

УДК 616.24-004-021.3-036  
DOI: 10.26435/UC.V0I1(34).299

**Н.Е. Моногарова, Н.Л. Михеева, А.А. Зейналова,  
Т.В. Закомолдина, Е.Р. Цирковская, А.В. Сочилин**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ОСОБЕННОСТИ И ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЁГОЧНОГО ФИБРОЗА

Патология органов дыхания – это «бич XXI века». Идиопатический легочной фиброз (ИЛФ) относится к группе идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП).

### Классификация ИИП

1. Основные ИИП:
  - идиопатический легочный фиброз;
  - идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония;
  - респираторный бронхиолит – интерстициальное заболевание легких;
  - десквамативная интерстициальная пневмония;
  - криптогенная организующая пневмония;
  - острая интерстициальная пневмония.
2. Редкие ИИП:
  - идиопатическая лимфоидная интерстициальная пневмония;
  - идиопатический плевропаренхиматозный фиброателектаз.

### 3. Неклассифицируемые ИИП [2].

По определению Российского респираторного общества, ИЛФ – это особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии.

ИЛФ является наиболее частой формой ИИП. На его долю приходится до 80-90% случаев [3].

ИЛФ не принадлежит к категории редких заболеваний легких и характеризуется чрезвычайно неблагоприятным прогнозом: по данным Pulmonary Fibrosis Foundation, средняя продолжительность жизни больных от момента установления диагноза составляет от 2,5 до 3,5 лет, более 2/3 пациентов умирают в течение 5 лет. По сведениям Американского торакального общества, распространенность ИЛФ достигает 20,2 случая на 100 тыс. среди мужчин и 13,2 – среди женщин. Заболеваемость составляет в сред-

нем 11,3 случая в год на 100 тыс. у мужчин и 7,1 – у женщин. Показатели заболеваемости и распространенности ИЛФ значительно зависят от возраста. Так, если в возрастной группе от 18 до 34 лет заболеваемость ИЛФ составляет 0,4 на 100 тыс., то среди лиц в возрасте 75 лет и старше – 27,1 на 100 тыс.; распространенность – 0,8 и 64,7 на 100 тыс. соответственно [1]. Следует отметить, что у больных с хронической патологией органов дыхания, такой как ИЛФ, отмечаются низкие показатели качества жизни. Это следует учитывать, так как качество жизни может рассматриваться как важный самостоятельный показатель состояния больного, а его динамика в ходе лечения может иметь не меньшее, а иногда и большее значение, чем обычно оцениваемые клинические параметры.

### Потенциальные факторы риска ИЛФ

1. Курение сигарет. Курение строго ассоциируется с развитием ИЛФ, особенно у лиц со стажем курения более 20 пачек-лет. Это относится как к семейной, так и к спорадической форме ИЛФ [5].

2. Внешнесредовые ингаляционные воздействия, не связанные с курением. Повышенный риск развития ИЛФ ассоциируется с широким спектром неорганической и органической пыли, с которой человеку приходится постоянно контактировать.

3. Вирусная инфекция. Изучалась возможная этиологическая роль при ИЛФ различных вирусов (Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, вирусов гепатита С, герпесвирусов и пр.). Однако были опубликованы исследования, не подтверждающие такую ассоциацию. Оценка предполагаемой ассоциации между вирусными и микробными агентами и ИЛФ затруднена тем, что пациенты обычно получают иммуносупрессивную

терапию, которая потенциально делает инфекцию осложнением.

**Генетические факторы**

В качестве одного из предрасполагающих факторов при семейном ИЛФ рассматривается ген ELMOD2, локализованный в хромосоме 4q31 и экспрессируемый в легочных эпителиоцитах и альвеолярных макрофагах [6]. Семейным ИЛФ, или семейной идиопатической интерстициальной пневмонией (ИИП), считают подтвержденный случай ИИП у 2 и более членов одной семьи. Семейная форма ИЛФ с гистологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии, возможно, наследуется по аутосомно-доминантному типу [7].

**Варианты течения ИЛФ**

Долгое время считалось, что для ИЛФ характерно медленное прогрессирование, однако данные последних исследований говорят о том, что существуют фенотипы ИЛФ с различными видами прогрессирования заболевания [8].

Официальное Положение Американского торакального общества выделяет следующие варианты течения ИЛФ:

- стабильное (медленно прогрессирующее);
- быстро прогрессирующее;
- периоды рецидивов при любом варианте.

