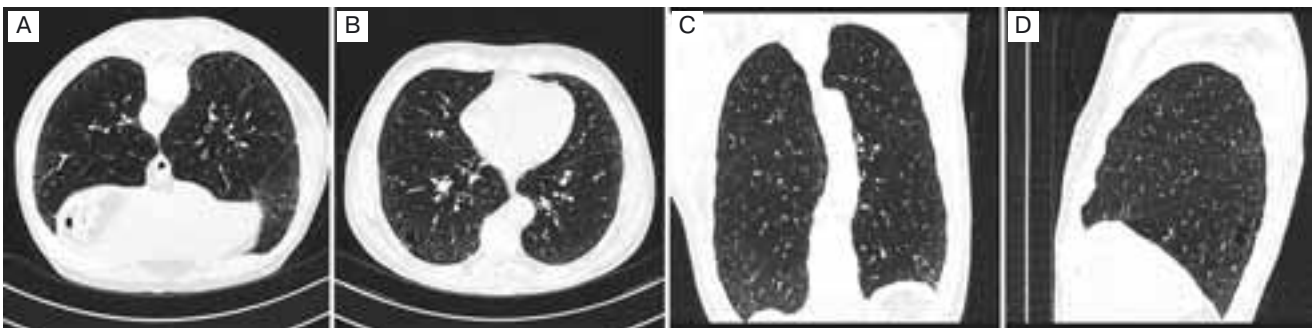


Рис. 2. Типичная КТВР-картина ОИП: А – аксиальный срез; В – фронтальная реформация; С – сагиттальная реформация; D – аксиальный срез в положении лежа на животе. Кортикальное распределение изменений с нарастанием их от верхушек к диафрагме, «сотовое» легкое, ретикулярные изменения, отсутствие «матового стекла». При исследовании в положении лежа на животе подтверждается отсутствие «матового стекла»

Figure 2. Usual interstitial pneumonia. Typical HRCT signs: A, axial plane; B, frontal reconstruction; C, sagittal reconstruction; D, an axial slice in the prone position. Distribution of abnormalities is peripheral with predominant involvement of basal lung zones; honeycombing; reticular abnormalities; no ground glass opacity. Scanning in the prone position confirmed absence of ground glass opacity

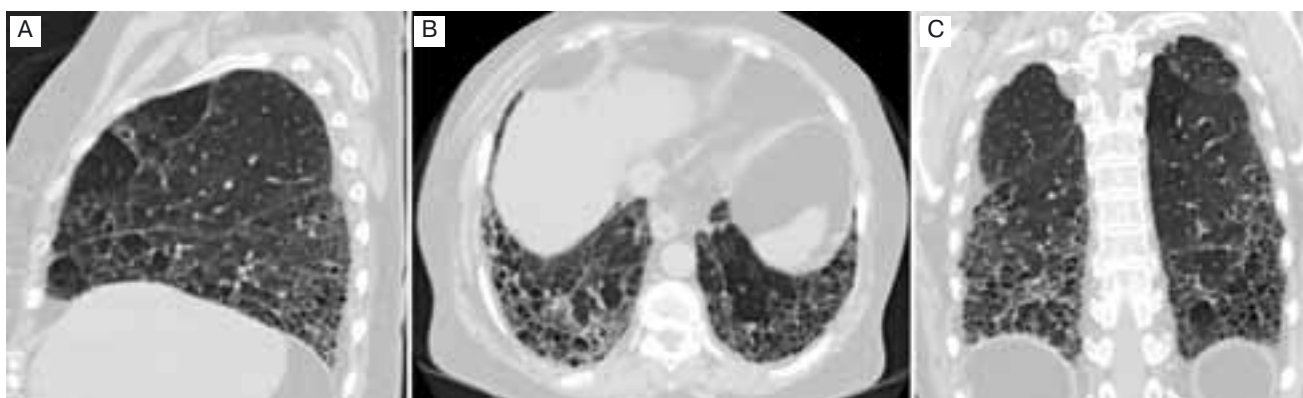


Рис. 3. Типичная картина ОИП: А – «сотовое» легкое на аксиальном срезе; при реформации: В – во фронтальной, С – в сагиттальной плоскостях

Figure 3. Usual interstitial pneumonia. Typical HRCT signs: honeycombing on axial plane (A) and on frontal (B) and sagittal (C) planes

замкнуты и видны, что отличает эти полости от бронхоэктазов (рис. 3).

Толщина стенок и размеры кист могут существенно различаться, но обычно такие полости выглядят однотипно. Иногда размеры кист могут достигать 2–3 см, что затрудняет их разграничение с буллезной эмфиземой. Симптом «сотового» легкого является основным и наиболее достоверным КТВР-признаком легочного фиброза. Расположение кист вдоль висцеральной плевры в несколько рядов является исключительно характерным признаком ОИП, в т. ч. у пациентов с ИЛФ.

Тракционные бронхоэктазы представляют собой неравномерное расширение просветов бронхов и бронхиол, вызванное сморщиванием и растяжением (тракцией) легочной ткани в результате фиброза [25].

Расширенные бронхи в продольном сечении отображаются как полоски воздуха с тонкими волнистыми стенками (рис. 4).

В поперечном сечении они могут определяться в виде воздушных кист. Это может создавать трудности в дифференциальной диагностике тракционных бронхоэктазов с симптомом «сотового» легкого. Для понимания морфологического субстрата целесообразно пользоваться многоплоскостными реформациями.

*Ретикулярные изменения* – скиалогический феномен при КТВР – представляет собой сеть из относительно тонких перекрещивающихся линий, имеющих форму колец, многоугольников или параллельных линий [25].

Изменения возникают на фоне неизменной или уплотненной по типу «матового стекла» легочной ткани (рис. 5).

Анатомически ретикулярная сеть представлена измененным легочным интерстицием. При ОИП эти изменения обусловлены преимущественным утолщением внутридольковых интерстициальных структур, диаметр отдельных ячеек не превышает 1 см. Обычно так отображаются фрагменты межационозных перегородок. Более крупные сетчатые структуры диаметром 1–2 см представлены междольковыми перегородками. Они также могут быть выявлены в зонах ретикулярных изменений, но их выраженность всегда меньше мелких сетчатых структур.

«Матовое стекло» – скиалогический феномен при КТВР, который характеризуется умеренно выраженным повышением плотности легочной ткани, на фоне которого видны просветы бронхов, стенки бронхов и внутрилегочные сосуды, а также очаги и ретикулярные изменения, если они присутствуют. Морфологической основой симптома «матового стекла» являются изменения анатомических структур за пределами разрешающей способности КТ при сохранении воздушности легочной ткани. К ним относятся: утолщение межальвеолярных перегородок любой природы, частичное заполнение просветов альвеол любым содержимым, уменьшение объема альвеол за счет гиповентиляции, повышение перфузии легочной ткани при избыточном количестве крови в капиллярах. При отсутствии «сотового» лег-

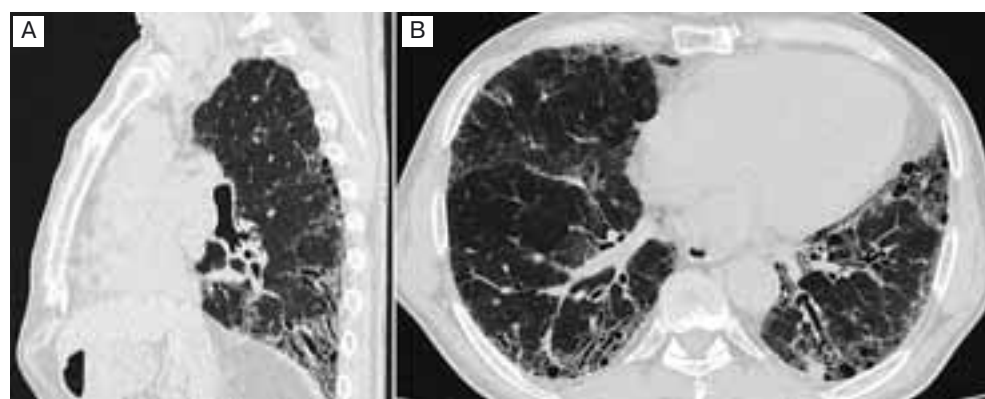


Рис. 4. Типичная картина ОИП: А – тракционные бронхоэктазы в кортикальных отделах легких на реформации в косой плоскости; В – на аксиальном срезе

Figure 4. Usual interstitial pneumonia. Typical HRCT signs: traction bronchiectasis in the peripheral parts of the lungs on the oblique plane (A) and the axial plane (B)





Рис. 5. Типичная картина ОИП: ретикулярные изменения в кортикальных отделах, обусловленные утолщением внутридольковых перегородок, умеренно выраженное «сотовое» легкое  
 Figure 5. Usual interstitial pneumonia. Typical HRCT signs: peripheral reticular abnormalities due to interlobular septal thickening; moderate honeycombing

кого и тракционных бронхоэктазов «матовое стекло» может быть одним из признаков активного воспалительного процесса. При наличии «сотового» легкого и тракционных бронхоэктазов «матовое стекло» обычно является признаком интерстициального фиброза.

