

# Идиопатический легочный фиброз: от диагностики к лечению

Е.И.Шмелев✉

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2

✉ eishmelev@mail.ru

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – тяжелая прогрессирующая болезнь с быстро (в течение нескольких лет) наступающим летальным исходом. Болезнь возникает во второй половине жизни, число больных возрастает. В 2011 г. опубликовано официальное соглашение Американского торакального общества и Европейского респираторного общества, представившее современную классификацию идиопатических интерстициальных пневмоний. Важной характеристикой течения заболевания является характер его прогрессирования. Выделяют по меньшей мере 3 варианта (фенотипа) течения ИЛФ. Особое место в течении ИЛФ занимают обострения. В Российском респираторном обществе созданы национальные рекомендации по диагностике и лечению больных ИЛФ с учетом международных соглашений, регистр больных ИЛФ.

**Ключевые слова:** идиопатический легочный фиброз, диагностика, лечение.

**Для цитирования:** Шмелев Е.И. Идиопатический легочный фиброз: от диагностики к лечению. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 30–34.

DOI: 10.26442/2075-1753\_20.3.30-34

## Review

### Idiopathic pulmonary fibrosis: from diagnosis to treatment

E.I.Shmelev✉

Central Research Institute of Tuberculosis. 107564, Russian Federation, Moscow, Yauzskaja alleyia, d. 2

✉ eishmelev@mail.ru

#### Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a severe progressive disease with a rapidly (for several years) onset fatal outcome. The disease occurs in the second half of life, the number of patients increases. In 2011, an official agreement between The American thoracic society and the European respiratory society was published, presenting a modern classification of idiopathic interstitial pneumonia. An important characteristic of the course of the disease is the nature of its progression. Allocate at least 3 options (phenotype) of the IPF. A special place within the IPF is worsening. The Russian respiratory society has established National recommendations for the diagnosis and treatment of patients with IPF, taking into account international agreements, the register of patients with IPF.

**Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis, diagnosis, treatment.

**For citation:** Shmelev E.I. Idiopathic pulmonary fibrosis: from diagnosis to treatment. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 30–34. DOI: 10.26442/2075-1753\_20.3.30-34

Идиопатический легочный фиброз – ИЛФ (idiopathic pulmonary fibrosis) – специфическая форма прогрессирующей интерстициальной болезни неизвестной природы, возникающей у лиц старшего возраста, поражающей изолированно легкие и ассоциирующейся с гистологическими и рентгенологическими признаками обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [1]. ИЛФ – тяжелая прогрессирующая болезнь с быстро (в течение нескольких лет) наступающим летальным исходом. Болезнь возникает во второй половине жизни, число больных растет, доходя до 90 случаев на 10 тыс. лиц старше 65 лет [2]. Особенностью ИЛФ является прогрессирование болезни, не связанное с воспалением, в отличие от большинства интерстициальных болезней легких (ИБЛ). Это фатальное заболевание выделено из большой гетерогенной группы ИБЛ. История ИЛФ сложна, отражает многие, порой взаимоисключающие взгляды и является частным проявлением эволюции научной мысли в медицине [3–5]. Легочный фиброз ранее обычно рассматривался как исход болезней легких, но не всегда удавалось установить причину возникновения и прогрессирования фиброзообразования в легких. Все предшествующие классификации относятся к истории проблемы и отражают эволюцию взглядов на ИБЛ.

В 2011 г. опубликовано официальное соглашение Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS), представившее современную классификацию идиопатических ИП (ИИП) [1]:

Главные (major) ИИП:

- ИЛФ;
- неспецифическая ИП;
- респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИБЛ;

- десквамативная ИП;
- криптогенная организирующаяся пневмония;
- острая ИП.

Редкие ИИП:

- идиопатическая лимфоидная ИП;
- идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз;
- неклассифицируемые ИИП.

В этой классификации изъято положение об обязательной морфологической верификации ИЛФ. Это несомненный шаг вперед и главное – не последний. Об этом свидетельствует выделение «неклассифицируемых» интерстициальных заболеваний. Интенсивное исследование патогенетических механизмов формирования легочного фиброза, несомненно, послужит основанием для совершенствования классификации этих загадочных болезней. По своей сути появление данной классификации означает ограничение неразберихи и терминологической эквилибристики. Тем не менее многие вопросы остаются еще неразрешенными. Например, термин «пневмония» для обозначения этих интерстициальных заболеваний не самый удачный, поскольку для врачей общей практики это повод для назначения антибиотиков с последующим формированием ятрогенной патологии. И пульмонолог в конце концов получает леченого больного с интерстициальным заболеванием легких.