**Клинические проявления**

Основными жалобами у большинства пациентов с ИЛФ являются прогрессирующая одыш-

ка и сухой кашель. Более редкие симптомы – дискомфорт в грудной клетке и так называемые конституциональные признаки (утомляемость, субфебрильная лихорадка и снижение массы тела). У некоторых пациентов с ИЛФ первыми находками являются не респираторные симптомы, а изменение легочных функциональных параметров или данных компьютерной томографии высокого разрешения. Почти у всех пациентов с ИЛФ при аускультации выслушивается инспираторная крепитация в заднебазальных отделах легких, которую описывают как «хрипы Velcro», около половины пациентов имеют изменения концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек». У больных с далеко зашедшими изменениями могут присутствовать физические признаки легочной гипертензии (ЛГ) и легочного сердца, такие как акцент второго тона над легочной артерией, систолический шум трикуспидальной регургитации, периферические отеки. Цианоз и периферические отеки также относятся к поздним признакам ИЛФ [9, 10].

**Диагностика**

Пациенты с подозрением на ИЛФ (например, больные с одышкой неясного генеза и/или кашлем с доказательствами интерстициального заболевания легких – ИЗЛ) должны быть тщательно обследованы для идентификации причин ИЗЛ. Алгоритм диагностики пациентов с подозрением на ИЛФ представлен на рисунке 1.

**Медикаментозная терапия**

В последнее десятилетие в связи с улучшением понимания патогенеза ИЛФ подходы к медикаментозной терапии претерпели значительные изменения. Ранее в течение многих лет считалось, что персистирующий воспалительный процесс легких приводит к развитию легочного фиброза и необратимым изменениям легких. Как следствие этого в качестве основной терапии ИЛФ рассматривались препараты, подавляющие воспалительный и иммунный ответы, – глюкокортикостероиды (ГКС) и цитостатики. Сегодня считается, что ИЛФ является результатом aberrантного репаративного механизма, который следует за первичным повреждением эпителия легких. Этим можно объяснить то, что стратегия, направленная на уменьшение легочного воспаления (ГКС и иммуносупрессанты), оказалась неэффективной

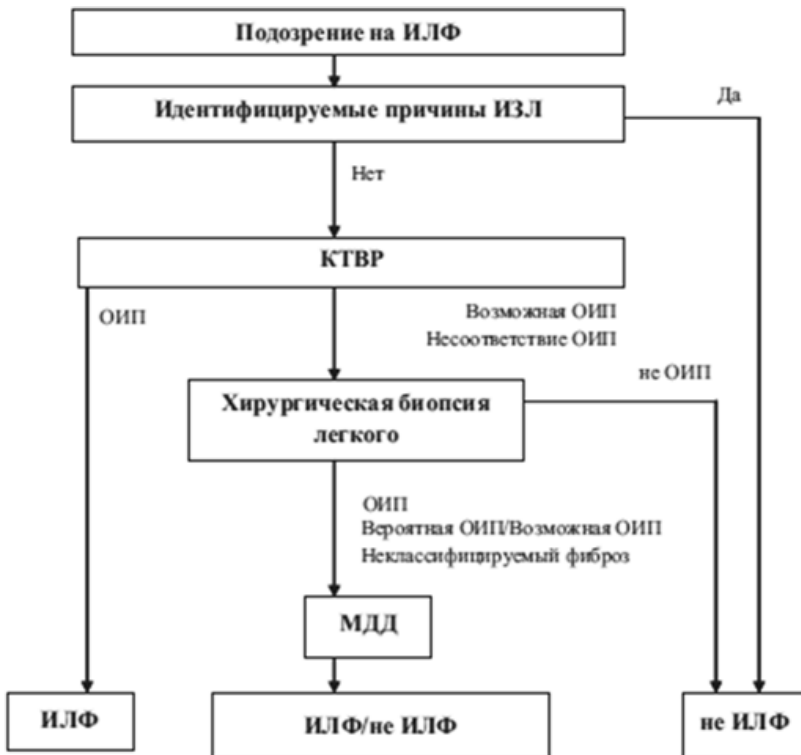


Рис. 1. Алгоритм диагностики пациентов с подозрением на ИЛФ [5].

Таблица.