**Клиническое значение КТВР.** Выявление 3 основных признаков ОИП (кортикальное / базальное распределение, ретикулярные изменения и «сотовое» легкое / тракционные бронхоэктазы) при отсутствии или малой выраженности признаков, противоречащих этому патологическому процессу, позволяет правильно определить характер изменений у > 90 % пациентов [26]. В большинстве случаев такая типичная КТВР-картина в сочетании с клинической симптоматикой позволяет избежать выполнения открытой биопсии легкого.

Типичная КТВР-картина ОИП у больных с ИЛФ наблюдается в 30–50 % случаев [27]. В остальных случаях неопределенные данные КТВР могут быть поводом для проведения открытой биопсии.

Изменения, характерные для ОИП, выявляются при КТВР вне зависимости от причины развития легочного фиброза. В связи с этим указывать в рентгенологическом заключении на идиопатический характер изменений или определять их как проявление ИЛФ нецелесообразно.

### Функциональная диагностика ИЛФ

Легочные функциональные тесты используются для диагностики вентиляционных нарушений при ИЛФ, прогнозирования и мониторинга течения заболевания.

Морфологические изменения в легких, характерные для ИЛФ, приводят к обширным патофизиологическим нарушениям, которые затрагивают интерстициальную легочную ткань, эндотелий капилляров и альвеолярный эпителий. При фиброзных изменениях межальвеолярных перегородок

и мест перехода респираторных бронхиол в альвеолы изменяются и эластические свойства легкого, снижается их растяжимость, легкие становятся ригидными. Вследствие этого происходит снижение легочного объема, увеличение энергозатрат на вентиляцию. Для ИЛФ характерна гетерогенность изменений в легких – чередование зон фиброза с нормальной легочной тканью. Возникает неравномерность вентиляции. В то же время редукция капиллярного русла также отличается неоднородностью, которая не связана с легочными изменениями. Это приводит к вентиляционно-перфузионным нарушениям. При выраженности неравномерности распределения вентиляционно-перфузионных отношений снижается парциальное напряжение кислорода ( $PaO_2$ ). Все перечисленные причины обуславливают нарушение  $DL_{CO}$ . Поэтому в минимальный объем исследований должны быть включены обязательное определение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (при возможности лучше измерить общую емкость легких, показатели которой составляют сумму значений жизненной емкости легких и остаточного объема легких) и измерение  $DL_{CO}$ .

При проведении легочных функциональных тестов у больных ИЛФ обычно выявляются рестриктивные вентиляционные нарушения с уменьшением легочных объемов и снижением  $DL_{CO}$  [28]. На ранних стадиях ИЛФ может быть выявлено изолированное снижение  $DL_{CO}$  при нормальных легочных объемах. При сочетании ИЛФ и эмфиземы может наблюдаться смешанный тип вентиляционных нарушений (сохранение уровня легочных объемов, получаемых при бодиплетизмографическом исследовании при непропорциональном снижении  $DL_{CO}$ ) [29, 30].

Прогностическая значимость ФЖЕЛ, измеренной при диагностике ИЛФ, изучена не до конца, тогда как значение  $DL_{CO}$  (с коррекцией по гемоглобину) позволяет оценить выживаемость больных ИЛФ:  $DL_{CO} < 40 \%_{\text{долж.}}$  является достоверным ФР смерти [31]. Также доказано, что десатурация (снижение насыщения гемоглобина кислородом < 88 %) при проведении 6-минутного шагового теста (6-МШТ), выявленная при постановке диагноза ИЛФ, является достоверным прогностическим фактором при ИЛФ [1]. Тем не менее для определения роли других показателей (пройденного расстояния при проведении 6-МШТ и частоты сердечных сокращений – ЧСС) нагрузочного тестирования требуются дополнительные исследования.

ФЖЕЛ позволяет эффективно мониторировать течение ИЛФ: минимальная клинически значимая разница для ФЖЕЛ составляет 3–5 % [32]. Расстояние, пройденное за 6 мин, также дает объективную и клинически значимую информацию о функциональном состоянии больных с ИЛФ, минимальная клинически значимая разница составляет 22–37 м [33]. Изменения функциональных показателей во времени являются важными прогностическими факторами смерти при ИЛФ. Снижение ФЖЕЛ  $\geq 10 \%_{\text{исх.}}$  или  $DL_{CO} \geq 15 \%$  в течение 6–12 мес. позволяет

выявить больных с более высокой вероятностью смертельного исхода [1].

На ранних этапах заболевания газовый анализ артериальной крови, выполненный в покое, практически не изменен, хотя при физической нагрузке уже происходит десатурация, что отражается снижением  $PaO_2$  и расширением альвеолоартериального градиента ( $AaPO_2$ ). По мере прогрессирования заболевания гипоксемия появляется и в покое, сопровождаясь гипокапнией, отражающей особенности дыхательного паттерна больных — частого поверхностного дыхания (*rapid shallow breathing*); гиперкапния появляется только на терминальных этапах ИЛФ. Основным механизмом гипоксемии при ИЛФ является вентиляционно-перфузионный дисбаланс, в то время как вклад снижения  $DL_{CO}$  в покое составляет лишь 10 %, а при интенсивной физической нагрузке — до 30 %.

### Морфологические признаки ИЛФ

Морфологическим субстратом ИЛФ является ОИП, которая характеризуется совокупностью следующих морфологических признаков: хроническое воспаление, в период обострения — нарушение репарации и прогрессирующий фиброз легочного интерстиция респираторных отделов легкого, что приводит к нарушению газообмена, прогрессирующей хронической дыхательной недостаточности. В 12–14 % наблюдений развивается периферический рак легких с преобладанием аденокарциномы со стелющимся ростом (устаревший термин — бронхиолоальвеолярный рак). Изменения ткани легких носят двусторонний, мозаичный характер с чередованием пораженных и участков обычного строения [1].

Гистологические признаки ОИП разделяют на 2 группы — «большие» и «малые». К «большим» признакам относятся фибробластические (миофибробластические) фокусы с участками интерстициального хронического воспаления и фиброза (рис. 6), формирующиеся преимущественно в зонах брон-

хиолоальвеолярных переходов; очаговое вовлечение ткани легкого преимущественно в подплевральных / парасептальных зонах; при прогрессировании — формирование «сот» (рис. 7). К «малым» признакам относятся внутриальвеолярное скопление макрофагов; фолликулярная гиперплазия; гиперплазия / гипертрофия гладких мышц; эндартериит; внутриальвеолярное скопление нейтрофилов; бронхиолярная и плоскоклеточная метаплазия эпителия, костная и жировая метаплазия интерстиция; эндогенная липидная пневмония; минимальные проявления плеврита, фиброза плевры; субплевральные буллы; эозинофильная инфильтрация; очаговые внутриальвеолярные скопления фибрина. Для ИЛФ нехарактерно наличие неорганической пыли, гранулем и клеток Лангерганса [34].

Фибробластические (миофибробластические) фокусы не являются строго специфичным признаком ОИП, однако их наличие важно для установления диагноза. «Сотовые» изменения обнаруживаются в большинстве операционных биопсий ткани легких, они представляют собой воздушные пространства разной формы и размеров, обычно выстланные кубическим эпителием, среди очагов фиброза. Участки фиброза, не связанные с «сотами», — еще один типичный гистологический признак ОИП. В очагах фиброза и в стенках «сот» часто можно наблюдать гиперплазию гладких мышц разной степени выраженности, которая чаще встречается у молодых пациентов.

При ОИП встречаются аденоматозные изменения, плоскоклеточная метаплазия бронхиолярного эпителия и эпителия, выстилающего аденоматозные «сотовые» структуры, реже встречаются очаги оссификации и облитерирующий эндартериит. У части пациентов описывается очаговая эозинофильная пневмония.