Рекомендации Российского респираторного общества в отношении лечения ИЛФ [6]

Рекомендовано не назначать	Терапия не рекомендована	Терапия возможна	Терапия рекомендована
Тройная терапия (Комбинация преднизолона, азатиоприна и N-ацетилцистеина)	ГКС	Антирефлюксная терапия	Нинтеданиб
Антикоагулянты	Цитостатики		Пирфенидон
Амбрисентан	Колхицин		
	Циклоспорин А		
	Интерферон-g-1b		
	Бозентан		
	Мацитентан		
	Этанерцепт		
	Силденафил		
	Иматиниб		
	N-ацетилцистеин		

при ИЛФ. В настоящее время предпочтение отдают препаратам с антифибротическими свойствами [11].

Рекомендации Положения по лечению больных были основаны на представлениях об ИЛФ как хроническом воспалительном интерстициальном заболевании легких с поражением альвеол (альвеолит), в патогенезе которого процесс фиброобразования является финальным компонентом [12]. Последние рекомендации Российского респираторного общества в отношении лечения ИЛФ представлены в таблице.

#### Немедикаментозная терапия ИЛФ

- длительная кислородотерапия;
- трансплантация легких;
- ИВЛ при развитии дыхательной недостаточности;
- легочная реабилитация [6].

Наиболее частой причиной смерти больных ИЛФ является дыхательная недостаточность (около 40%), другими причинами летальности являются сердечная недостаточность (14%), бронхогенная карцинома (10%), ишемическая болезнь сердца (10%), легочные и внелегочные инфекции (7%), тромбоэмболия легочных артерий (3%) и др. [13].

Проанализированы данные 16 историй болезни. Среди больных быстро прогрессирующее течение отмечено у 7 (43,75%), умерли 3 пациента (18,75%), у 37,5% – стабильное течение. Приводим клинический случай со стабильным медленно прогрессирующим течением ИЛФ.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

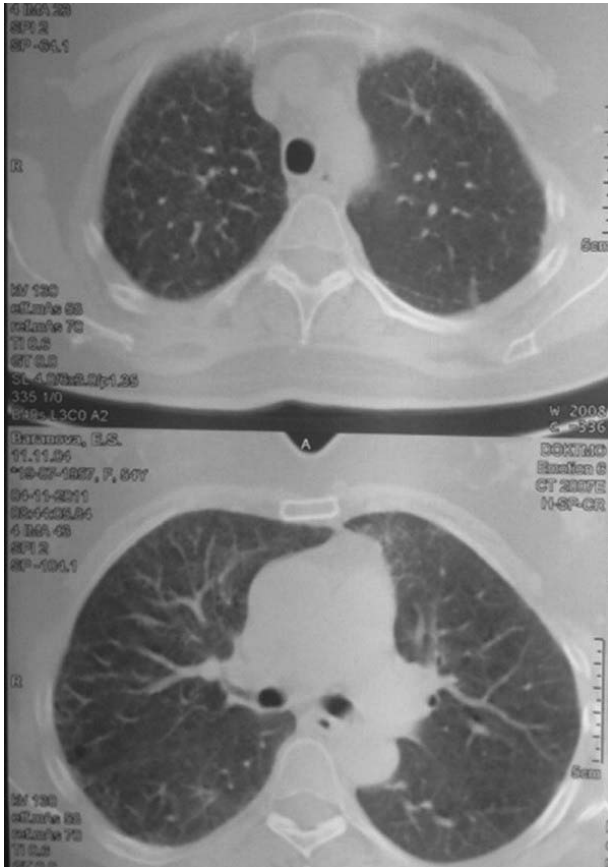
Больная З., 59 лет, находилась в пульмонологическом отделении ДОКТМО с февраля 2017 года.

Поступила с жалобами на одышку, возникающую при незначительной физической нагрузке, ходьбе и разговоре, редкий кашель с периодическим отхождением мокроты слизистого характера, слабость в ногах, общую слабость.

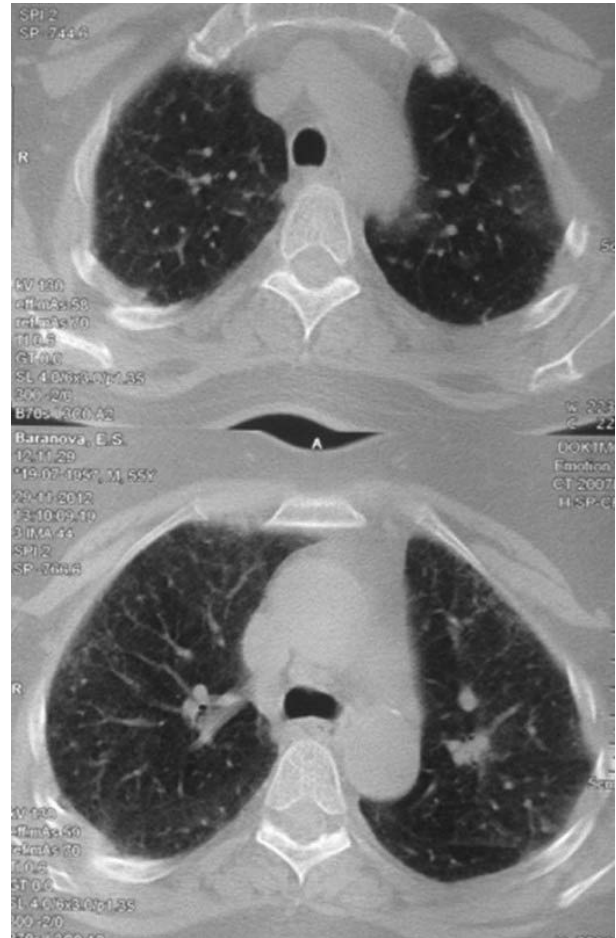
Считает себя больной с 2008 года, когда пациентка стала отмечать одышку и кашель. При выполнении рентгенографии органов грудной клетки (R-ОГК) выявлен диффузный интерстициальный процесс в легких (рис. 2.). Был заподозрен ИЛФ, однако от биопсии легкого больная отказалась. До 2011 года наблюдалась у терапевта по месту жительства, лечение не получала. Результаты компьютерной томографии органов



Рис. 2. Больная З., рентгенография органов грудной клетки, 2008 г.



**Рис. 3.** Больная 3., СКТ органов грудной клетки, ноябрь 2011 г.



**Рис. 4.** Больная 3., СКТ органов грудной клетки, ноябрь 2012 г.

грудной клетки (КТ-ОГК), выполненной в ноябре 2011 года и в ноябре 2012 года, представлены на рисунках 3 и 4.

С марта 2014 года больная отмечает усиление одышки, кашля. Консультирована пульмонологом, выполнена рентгенография органов грудной клетки (рис. 5.), поставлен диагноз «идиопатический легочный фиброз», назначены системные и ингаляционные глюкокортикостероиды.

В динамике течения заболевания до 2017 года отмечается стабильное течение процесса: КТ ОГК – без изменений, степень одышки остается прежней. С февраля 2017 года одышка стала нарастать, на КТ ОГК отмечена отрицательная динамика. С 2018 года больной назначен Эсбриет (Pirfenidone), который она получает по настоящее время.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Лицо одутловато, цианоз губ, перкуторно над легкими – легочной звук с участками укорочения в нижних отделах. Дыхание везикулярное, ослаблено, крепитирующие хрипы с двух сторон. Частота дыхательных движений – 22 в минуту. SpO<sub>2</sub> – 87%.



**Рис. 5.** Больная 3., рентгенография органов грудной клетки, март 2014 г.

Данные дополнительных исследований: общие анализы крови, мочи – без патологии; R-ОГК от 03.02.2017 года – диффузно во всех отделах легких легочной рисунок усилен, с наличием мелкоочаистой деформации легочного ри-