Среди морфологических проявлений ОИП выделяются изменения, соответствующие ранней и поздней стадии, которые варьируются в зависимости от стадии заболевания. При классической ОИП дис-

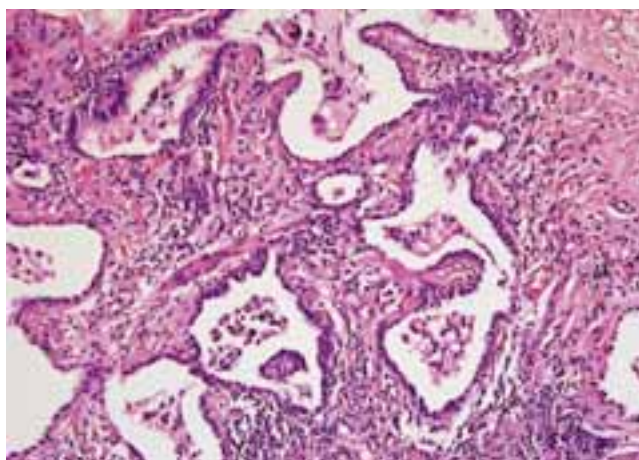


Рис. 6. ОИП: фиброз, «В-лимфоцитов микросоты», бронхиолоэктазы  
Figure 6. Usual interstitial pneumonia: fibrosis, B-lymphocyte microabscesses, bronchiolectasis

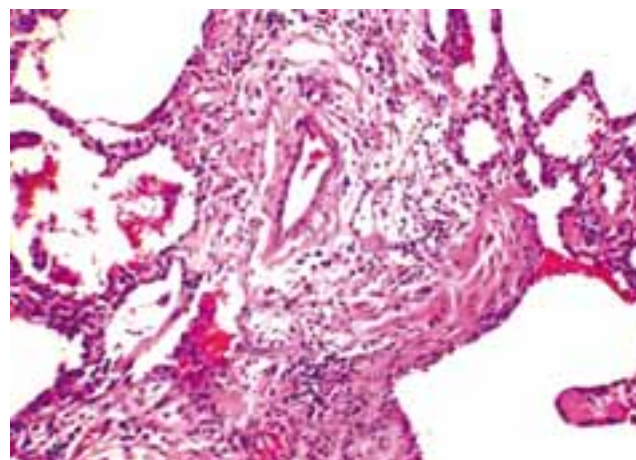


Рис. 7. ОИП: миофибробластический фокус в месте перехода респираторной бронхиолы в альвеолы  
Figure 7. Usual interstitial pneumonia: myofibroblast foci in bronchioalveolar junction

регенераторные и фиброзные изменения обычно преобладают над воспалительной инфильтрацией и характеризуются отложением коллагена. Воспалительная инфильтрация представлена мелкими лимфоцитами, иногда В-лимфоцитами с примесью плазматических клеток. Фибробластические (миофибробластические) фокусы — это мелкие очаги, состоящие из фибробластов и миофибробластов с нежно окрашенным межклеточным веществом.

Проявлением обострения ОИП является диффузное альвеолярное повреждение (ДАП), реже — организуемая пневмония. ДАП наблюдается вне зон фиброза и носит мозаичный характер. Осложнением ОИП является вирусное и бактериальное воспаление в неповрежденной ткани легких. При вирусных осложнениях морфологические изменения в легких напоминают ДАП, при бактериальных — картина экссудативной бактериальной бронхопневмонии вне зон фиброза [35].

### Естественное течение и прогноз ИЛФ

Естественное течение ИЛФ обусловлено постепенным ремоделированием легочной ткани, в основе которого лежит прогрессирующее фибротическое повреждение, начинающееся с микроскопических субплевральных фибробластических фокусов, постепенно распространяющееся по легочной ткани в виде фиброза и заканчивающееся макроскопическими изменениями, характерными для «сотового» легкого. Нарастающий фиброз легких является патобиологической основой прогрессирующего субъективного и объективного ухудшения функционального статуса больных вплоть до летального исхода, обусловленного дыхательной недостаточностью или другими осложнениями ИЛФ. Клиническим эквивалентом естественного течения ИЛФ является нарастание респираторных симптомов (в первую очередь одышки и кашля), снижение показателей легочной функции, увеличение фиброзных изменений на КТВР, развитие острой дыхательной недостаточности и наступление смерти. Наиболее частой (60 %) ее причиной при ИЛФ является прогрессирующая дыхательная недостаточность [36]. Кроме того, причинами летальных исходов у таких больных являются ишемическая болезнь сердца, ТЭЛА и рак легкого. Помимо прогрессирующего течения, характерной особенностью естественного течения ИЛФ является возраст больных: в большинстве случаев манифестация болезни отмечается у лиц старше 60 лет, что, очевидно, связано с механизмами старения.

По результатам ретроспективных исследований, проведенных среди больных ИЛФ, показано, что медиана выживаемости от момента постановки диагноза составляет от 2 до 3 лет [1]. Вместе с тем у больных с сохранной легочной функцией этот показатель может быть выше. Так, от момента появления первых симптомов ИЛФ (в т. ч. при отсутствии у пациентов респираторных симптомов и с нормальной легочной функцией, но с характерными КТ-изменениями) медиана выживаемости значительно выше —

около 6 лет [37]. Различия продолжительности жизни в зависимости от времени появления первых симптомов или постановки диагноза свидетельствуют, с одной стороны, о гиподиагностике ИЛФ, а с другой — о возможной субклинической стадии заболевания, когда морфологические изменения опережают клиничко-функциональные нарушения.

Выделяются несколько вариантов течения ИЛФ [38]. Наиболее частым из них является медленное, постепенное прогрессирование болезни в течение нескольких лет. У небольшой части больных состояние остается стабильным на протяжении достаточного длительного времени; наименее благоприятный вариант ИЛФ характеризуется быстрым прогрессированием заболевания. При каждом из этих вариантов заболевания возможно развитие эпизодов острого ухудшения клинического состояния — обострений ИЛФ, которые могут быть смертельными или сопровождаться необратимым снижением легочной функции. Относительная частота указанных вариантов ИЛФ неизвестна. На течение ИЛФ могут влиять такие сопутствующие заболевания, как эмфизема, ЛГ, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

Прогноз ИЛФ является абсолютно неблагоприятным, поскольку заболевание характеризуется прогрессирующим течением с фатальным исходом. Вместе с тем эксперты считают важным выделение больных с высоким риском летального исхода в течение ближайших 2 лет, что диктуется необходимостью своевременного обсуждения вопроса о трансплантации легких.

В качестве предикторов высокого риска смерти приводятся следующие клиничко-функциональные параметры [1]:

- усиление одышки;
- снижение ФЖЕЛ  $\geq 10\%$  в течение 6–12 мес.;
- $DL_{CO} \leq 40\%$  долж. или снижение в динамике  $\geq 15\%$ ;
- повышение  $PO_2 (A-a) > 15$  мм рт. ст.;
- 6-МШТ: десатурация кислорода  $< 88\%$ , уменьшение пройденного расстояния, увеличение длительности восстановления ЧСС;
- среднее давление в легочной артерии ( $DЛА_{ср.}$ )  $> 25$  мм рт. ст. в покое.

### Обострение ИЛФ

Клиническое течение ИЛФ обычно является хроническим и медленно прогрессирующим, однако у некоторых пациентов наблюдается быстрое прогрессирование заболевания. Согласно недавним наблюдениям показано, что у небольшого числа (около 5–15 %) больных ИЛФ могут развиваться острые ухудшения клинического состояния [39]. Эти эпизоды могут развиваться на фоне пневмонии, ТЭЛА, пневмоторакса, сердечной недостаточности [40]. Если причина острого ухудшения не установлена, используется термин «обострение ИЛФ» [39, 41]. В настоящее время неясно, является ли обострение ИЛФ простым проявлением недиагностированного осложнения, такого как вирусная инфекция или ТЭЛА, или

представляет собой прогрессирование патологического процесса, лежащего в основе собственно ИЛФ. В недавнем исследовании экспрессии генов у больных с обострением ИЛФ инфекционная этиология этого события не подтверждена [42].

Исторически критериями обострения ИЛФ являются беспричинное нарастание одышки в течение 1 мес., документированная гипоксемия (ухудшение или тяжелое нарушение газообмена), свежие альвеолярные инфильтраты, выявленные при РГ легких, отсутствие другого объяснения, такого как экстрапаренхиматозные причины (пневмоторакс, плевральный выпот, ТЭЛА) или сердечная недостаточность и объемная перегрузка (табл. 4) [39]. Обострение может возникать в любой момент заболевания и иногда становится 1-м проявлением ИЛФ [43]. Обострение ИЛФ сопровождается усилением кашля, лихорадкой, увеличением объема мокроты [41, 43]. ФР обострения ИЛФ не установлены, но сообщается о развитии острой дыхательной декомпенсации после торакальных хирургических операций [44], БАЛ [45], назначения некоторых лекарственных препаратов (противоопухолевые, биологические препараты, интерфероны и др.) [39]. Однако остается неясным, провоцируют ли эти события истинное обострение ИЛФ или являются причиной соответствующих осложнений.

Прогноз обострения ИЛФ, как правило, неблагоприятный, летальность во время госпитализации достигает 65 % и > 90 % – в течение 6 мес. от начала развития обострения [39].