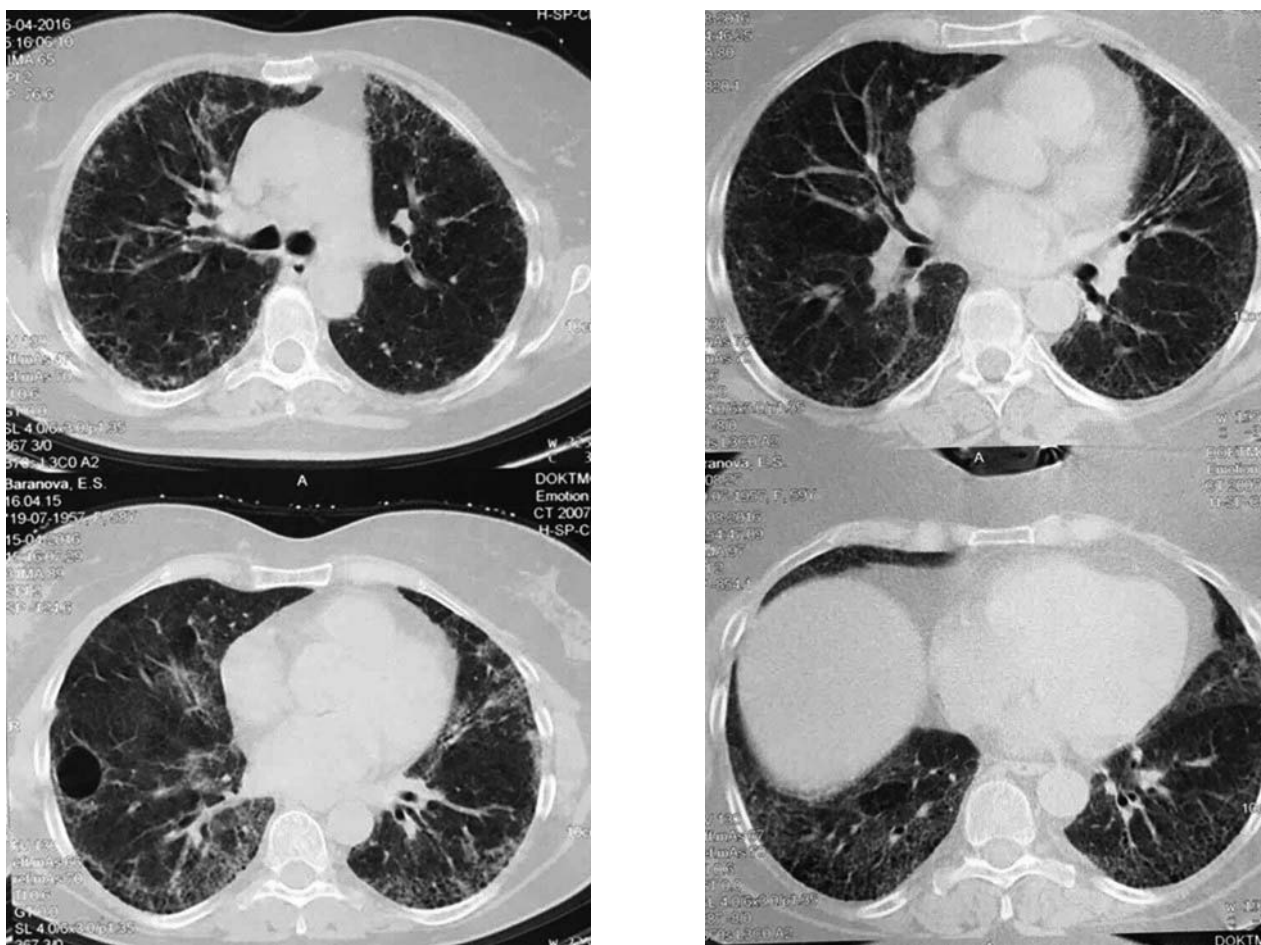


Рис. 6. Больная З., СКТ органов грудной клетки, 2017 г.

сунка за счет диффузного интерстициального процесса легких. По сравнению с R-ОГК от сентября 2016 года диффузный интерстициальный процесс увеличился.

КТ ОГК – диффузный интерстициальный процесс с наличием сотового легкого и выраженной симптоматикой матового стекла (рис. 6.).

Исследование функции внешнего дыхания: ОФВ1 – 52%, резкие нарушения по рестриктивному типу. Значительные нарушения по obstructivному типу. Электрокардиография – перегрузка правого предсердия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Эхокардиография – давление в легочной артерии 30-35 mmHg, уплотнение стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов, начальное расширение полости левого предсердия, нарушение диастолической функции левого желудочка.

Приведенный нами клинический случай примечателен сразу несколькими особенностями. Он свидетельствует о длительном стабильном течении идиопатического легочного фиброза (более 9 лет), а также о рецидиве заболевания, несмотря на терапию, проводимую системными глюкокортикоидами.

## Выводы

У пациентов с ИЛФ отмечается выраженная одышка и снижение повседневной активности, возможности терапии ограничены, болезнь имеет очень плохой прогноз. У пациентов с ИЛФ наблюдаются различные варианты течения заболевания: у одних ИЛФ прогрессирует медленно, у других развиваются обострения ИЛФ, у третьих болезнь прогрессирует очень быстро [3].