Гистологически при обострении ИЛФ развивается острое или организующееся ДАП или реже – организующаяся пневмония в участках относительно сохранной легочной ткани, в стороне от наиболее фиброзированных зон [39]. В отдельных случаях в биоптатах больных с обострением ИЛФ установлена только неосложненная ОИП или организующаяся фаза ДАП без гистологических признаков ОИП [46].

В настоящее время доказанные эффективные методы терапии обострений ИЛФ отсутствуют. Пациенту и клиницисту остается рассматривать лишь поддерживающую терапию (кислородотерапия, респираторная поддержка) и вмешательства, не имеющие доказательной базы. Многие пациенты с обострением ИЛФ по-прежнему получают системные

глюкокортикостероиды (ГКС), однако доказательная база такого подхода отсутствует. Поэтому в настоящее время невозможно предоставить специфические рекомендации о дозах, пути введения и длительности терапии ГКС при обострении ИЛФ [1]. Также необходим тщательный поиск всех возможных причин обострения ИЛФ и их коррекция [39].

## Осложнения и сопутствующие заболевания при ИЛФ

Среди наиболее вероятных осложнений ИЛФ следует отметить вторичную ЛГ, формирование «легочного» сердца, ГЭР, эмфизему легких [1]. Течение ИЛФ могут ухудшать и такие внешние стимулы, как курение, вирусная инфекция и т. п.

ЛГ (повышение ДЛА<sub>ср.</sub> ≥ 25 мм рт. ст. по данным доплер-эхокардиографии (ЭхоКГ) или катетеризации правых камер сердца) является наиболее частым осложнением ИЛФ (по разным данным – 20–84 %). Однако следует исключить и другие причины повышения давления в легочной артерии – ТЭЛА, застойная сердечная недостаточность. Формирование ЛГ ведет к усилению одышки, снижению физических резервов пациента, повышению вероятности летального исхода [1].

Наличие у пациента ГЭРБ сопровождается микроаспирацией и может рассматриваться как ухудшающий течение болезни фактор.

Рак легкого встречается у больных ИЛФ приблизительно в 3–12 % случаев [1]. ИЛФ во многих случаях рассматривается как ФР возникновения рака легкого (предположительно сходные эпигенетические aberrации и патогенетические механизмы развития и прогрессирования, в частности т. н. aberrантное «заживление раны» при обоих заболеваниях). В то же время существуют и различия: противоопухолевые препараты, применяемые при раке легкого, лучевая терапия и хирургическое вмешательство могут вести к обострению и утяжелению течения ИЛФ. Общим для обоих заболеваний является положительный эффект от применения т. н. молекулярных таргетных препаратов (нинтеданиб).

Особого внимания заслуживает сочетание ИЛФ и эмфиземы, получившее в англоязычной литературе название отдельного синдрома сочетания легочного фиброза и эмфиземы (*Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema* – CPFE) [47]. Основанием

Таблица 4  
Определение и диагностические критерии обострения ИЛФ [39]  
Table 4  
Definition and diagnostic criteria of IPF exacerbation [39]

Определение
Острое, клинически значимое респираторное ухудшение, характеризующееся новыми, распространенными альвеолярными нарушениями
Диагностические критерии:
<ul style="list-style-type: none"> <li>установленный ранее или конкурентный диагноз ИЛФ</li> <li>острое ухудшение или развитие одышки – типично &lt; 1 мес.</li> <li>КТ: новые билатеральные инфильтраты по типу «матового стекла» и / или консолидации на фоне картины ОИП</li> <li>ухудшения не могут быть полностью объяснены сердечной недостаточностью или перегрузкой объемом</li> </ul>

для выделения упомянутого синдрома послужили присущие ему четкие клинические, функциональные, рентгенологические и морфологические характеристики. В синдроме CPFE объединены 2 разных заболевания: легочный фиброз (преимущественно в нижних отделах легких) и эмфизема (преимущественно в верхних долях). Синдром CPFE, по разным данным, встречается у 8–50 % больных ИЛФ, преимущественно у лиц мужского пола старших возрастных групп (старше 65 лет), курильщиков и экс-курильщиков со стажем курения > 40 пачко-лет [47]. Клинической особенностью синдрома CPFE является наличие выраженной одышки при нередко нормальных спирографических показателях. Признаки эмфиземы, выявляемые в верхних долях, включают центрилобулярные, парасептальные и буллезные изменения.

Одним из наиболее частых осложнений синдрома CPFE является ЛГ, которая определяется в 47 % случаев (чаще, чем при ИЛФ) и протекает тяжелее. Наличие ЛГ – плохой прогностический признак: 5-летняя выживаемость у больных с синдромом CPFE в сочетании с ЛГ составляет лишь 25 %, без ЛГ – 75 % [47]. Формирование ЛГ у больных с синдромом CPFE (> 75 мм рт. ст.), выявляемое при доплер-ЭхоКГ, является предиктором летального исхода.

У больных с синдромом CPFE отмечен также высокий риск развития рака легкого (около 33 %), что резко ухудшает прогноз. Не исключено, что синдром CPFE является независимым фактором риска развития рака легкого.

Влияние на течение и исход ИЛФ таких сопутствующих заболеваний, как ожирение и обструктивное апноэ сна до конца не изучено [1].

## Биомаркеры ИЛФ

Данные о прогностическом значении маркеров БАЛ и сыворотки крови немногочисленны и носят ретроспективный характер. С другой стороны, эти биомаркеры недоступны для повседневного клинического использования. Высокомолекулярный гликопротеин KL-6 (*Krebs von den Lunden-6*) относится к человеческому муцину MUC1, который продуцируется регенерирующими альвеолоцитами 2-го типа [48]. Показано, что концентрация KL-6 в сыворотке крови у больных ИЛФ повышается и коррелирует с повышением риска летальности [49]. Маркером, сходным с KL-6, является отечественный маркер альвеоломуцин (ZEG5) [50]. Сывороточные концентрации сурфактантных протеинов SP-A и SP-D также повышаются при ИЛФ, что может являться прогнозом выживаемости [51]. Также продемонстрирована взаимосвязь между сывороточным SCL18, другими цитокинами, сывороточным мозговым натрийуретическим пептидом и летальностью [52, 53]. Исследование ММП в крови и БАЛ позволяют предположить, что ММП-1 и ММП-7 тоже повышаются у больных ИЛФ, а уровень ММП-7 может коррелировать с тяжестью заболевания [54]. Концентрация SP-A может прогнозировать леталь-

ность [55]. Прогностическое значение цитологического анализа БАЛ при ИЛФ не установлено [56]. Согласно предварительным доказательствам, наличие циркулирующих фиброцитов (мезенхимальных клеток-предшественников) связано с более низкой краткосрочной выживаемостью больных ИЛФ [57].

## Медикаментозная терапия ИЛФ

### Монотерапия ГКС

РКИ монотерапии ГКС не проводились [58, 59]. В ретроспективных неконтролируемых исследованиях увеличения выживаемости при монотерапии ГКС не достигнуто, однако допускалось, что у некоторых больных на фоне монотерапии ГКС может улучшиться легочная функция [60, 61]. Длительная терапия ГКС сопровождается развитием значительных нежелательных явлений [60].

*Рекомендация:* больные с ИЛФ не должны получать монотерапию ГКС (А, 1+).

### Комбинированная терапия ГКС и иммуносупрессантами

В настоящее время убедительные доказательства об улучшении выживаемости больных ИЛФ при комбинированной терапии ГКС и иммуносупрессантами (например, азатиоприном или циклофосфамидом) отсутствуют. Однако на фоне комбинированной терапии риск развития побочных эффектов перевешивают вероятность улучшения легочной функции [58].

*Рекомендация:* больные ИЛФ не должны лечиться комбинацией ГКС и иммуносупрессантами (А, 1+).

### Монотерапия N-ацетилцистеином

Положительные результаты монотерапии N-ацетилцистеином (НАС) получены в РКИ [62] при оценке лечения ГКС, азатиоприном и пероральным ацетилцистеином. Согласно недавно опубликованным результатам исследования PANTHER-IPF, достоверных различий между группами НАС и плацебо по большинству конечных показателей, включая DL<sub>CO</sub> и ФЖЕЛ, не получено. По данным последних исследований терапия НАС может быть высокоэффективной у пациентов с ИЛФ с определенными генетическими полиморфизмами (например, с ТТ-генотипом TOLLIP) [63].

*Рекомендация:* монотерапия НАС не должна назначаться на рутинной основе всем больным ИЛФ (В, 1–).

### Комбинация преднизолона, азатиоприна и НАС

Ранее иммуносупрессанты считались важной составной частью терапии ИЛФ [1]. Считалось, что терапия 2 препаратами (ГКС + азатиоприн или циклофосфамид) может быть эффективнее монотерапии ГКС [1]. Недавно выполнено повторное исследование по сравнению тройной комбинированной терапии с плацебо для всех 3 компонентов [64]. После выявления в группе тройной терапии более высоких показателей летальности (риск неблагоприятного исхода – *hazard ratio* (HR) – 9,26; 95%-ный ДИ – 1,16–74,1) и частоты госпитализаций ( $p < 0,001$ ) по

сравнению с группой плацебо это многоцентровое РКИ было досрочно прекращено.

**Рекомендация:** в лечении больных ИЛФ не рекомендуется использование комбинации НАС, азатиоприна и преднизолона (А, 1++).

Также в настоящее время в лечении больных ИЛФ не рекомендовано использование таких препаратов, как варфарин и амбризентан – в клинических исследованиях продемонстрировано ухудшение прогноза пациентов ИЛФ при их назначении (табл. 5). Положительных эффектов таких препаратов, как иматиниб, силденафил, бозентан и мацитентан не установлено, поэтому их использование при ИЛФ также не рекомендуется (см. табл. 5).

При лечении ИЛФ к препаратам с доказанной эффективностью относятся только нинтеданиб и пирфенидон.

### Ингибитор тирозинкиназ нинтеданиб

Нинтеданиб, ранее известный как молекула BIBF 1120, является внутриклеточным ингибитором тирозинкиназ, воздействующих на рецепторы нескольких факторов роста, в т. ч. фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3), фактора роста фибробластов (FGFR-1, FGFR-2 и FGFR-3) и фактора роста тромбоцитов (PDGFR- $\alpha$  и PDGFR- $\beta$ ), которые играют важную роль в патогенезе ИЛФ. Блокада данных рецепторов приводит к подавлению нескольких профибротических сигнальных каскадов, включая пролиферацию, миграцию и дифференцировку фибробластов и секрецию компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Антифибротическая и противовоспалительная активность нинтеданиба подтверждена в нескольких доклинических исследованиях.

Терапия больных ИЛФ нинтеданибом оценивалась в 3 РКИ [65, 66]. Целью 1-го исследования TOMORROW (II фаза) явилось изучение эффективности и безопасности, в котором 4 разные дозы препарата (50, 100, 150 и 150 мг 2 раза в сутки) сравнивались с плацебо [65]. Различий в летальности между этими группами не получено. Процент больных со

снижением ФЖЕЛ на > 10 % за 12 мес. наблюдения был ниже в группе с самой высокой дозой нинтеданиба ( $p = 0,004$ ), при других дозах он не отличался по сравнению с плацебо. Больные, получавшие нинтеданиб в любой дозе, переносили меньше обострений ИЛФ (HR – 0,16; 95%-ный ДИ – 0,04–0,70).

Исследования INPULSIS-1 и INPULSIS-2 ( $n = 1\ 066$ ) представляли собой 2 зеркальных РКИ III фазы. Больные в соотношении 3 : 2 получали 150 мг нинтеданиба 2 раза в день или плацебо [66]. В исследовании также были включены пациенты с проявлениями эмфиземы по КТВР и соотношением ОФV<sub>1</sub> / ФЖЕЛ  $\geq 0,7$  [66]. Длительность наблюдения в обоих исследованиях составила 52 нед. На фоне лечения за период исследования у меньшего числа больных произошло абсолютное снижение ФЖЕЛ на > 10 % (RR – 1,16; 95%-ный ДИ – 1,06–1,27). Кроме того, скорректированная среднегодовая скорость снижения ФЖЕЛ в группе нинтеданиба составила 114,7 мл, а в группе плацебо – 239,9 мл (разница 125,2 мл, 95%-ный ДИ – 77,7–172,8; RR – 1,07; 95%-ный ДИ – 1,03–1,11). По данным суммарного анализа всех 3 исследований [65, 66] сделано заключение о том, что при терапии нинтеданибом увеличивается время до 1-го обострения ИЛФ (ОР – 0,53; 95%-ный ДИ – 0,34–0,83), смерти от всех причин (ОР – 0,70; 95%-ный ДИ – 0,46–1,08) и смерти во время терапии (ОР – 0,57; 95%-ный ДИ – 0,34–0,97;  $p = 0,0274$ ) соответственно.

Побочные эффекты встречались значительно чаще в группе нинтеданиба (чаще всего – диарея и тошнота), однако обычно прекращения приема препарата не требовалось.

Рекомендации при возникновении побочных явлений при приеме нинтеданиба – снижение дозы и прерывание курса терапии для устранения неблагоприятных явлений:

- временное прекращение (остановка) терапии препаратом, затем повторное начало с сокращенной дозой 100 мг 2 раза в день и при удовлетворительной переносимости – возвращение к дозе 150 мг 2 раза в день;

**Таблица 5**  
**Рекомендации по фармакологической терапии ИЛФ**  
**Table 5**  
**Recommendations on pharmacological therapy of IPF**

Не назначать	Не рекомендуется	Возможно	Рекомендуется
Комбинация преднизолона, азатиоприна и НАС	ГКС	Антирефлюксная терапия	Нинтеданиб
Антикоагулянты	Цитостатики		Пирфенидон*
Амбризентан	Колхицин		
	Циклоспорин А		
	Интерферон- $\gamma$ 1b		
	Бозентан		
	Мацитентан		
	Этанерцепт		
	Силденафил		
	Иматиниб		
	НАС		

Примечание: \* – в РФ не зарегистрирован.  
Note. \*, not registered in Russian Federation.

- уменьшение дозы до 100 мг 2 раза в день без предварительного прерывания лечения;
- симптоматическая терапия (лоперамид в случае диареи, метоклопромид или ондансетрон в случае тошноты и / или рвоты);
- рекомендации по режиму питания.

*Рекомендация:* нинтеданиб рекомендован для лечения пациентов с ИЛФ (А, 1+).

### Пирфенидон

Пирфенидон является пероральным антифибротическим препаратом с множественными эффектами (регуляция профибротических и провоспалительных каскадов цитокинов, уменьшение пролиферации фибробластов и синтеза коллагена) [67]. В исследовании ASCEND пирфенидон существенно уменьшил число больных со снижением ФЖЕЛ на > 10 % за 52-недельный период [68].

*В настоящее время препарат пирфенидон в РФ не зарегистрирован.*

### Немедикаментозная терапия ИЛФ

#### Длительная кислородотерапия

Исследования, в которых непосредственно изучалось бы использование длительной кислородотерапии (ДКТ) у больных ИЛФ, пока отсутствуют. В исследовании [69] ретроспективно сравнивалась выживаемость в когорте больных ИЛФ, 27 % которых получали ДКТ. По результатам многофакторного анализа показано, что кислород не повлиял на выживаемость этих больных. Недостатком данного исследования является его ретроспективный дизайн. Опубликованы некоторые доказательства повышения толерантности к физической нагрузке на фоне кислородотерапии у больных с гипоксемией покоя [70]. Косвенные доказательства о пользе кислородотерапии при ИЛФ основаны на данных, полученных в 2 крупных РКИ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гипоксемией ( $PaO_2 < 55-60$  мм рт. ст.), в которых установлено достоверное улучшение выживаемости на фоне ДКТ [71, 72].

*Рекомендация:* больные ИЛФ и клинически значимой гипоксемией в покое ( $SpO_2 < 88$  %;  $PaO_2 < 55$  мм рт. ст.) должны получать ДКТ (С, 2+).

#### Трансплантация легких

Пятилетняя выживаемость больных ИЛФ после трансплантации легких составляет от 50 до 56 % [73, 74]. В исследовании [75], проведенном у больных ИЛФ ( $n = 46$ ), направленных на трансплантацию

**Таблица 6**

**Показания к трансплантации легких при ИЛФ**

**Table 6**

**Indications for lung transplantation in IPF**

Гистологический или КТ-паттерн ОИП и один из признаков:
• $DL_{CO} < 40$ % <sub>долж.</sub>
• снижение ФЖЕЛ на $\geq 10$ % в течение 6 мес. наблюдения
• снижение $SpO_2 < 88$ % во время 6-МШТ
• «сотовое» легкое на КТ

легких, продемонстрировано снижение риска летального исхода в течение 5 лет после трансплантации.

Точные данные о наиболее оптимальном времени трансплантации отсутствуют, хотя в целом критерии основаны на показателях  $DL_{CO}$  и прогрессировании заболевания [76]. Показания к трансплантации легких при ИЛФ представлены в табл. 6.

*Рекомендация:* больным ИЛФ при наличии показаний должна выполняться трансплантация легких (С, 2+).

Также остается неясным, имеется ли разница в выживаемости после трансплантации одного и обоих легких [77].