*Н.Е. Моногарова, Н.Л. Михеева, А.А. Зейналова, Т.В. Закомолдина, Е.Р. Цирковская, А.В. Сочилин*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

**ОСОБЕННОСТИ И ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЁГОЧНОГО ФИБРОЗА**

Идиопатический легочной фиброз относится к группе интерстициальных пневмоний. В последнее время встречаемость данной патологии возросла, прогноз неблагоприятный. Выделяют возможные варианты течения: стабильное (медленно прогрессирующее), быстро прогрессирующее, периоды рецидивов при любом варианте.

Приведен клинический случай, который примечателен сразу несколькими особенностями. Он свидетельствует о длительном стабильном течении идиопатического легочного фиброза (более 9 лет), а также о рецидиве заболевания, несмотря на терапию, проводимую системными глюкокортикоидами.

У пациентов с ИЛФ отмечается выраженная одышка и снижение повседневной активности, возможности терапии ограничены, болезнь имеет очень плохой прогноз. У пациентов с ИЛФ наблюдаются различные сценарии течения заболевания: у одних ИЛФ прогрессирует медленно, у других развиваются обострения ИЛФ, у третьих болезнь прогрессирует очень быстро.

**Ключевые слова:** идиопатический легочной фиброз, качество жизни, варианты течения, клинический случай.

*N.E. Monogarova, N.L. Miheeva, A.A. Zeynalova, T.V. Zakomoldina, E.R. Tsirkovskaya, A.V. Sochilin*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

**CHARACTERISTICS AND COURSE VARIANTS OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS**

Idiopathic pulmonary fibrosis relates to interstitial pneumonia group. So far, intensity of the pathology under consideration has grown, and prognosis is poor. Possible course variants specified are: slowly progressing, rapidly progressing, and recurrent periods for either of variants.

The given case history is interesting for several features at once. It shows the long-time stable course of idiopathic pulmonary fibrosis (more than 9 years) and also about the disease recurrence, despite the ongoing therapy with systemic glucocorticoids.

Pronounced dyspnea and reduction of activities of daily living are reported in patients with IPF, therapy options are restricted, the disease has an extremely poor prognosis.. Various scenarios of the disease course are observed in patients with IPF, in some patients IPF progresses slowly, in others exacerbations of IPF develop, in third, the disease progresses very quickly.

**Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis, quality of life, course variants, case history.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гаврисюк В. К., Ячник А. И., Лещенко С. И., Меренкова Е.А., Лискина И. В. Идиопатический легочный фиброз: клиника, диагностика, лечение. Український пульмонологічний журнал. 2012; 3: 55-59.
2. Travis W. D., Costabel U., Hansell D. M. 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 (6): 733-748. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
3. Фещенко Ю. И., Гаврисюк В. К., Лещенко С. И., Моногарова Н. Е., Полищук В. В. Качество выявления и лечения больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. Український терапевтичний журнал. 2008; 1: 32-36.
4. Петров Д. В., Овсянников Н. В., Кононенко А. Ю., Пьяникова Н. Г. Идиопатический легочной фиброз: новые горизонты терапии. Омский научный вестник. 2015; 1 (138): 21-25.
5. Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Jim J. Egan. Идиопатический легочный фиброз: Доказательно-основанное руководство по диагностике и ведению. Официальное положение АТО/ЕРО/ЯРО/АЛІАТ. Подготовлено к печати на русском языке С. И. Лещенко. Український пульмонологічний журнал. 2011; 2: 65-72.

**REFERENCES**

1. Gavrisyuk V. K., Yachnik A. I., Leshchenko S. I., Merenkova E.A., Liskina I. V. Idiopaticheskii legochnyi fibroz: klinika, diagnostika, lechenie [Idiopathic pulmonary fibrosis: clinic, diagnostics, treatment]. Ukraïns'kii pul'monologichnii zhurnal. 2012; 3: 55-59 (in Russian).
2. Travis W. D., Costabel U., Hansell D. M. 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 (6): 733-748. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
3. Feshchenko Yu. I., Gavrisyuk V. K., Leshchenko S. I., Monogarova N. E., Polishchuk V. V. Kachestvo vyyavleniya i lecheniya bol'nykh idiopaticheskim fibroziruyushchim al'veolitom [Quality of the exposure and treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis]. Ukraïns'kii terapevtichnii zhurnal. 2008; 1: 32-36 (in Russian).
4. Petrov D. V., Ovsyannikov N. V., Kononenko A. Yu., P'yannikova N. G. Idiopaticheskii legochnoi fibroz: novye gorizonty terapii [Idiopathic lung fibrosis: new therapy horizons]. Omskii nauchnyi vestnik. 2015; 1 (138): 21-25 (in Russian).
5. Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Jim J. Egan. Podgotovleno k pechati na russkom yazyke S. I. Leshchenko. oftsial'noe polozhenie ATO/ERO/YaRO/ALAT: idiopaticheskii legochnyi fibroz: dokazatel'no-osnovannoe rukovodstvo po di-