### ИВЛ при развитии дыхательной недостаточности

По результатам небольших исследований [78–80] по проведению искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у больных ИЛФ и дыхательной недостаточностью получена высокая внутрибольничная летальность. В этих исследованиях были разные критерии включения, в т. ч. дыхательная недостаточность неуточненной этиологии [79]. По данным систематического обзора наблюдений ( $n = 135$ ) применения ИВЛ у пациентов с ИЛФ и дыхательной недостаточностью внутрибольничная летальность составила 87 % [81]. Для некоторых больных может быть целесообразно проведение неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) с положительным давлением (в редких случаях НВЛ может использоваться как «мостик» перед трансплантацией легких).

*Рекомендация:* у большинства пациентов с дыхательной недостаточностью, обусловленной ИЛФ, ИВЛ проводится не должна, но этот метод может быть целесообразным у некоторых больных (С, 2+).

### Легочная реабилитация

В программы легочной реабилитации должны быть включены аэробные и силовые тренировки, тренировки гибкости, обучающие лекции, нутритивная поддержка и психологическая помощь. При изучении легочной реабилитации у больных ИЛФ при ИЛФ в контролируемых исследованиях [82, 83] продемонстрировано увеличение пройденного расстояния, уменьшение симптомов и повышение качества жизни. В неконтролируемых исследованиях [84–86] получены аналогичные результаты. Положительное воздействие легочной реабилитации может быть более значимым у больных с более выраженным ухудшением функционального статуса [84].

*Рекомендация:* большинству больных ИЛФ должна проводиться легочная реабилитация (В, 1+).

### Лечение осложнений и сопутствующих заболеваний

#### Терапия легочной гипертензии

Данные о лечении ЛГ (которая обычно определяется как повышение  $DLA_{cp} > 25$  мм рт. ст. при катетеризации правых отделов сердца) у больных ИЛФ весьма ограничены. В целом наиболее обоснованным мето-

дом терапии ЛГ при заболеваниях легких остается ДКТ в домашних условиях. У больных с тяжелой ЛГ, подтвержденной при катетеризации правых отделов сердца (ДЛА<sub>ср.</sub> > 35 мм рт. ст.), возможна пробная терапия препаратами для лечения артериальной ЛГ. В ряде исследований у пациентов с ЛГ на фоне ИЛФ показаны положительные эффекты силденафила — улучшение легочной гемодинамики без ухудшения оксигенации [87] и пройденной при 6-МШТ дистанции [88, 89]. Также имеются данные о положительных эффектах (улучшение легочной гемодинамики) внутривенного применения эпопростенола ( $n = 8$ ) [90] и бозентана (увеличение дистанции при проведении 6-МШТ и повышение качества жизни) [91]. Необходимы специальные клинические исследования препаратов для лечения ЛГ у данной категории больных.

### Терапия ГЭРБ

При медикаментозной или хирургической терапии ГЭРБ функция легких стабилизируется [92, 93]. В крупном когортном исследовании продемонстрировано, что использование препаратов для терапии ГЭРБ (ингибиторов протонной помпы или H<sub>2</sub>-блокаторов) у пациентов с ИЛФ ассоциировано с меньшей выраженностью легочного фиброза по данным КТВР и лучшим прогнозом [94]. Кроме того, в этом же исследовании выявлено, что при фундопликации желудка по Ниссену, при которой уменьшается не только кислотный, но и некилотный рефлюкс и микроаспирация, также повышается выживаемость пациентов с ИЛФ [95]. Однако регулярный прием ингибиторов протонной помпы ассоциирован с повышенным риском переломов шейки бедра и внебольничной пневмонии [96, 97]. Модификация образа жизни (прием малых порций пищи, подъем головного конца кровати и т. п.) является оправданной рекомендацией для больных ИЛФ с симптомами ГЭР.

### Мониторирование клинического течения заболевания

Для активного выявления случаев прогрессирующего течения заболевания, оценки динамики симптомов и выявления осложнений терапии необходимо наблюдение больных ИЛФ.

### Мониторирование прогрессирования заболевания

Прогрессирование ИЛФ может проявляться нарастанием респираторной симптоматики, снижением легочной функции, усилением фиброзных изменений на КТВР или эпизодами острого респираторного ухудшения.

При отсутствии других причин прогрессирование ИЛФ определяется появлением любого из следующих критериев:

- прогрессирующее одышки (при объективной оценке);
- прогрессирующее неуклонное снижение ФЖЕЛ (в абсолютных значениях) по сравнению с исходным уровнем;
- прогрессирующее неуклонное снижение DL<sub>CO</sub> (в абсолютных значениях с коррекцией по гемоглобину) по сравнению с исходным уровнем;
- прогрессирование фиброза или нарастание отека при КТВР по сравнению с исходным уровнем;
  - обострения;
  - смерть от дыхательной недостаточности.

В нескольких когортных клинических исследованиях подтверждено, что снижение абсолютных значений ФЖЕЛ на 10 % (с одновременным снижением DL<sub>CO</sub> или без такового) либо абсолютных значений DL<sub>CO</sub> на 15 % (с одновременным снижением ФЖЕЛ или без такового) является суррогатным маркером летальности и при отсутствии других объяснений — маркером прогрессирования заболевания [98, 99]. Прогрессирование болезни также может отражаться на 5–10 % меньшее, но неуклонное снижение ФЖЕЛ [100]. По результатам нескольких крупных РКИ [101, 102] в группах плацебо показано, что в целом в популяции больных ИЛФ с исходным легким или умеренным нарушением легочной функции среднего снижение ФЖЕЛ составляет около 200 мл.

В повседневной врачебной практике для мониторинга течения ИЛФ рекомендуется измерять ФЖЕЛ и DL<sub>CO</sub> с интервалом в 3–6 мес.

### Мониторирование симптомов

Важно выявить больных ИЛФ с нарастанием клинических симптомов, в первую очередь — одышки. При нарастании респираторной симптоматики следует оценить прогрессирование заболевания, измерить оксигенацию в покое и при нагрузке и исключить развитие осложнений, например тромбоза глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА.

### Мониторирование оксигенации

У всех больных вне зависимости от симптомов для выявления потребности в кислородотерапии как исходно, так и в процессе наблюдения с помощью пульсоксиметра — должна оцениваться оксигенация в покое и при физической нагрузке. В целом десатурация < 88 % во время 6-МШТ или эквивалентного нагрузочного тестирования является показанием к кислородотерапии [103]. Такие измерения следует выполнять исходно и через каждые 3–6 мес. наблюдения.

### Мониторирование осложнений и сопутствующих состояний

У больных ИЛФ могут развиваться такие сопутствующие состояния, как ЛГ, ТЭЛА, рак легкого, ишемическая болезнь сердца, которые влияют на выживаемость. Однако роль рутинного скрининга для диагностики этих состояний и заболеваний у больных ИЛФ (например, ежегодная КТВР для ранней диагностики рака легкого) не изучена.

При развитии быстрого ухудшения респираторных симптомов следует думать о развитии обострения ИЛФ при исключении других причин такого ухудшения, например ТЭЛА, пневмоторакса, респираторных инфекций или аспирации.



## Глоссарий

- **интерстициальные заболевания легких или диффузные паренхиматозные заболевания легких** — гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний известной и неизвестной природы, характеризующаяся распространенным, как правило, двусторонним поражением респираторных отделов легких (альвеол, респираторных бронхиол);
- **идиопатические интерстициальные пневмонии** — группа интерстициальных заболеваний легких неизвестной этиологии, сходными признаками которых являются преимущественное поражение интерстициальной ткани, прогрессирующий фиброзирующий процесс в легких, сопровождающийся нарастающей с течением времени инспираторной одышкой и рестриктивными нарушениями вентиляционной способности легких;
- **идиопатический легочный фиброз** — особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии; возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и / или рентгенологическим паттерном ОИП;
- **обычная интерстициальная пневмония** — гистологический паттерн, основными признаками которого является наличие фибробластических фокусов, интерстициального хронического воспаления, фиброза преимущественно в зонах бронхиолоальвеолярных переходов, в подплевральных / парасептальных зонах с формированием «сот»;
- **обычная интерстициальная пневмония** — КТ-паттерн, объединяющий распространенные двусторонние ретикулярные изменения, признаки «сотового» легкого и / или тракционных бронхоэктазов с преобладанием изменений в кортикальных и базальных отделах легких;
- **неспецифическая интерстициальная пневмония** — одна из форм идиопатических интерстициальных пневмоний, характеризующаяся разнообразными гистологическими и КТ-признаками со схожей с ИЛФ клинической картиной, положительным эффектом от ГКС и более благоприятным прогнозом;
- **дискордантная ОИП** — форма ОИП, при которой в разных участках легочной ткани, полученной для гистологической верификации диагноза, выявляются различные паттерны идиопатических интерстициальных пневмоний, чаще всего — ОИП и НСИП. Дискордантная ОИП встречается примерно у 1/4 всех пациентов с ИЛФ и характеризуется прогнозом, сходным с таковым при ОИП (т. е. менее благоприятным, чем при НСИП);
- **конкордантная ОИП** — наиболее частая форма ОИП, диагностируется на основании сходных (униформных) гистологических проявлений при биопсии нескольких различных участков легочной ткани;
- **«сотовое» легкое** — формирование в легочной ткани воздушных кист размером от 2–3 до 10 мм, расположенных субплеврально и имеющих четко очерченные стенки;
- **тракционные бронхоэктазы** — неравномерное расширение просветов бронхов и бронхиол, вызванное сморщиванием легочной ткани и растяжением (тракцией) просвета бронхов легочной ткани в результате прогрессирующего фиброза;
- **ретикулярные изменения** — скиагический феномен при КТВР, представляет собой сеть из относительно тонких перекрещивающихся линий, которые могут иметь форму колец, многоугольников или параллельных линий;
- **«матовое стекло»** — скиагический феномен при КТВР, который характеризуется умеренно выраженным повышением плотности легочной ткани, на фоне которого видны просветы и стенки бронхов, внутрилегочные сосуды, а также очаги и ретикулярные изменения при их наличии;
- **обострение ИЛФ** — нарастание одышки в течение последних 30 дней и появление новых билатеральных изменений при КТВР по типу «матового стекла» и / или консолидатов при исключении других альтернативных причин (инфекция и т. п.);
- **комбинация легочного фиброза и эмфиземы (CPFE — Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema)** — синдром, объединяющий признаки 2 заболеваний — легочного фиброза (преимущественно в нижних отделах легких) и эмфиземы (преимущественно в верхних долях).

## Критерии (индикаторы) оценки качества медицинской помощи, оказанной пациенту с ИЛФ

## Группа заболеваний или состояний

Код / коды по МКБ-10: J 84.1

## 1. Событийные (смысловые, содержательные, процессные) критерии качества

Определена ли тактика ведения больного, сделаны назначения	да <input type="checkbox"/>	или нет <input type="checkbox"/>
Проведено ли обследование функции внешнего дыхания больного	да <input type="checkbox"/>	или нет <input type="checkbox"/>
Проведено ли КТВР-обследование больного	да <input type="checkbox"/>	или нет <input type="checkbox"/>
Проведено ли обследование больного в динамике	да <input type="checkbox"/>	или нет <input type="checkbox"/>
Даны ли рекомендации по назначению ДКТ пациенту с гипоксемией ( $PaO_2 < 55$ мм рт. ст. или $SpO_2 < 88\%$ )	да <input type="checkbox"/>	или нет <input type="checkbox"/>

## 2. Временные критерии качества

Полное обследование не позднее 10 суток от обращения пациента	да <input type="checkbox"/>	или нет <input type="checkbox"/>
Проведена ли пульсоксиметрия не позднее 1 суток от поступления пациента	да <input type="checkbox"/>	или нет <input type="checkbox"/>
Контроль состояния больного не реже 1 раза в 6 мес	да <input type="checkbox"/>	или нет <input type="checkbox"/>

## 3. Результативные критерии качества

Диагностические исследования выполнены в полном объеме	да <input type="checkbox"/>	или нет <input type="checkbox"/>
Даны ли рекомендации по проведению вакцинации от гриппа или пневмококковой инфекции	да <input type="checkbox"/>	или нет <input type="checkbox"/>
Даны ли рекомендации по отказу от курения	да <input type="checkbox"/>	или нет <input type="checkbox"/>

### Порядок обновления Клинических рекомендаций

Обновление Клинических рекомендаций проводится не реже 1 раза в 12 мес. Обновленный вариант Клинических рекомендаций утверждается на заседании исполнительного комитета РРО.

### Литература / References

- Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. 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.
- Raghu G., Rochweg B., Zhang Y. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: executive summary an update of the 2011 clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192: e3–e19.
- Travis W.D., Costabe U., Hansell D.M. et al. 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.
- Ryu J.H., Moua T., Daniels C.E. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: evolving concepts. *Mayo. Clin. Proc.* 2014; 89: 1130–1142.
- Taskar V.S., Coultas D.B. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 293–298.
- El-Serag H.B., Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology.* 1997; 113: 755–760.
- Lee J.S., Song J.W., Wolters P.J. et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 352–358.
- García-Sancho Figueroa M.C., Carrillo G., Perez-Padilla R. et al. Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case-control study. *Respir. Med.* 2010; 104: 305–309.
- Wolters P.J., Collard H.R., Jones K.D. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Rev. Pathol.* 2014; 9: 157–179.
- Hodgson U., Pulkkinen V., Dixon M. et al. ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 79: 149–154.
- Raghu G., Weycker D., Edelsberg J. et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 810–816.
- Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., Sobonya R.E. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 967–972.
- Nalysnyk L., Cid-Ruzafa J., Rotella P. et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21: 355–361.
- Richeldi L., Rubin A.S., Avdeev S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Med.* 2015; 13: 237.
- Johnston I.D.A., Prescott R.J., Chalmers J.C. et al. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax.* 1997; 52: 38–44.
- du Bois R.M., Wells A.U. Cryptogenic fibrosing alveolitis/idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (Suppl. 32): 43s–55s.
- Piirila P., Sovijarvi A.R.A. Crackles: recording, analysis and clinical significance. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 2139–2148.
- Flaherty K.R., King T.E. Jr, Raghu G. 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.
- Monaghan H., Wells A.U., Colby T.V. et al. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest.* 2004; 125: 522–526.
- Flaherty K.R., Travis W.D., Colby T.V. et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1722–1727.
- Miller J.D., Urschel J.D., Cox G. 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.
- Carnochan F.M., Walker W.S., Cameron E.W. Efficacy of video assisted thoracoscopic lung biopsy: an historical comparison with open lung biopsy. *Thorax.* 1994; 49: 361–363.
- Leslie K.O., Gruden J.F., Parish J.M., Scholand M.B. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007; 131: 407–423.
- Grenier P., Valeyre D., Cluzel P. et al. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology.* 1991; 179: 123–132.
- Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H. et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008; 246: 697–722.
- Johkoh T., Sakai F., Noma S. et al. Honeycombing on CT: its definitions, pathologic correlation, and future direction of its diagnosis. *Eur. J. Radiol.* 2014; 83: 27–31.
- Sverzellati N., Wells A.U., Tomassetti S. et al. Biopsy-proved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnostic thin-section CT diagnoses. *Radiology.* 2010; 254: 957–964.
- Behr J., Kreuter M., Hoepfer M.M. et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 186–196.
- 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.
- Doherty M.J., Pearson M.G., O’Grady E.A. et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax.* 1997. 52: 998–1002.
- Collard H.R., King T.E. Jr, Bartelson B.B. et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 538–542.
- du Bois R.M., Weycker D., Albera C. et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 1382–1389.
- Nathan S.D., du Bois R.M., Albera C. et al. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2015; 109: 914–922.