6. Российское респираторное общество. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза: Федеральные клинические рекомендации. М., 2016. 29.
7. Цветкова О. А., Рогова Е. Ф., Воронкова О. О., Агапова О. Ю., Генерозов Э. В. Описание случая семейного идиопатического легочного фиброза. Пульмонология. 2009; 6: 112-117.
8. Авдеев С. Н. Различные варианты течения идиопатического легочного фиброза: фенотипы и коморбидные состояния. Практическая пульмонология. 2016; 2: 37-46.
9. Авдеев С. Н. Идиопатический легочной фиброз: современная концепция и подходы к диагностике. Практическая пульмонология. 2014; 4: 16-23.
10. Визель А. А., Визель И. Ю., Амиров Н. Б. Идиопатический легочной фиброз: состояние проблемы. Вестник современной клинической медицины. 2017; 10 (1): 14-21.
11. Авдеев С. Н. Идиопатический легочной фиброз: современные подходы к терапии. Практическая пульмонология. 2015; 1: 22-31.
12. Гаврисюк В. К. Принципы лечения больных идиопатическим легочным фиброзом. Український пульмонологічний журнал. 2017; 1: 5-10.
13. Авдеев С. Н., Черняев А. Л., Самсонова М. В., Мержова З. М. Обострение идиопатического легочного фиброза. Пульмонология. 2006; 4: 123.
- agnostike i vedeniyu [Idiopathic pulmonary fibrosis: evidential-founded guidance to diagnostics and treatment]. Ukraïns'kii pul'monologichnii zhurnal. 2011; 2: 65-72.
6. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. Diagnostika i lechenie idiopaticeskogo legochnogo fibroza. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii [Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis]. Federal Guidelines. М., 2016. 29 (in Russian).
7. Tsvetkova O. A., Rogova E. F., Voronkova O. O., Agapova O. Yu., Generozov E. V. Opisanie sluchaya semeinogo idiopaticeskogo legochnogo fibroza [Description of history of family idiopathic pulmonary fibrosis]. Pul'monologiya. 2009; 6: 112-117 (in Russian).
8. Avdeev S. N. Razlichnye varyanty techeniya idiopaticeskogo legochnogo fibroza: fenotipy i komorbidnye sostoyaniya [Different courses of idiopathic pulmonary fibrosis: phenotypes and comorbidities]. Prakticheskaya pul'monologiya. 2016; 2: 37-46 (in Russian).
9. Avdeev S. N. Idiopaticeskii legochnoi fibroz: sovremennaya kontseptsiya i podkhody k diagnostike [Idiopathic pulmonary fibrosis: modern conception and diagnostic approaches]. Prakticheskaya pul'monologiya. 2014; 4: 16-23 (in Russian).
10. Vizel' A. A., Vizel' I. Yu., Amirov N. B. Idiopaticeskii legochnoi fibroz: sostoyanie problem [Idiopathic pulmonary fibrosis: state of the problem]. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny. 2017; 10 (1): 14-21 (in Russian).
11. Avdeev S. N. Idiopaticeskij legochnoj fibroz: sovremennye podhody k terapii [Idiopathic pulmonary fibrosis: modern approaches to therapy]. Prakticheskaja pul'monologija. 2015; 1: 22-31 (in Russian).
12. Gavrisyuk V. K. Printsipy lecheniya bol'nykh idiopaticeskim legochnym fibrozom [Principles of treatment of Idiopathic pulmonary fibrosis patients]. Ukraïns'kii pul'monologichnii zhurnal. 2017; 1: 5-10 (in Russian).
13. Avdeev S. N., Chernyaev A. L., Samsonova M. V., Merzhova Z. M. Obostrenie idiopaticeskogo legochnogo fibroza [Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis]. Pul'monologiya. 2006; 4: 123-127 (in Russian).