34. Nicholson A.G. Interstitial pneumonias. In: Cagle P.T., Fraire A.E., Tomaszewski J.F. Jr., Farver C.F., eds. *Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. Springer Science + Business Media, LLC*; 2008: 695–721.
35. Agarwal R., Jindal S.K. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur. J. Intern. Med.* 2008; 19: 227–235.
36. Gross T.J., Hunninghake G.W. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 517–525.
37. King T.E., Toozé J.A., Schwarz M.I. et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1171–1181.
38. Kim D.S., Collard H.R., King T.E. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 285–292.
39. Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. An International Working Group Report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194: 265–275.
40. Akira M., Hamada H., Sakatani M. et al. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 168: 79–83.
41. Ambrosini V., Cancellieri A., Chilosi M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 821–826.
42. Konishi K., Gibson K.F., Lindell K.O. et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 167–175.
43. Kim D.S., Park J.H., Park B.K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 143–150.
44. Kondoh Y., Taniguchi H., Kitaichi M. et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir. Med.* 2006; 100: 1753–1759.
45. 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.
46. Parambil J.G., Myers J.L., Ryu J.H. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest.* 2005; 128: 3310–3315.
47. Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognized entity. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 586–593.
48. Stahel R.A., Gilks W.R., Lehmann H.P., 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.
49. Kohno N., Kyoizumi S., Awaya Y. et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity: sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest.* 1989; 96: 68–73.
50. Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С., Авдеев С.Н. и др. Гликозилированный муцин-антиген 3EG5 – сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких. *Пульмонология.* 1998; 2: 22–27. / Avdeeva O.E., Lebedin Yu.S., Avdeev S.N. et al. Glycosylated mucin antigen 3EG5 is a serum marker of activity and severity of interstitial lung disease. *Pul'monologiya.* 1998; 2: 22–27 (in Russian).
51. Greene K.E., King T.E. Jr, Kuroki Y. et al. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 439–446.
52. Shinoda H., Tasaka S., Fujishima S. et al. Elevated CC chemokine level in bronchoalveolar lavage fluid is predictive of a poor outcome of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2009; 78: 285–292.
53. Leuchte H.H., Baumgartner R.A., Nounou M.E. et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 744–750.
54. Rosas I.O., Richards T.J., Konishi K. et al. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med.* 2008; 5: e93.
55. Phelps D.S., Umstead T.M., Mejia M. et al. Increased surfactant protein-A levels in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2004; 125: 617–625.
56. McCormack F.X., King T.E. Jr, Bucher B.L. et al. Surfactant protein A predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 751–759.
57. Moeller A., Gilpin S.E., Ask K. et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 588–594.
58. Davies H.R., Richeldi L., Walters E.H. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (3): CD003134.
59. Richeldi L., Davies H.R., Ferrara G., Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (3): CD002880.
60. Gay S.E., Kazerooni E.A., Toews G.B. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1063–1072.
61. Flaherty K.R., Toews G.B., Lynch J.P. III et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am. J. Med.* 2001; 110: 278–282.
62. Demedts M., Behr J., Buhl R. et al. IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (21): 2229–2242.
63. Oldham J.M., Ma S.-F., Martinez F.J. et al. TOLLIP, MUC5B, and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192: 1475–1482.
64. Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. Jr et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1968–1977.
65. Richeldi L., Costabel U., Selman M. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1079–1087.
66. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2071–2082.
67. Oku H., Shimizu T., Kawabata T. et al. 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.
68. King T.E. Jr, Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2083–2092.
69. Douglas W.W., Ryu J.H., Schroeder D.R. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1172–1178.

70. Morrison D.A., Stovall J.R. Increased exercise capacity in hypoxic patients after long-term oxygen therapy. *Chest*. 1992; 102: 542–550.
71. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391–398.
72. Long-term 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.
73. Mason D.P., Brizzio M.E., Alster J.M. et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84: 1121–1128.
74. Keating D., Levvey B., Kotsimbos T. et al. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 289–291.
75. Thabut G., Mal H., Castier Y. et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126: 469–475.
76. Egan J.J., Martinez F.J., Wells A.U., Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax*. 2005; 60: 270–273.
77. Thabut G., Christie J.D., Ravaud P. et al. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 767–774.
78. Stern J.B., Mal H., Groussard O. et al. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest*. 2001; 120: 213–219.
79. Al-Hameed F.M., 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.
80. Mollica C., Paone G., Conti V. et al. Mechanical ventilation in patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2010; 79: 209–215.
81. Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir. Med.* 2008; 102: 1355–1359.
82. Holland A.E., Hill C.J., Conron M. et al. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*. 2008; 63: 549–554.
83. Nishiyama O., Kondoh Y., Kimura T. et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2008; 13: 394–399.
84. Ferreira A., Garvey C., Connors G.L. et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest*. 2009; 135: 442–447.
85. 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.
86. Naji N.A., Connor M.C., Donnelly S.C., McDonnell T.J. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in restrictive lung disease. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2006; 26: 237–243.
87. Ghofrani H.A., Wiedemann R., Rose F. et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 895–900.
88. Madden B.P., 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.
89. Collard H.R., Anstrom K.J., Schwarz M.I., Zisman D.A. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007; 131: 897–899.
90. Olschewski H., Ghofrani H.A., Walrath D. et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 600–607.
91. Minai O.A., Sahoo D., Chapman J.T., Mehta A.C. Vasoactive therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir. Med.* 2008; 102: 1015–1020.
92. Raghu G., Yang S.T., Spada C. et al. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest*. 2006; 129: 794–800.
93. Linden P.A., Gilbert R.J., Yeap B.Y. et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 131: 438–446.
94. Lee J.S., Ryu J.H., Elicker B.M. et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 1390–1394.
95. Savarino E., Bazzica M., Zentilin P. et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 408–413.
96. Gulmez S.E., Holm A., Frederiksen H. et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 950–955.
97. Yang Y.X., Lewis J.D., Epstein S. et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006; 296: 2947–2953.
98. Collard H.R., King T.E. Jr, Bartelson B.B. et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 538–542.
99. King T.E. Jr, Safran S., Starko K.M. et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005; 127: 171–177.
100. Zappala C.J., Latsi P.I., Nicholson A.G. et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 830–836.
101. Raghu G., Brown K.K., Bradford W.Z. et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 125–133.
102. Azuma A., Nukiwa T., Tsuboi E. 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.
103. 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.

Поступила 02.09.16  
**УДК 616.24-004-07/08(072)**  
 Received September 02, 2016  
**UDC 616.24-004-07/08(072)**

**Информация об авторах**

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе, зав. клиническим отделом ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Айсанов Заурбек Рамазанович** – д. м. н., профессор, зав. отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

**Белевский Андрей Станиславович** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России; тел.: (495) 965-09-27; e-mail: pulmobas@yandex.ru

**Демура Софья Александровна** – к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии им. А.И.Струкова ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России; тел.: (499) 708-37-65, e-mail: sarah3618@gmail.com

**Илькович Михаил Михайлович** – д. м. н., профессор, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, зав. кафедрой пульмонологии ФПО ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 338-66-10; e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru

**Коган Евгения Алтаровна** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. А.И.Струкова ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России; тел.: (499) 708-37-65, (495) 438-23-11; e-mail: koganevg@gmail.com

**Самсонова Мария Викторовна** – д. м. н., зав. лабораторией патологической анатомии и иммунологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru

**Сперанская Александра Анатольевна** – д. м. н., профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 338-60-66; e-mail: a.spera@mail.ru

**Тюрин Игорь Евгеньевич** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой рентгенологии и радиологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, главный внештатный специалист по лучевой диагностике Минздрава России; тел.: (903) 758-46-52; e-mail: igortyurin@gmail.com

**Черняев Андрей Львович** – д. м. н., профессор, зав. отделом патологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: cheral12@hotmail.com

**Черняк Борис Анатольевич** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; тел.: (902) 568-78-70; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

**Черняк Александр Владимирович** – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

**Шмелев Евгений Иванович** – д. м. н., профессор, зав. отделом дифференциальной диагностики туберкулеза ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, залуженный деятель науки России; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: shmelev@mgts.ru

#### Author information

**Chuchalin Aleksandr Grigor'evich**, MD, Professor, Academician of Russian Science Academy, Director of Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Therapist and Pulmonologist of Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

**Avdeev Sergey Nikolaevich**, MD, Professor, Deputy Director for Science, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Aisanov Zaurbek Ramazanovich**, MD, Professor, Head of Division of Clinical Physiology and Clinical Trials, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

**Belevskiy Andrey Stanislavovich**, MD, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Russian National State Research Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-09-27; e-mail: pulmobas@yandex.ru

**Demura Sof'ya Aleksandrovna**, PhD, Associate Professor at the A.I.Strukov Department of Pathological Anatomy, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 708-37-65, e-mail: sarah3618@gmail.com

**Il'kovich Mikhail Mikhaylovich**, MD, Professor, Director of Academic and Clinical Center of Interstitial and Orphan Diseases, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-10; e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru

**Kogan Evgeniya Altarovna**, MD, Professor, Head of A.I.Strukov Department of Pathological Anatomy, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 708-37-65, (495) 438-23-11; e-mail: koganevg@gmail.com

**Samsonova Mariya Viktorovna**, MD, Head of Laboratory of Pathology and Immunology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru

**Speranskaya Aleksandra Anatol'evna**, MD, Professor at Department of Medical Radiology, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 346-12-84; e-mail: a.spera@mail.ru

**Tyurin Igor' Evgen'evich**, MD, Professor, Head of Department of Radiology, Russian State Medical Academy of Postgraduate Physician Training, Healthcare Ministry of Russia; Chief Radiologist of Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 758-46-52; e-mail: igortyurin@gmail.com

**Chernyaev Andrey L'vovich**, MD, Professor, Head of Division of Pathology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: cheral12@hotmail.com

**Chernyak Boris Anatol'evich**, MD, Professor, Head of Department of Clinical Allergology and Immunology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (902) 568-78-70; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

**Chernyak Aleksandr Vladimirovich**, PhD, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

**Shmelev Evgeniy Ivanovich**, MD, Professor, Head of Division of Differential Diagnostics of Tuberculosis, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: shmelev@mgts.ru