Патогенез ИЛФ, конечным этапом которого является фиброзообразование в паренхиме легких, является предметом интенсивного изучения. Многие этапы этого процесса остаются невыясненными. Ранее фиброзообразование при ИЛФ, как, впрочем, и при других идиопатических интерстициальных заболеваниях, рассматривалось как

следствие хронически текущего воспалительного процесса [6]. Сегодня большинство исследователей считают, что ИЛФ характеризуется повреждением и апоптозом клеток альвеолярного эпителия, сопровождаемым прогрессирующим фиброобразованием. Прежняя парадигма воспалительной природы (альвеолит) ИЛФ вытеснена концепцией, рассматривающей ИЛФ как повреждение клеток альвеолярного эпителия, сопровождающееся незавершенным репаративным ответом.

На первых этапах патогенеза ИЛФ возникает повреждение альвеолоцитов 1-го типа, что ведет к их апоптозу и разрушению альвеолярно-эпителиального слоя [7]. Оставшиеся пневмоциты патологически активируются и секретируют профибротические цитокины – трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), хемокины и протеазы, которые служат факторами привлечения и активации фибробластов [8]. Локально активированные матриксные металлопротеиназы ведут к разрушению базальной мембраны в альвеолах. Повреждение и апоптоз клеток альвеолярного эпителия являются следствием нарушения взаимоотношения между эпителиальными и мезенхимальными составляющими в результате патологического поведения клеток, профибротических сигналов и потери ингибирующего гомеостатического контроля. Эти патологические сигналы ведут к разрушению базальной мембраны, формированию подготовительного матрикса и привлечению мезенхимальных клеток к формированию фибробластных фокусов, являющихся местами новой аккумуляции матрикса при ИЛФ [9]. Дифференциация фибробластов, синтез матрикса, его отложение и тканевое ремоделирование происходят под влиянием ТФР- $\beta$  и других факторов роста. Этот процесс формирования фиброзного матрикса становится постоянным при активации сигналов ТФР- $\beta$  и дифференциации миофибробластов [10]. Это основные первичные механизмы патогенеза ИЛФ. На этапах формирования фиброзных изменений легочной ткани присоединяются вторичные механизмы, усиливающие основной процесс.

### Клиника

Основными ранними симптомами ИЛФ являются одышка, преимущественно инспираторная, и сухой непродуктивный кашель. Эти симптомы постепенно в течение 3 мес нарастают, и по мере их нарастания происходит ограничение физической активности пациентов. При аускультации над нижними долями легких могут выслушиваться звуковые феномены в виде «треска целлофана» на выдохе – своеобразный вариант крепитации, наблюдающийся у 80% больных. Появляются первые признаки дыхательной недостаточности, сначала при нагрузке, а затем и в покое. В 25% случаев происходят изменения конечных фаланг пальцев рук. Формируется синдром «барабанных палочек» и «часовых стекол». По мере прогрессирования болезни и нарастания дыхательной недостаточности появляются цианоз и признаки недостаточности кровообращения [1, 11]. Весьма интересными представляются результаты исследования 1671 больного в Великобритании за 5 лет до установления им диагноза ИЛФ [12]. Одышка оказалась наиболее частым симптомом, за ней следует кашель. Эти находки позволили авторам предположить, что симптомы ИЛФ могут появляться за 5 лет и более до установления диагноза ИЛФ.

На определенных стадиях к ИЛФ могут присоединяться признаки гастроэзофагеального рефлюкса, что наблюдается у 90% больных и усугубляет течение заболевания [13, 14]. При этом симптомы гастроэзофагеального рефлюкса могут приниматься за проявление основного заболевания. У некоторых больных формируются легочная гипертензия [15] и расстройства дыхания во сне [16].

Важной характеристикой течения заболевания является характер его прогрессирования. Выделяют по меньшей ме-

**Таблица 1. Дифференциальная диагностика диффузных ИБЛ: дифференциально-диагностический ряд**

ИЛФ
Десквамативная ИП
Острая ИП (синдром Хаммена–Рича)
Неспецифическая ИП
Идиопатический плеврозластоз
Идиопатическая лимфоидная ИП
Неклассифицируемые ИП
Бронхиолиты
Вторичные ДЗЛ при системных заболеваниях
Саркоидоз
Гистиоцитоз Х (легочный лангерганосклеточный гистиоцитоз)
Альвеолярный протеиноз
Идиопатический легочный гемосидероз
Некротизирующие васкулиты: гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа–Стросса)
Синдром Гудпасчера
Легочные микозы
Паразитарные ДЗЛ
Респираторный дистресс-синдром
ДЗЛ при ВИЧ-инфицировании
Пневмокониозы
Экзогенные аллергические альвеолиты
Лекарственные ДЗЛ
Радиационные ДЗЛ
Посттрансплантационные ДЗЛ
Микобактериозы

Примечание. ДЗЛ – диссеминированные заболевания легких.

ре 3 варианта (фенотипа) течения ИЛФ: относительно стабильный вариант, протекающий без обострений с медленным прогрессированием [17], фенотип с частыми обострениями и фенотип с быстрым неуклонным прогрессированием [18–20]. Прогностически неблагоприятными являются варианты ИЛФ при сочетании с эмфиземой. Сопутствующие болезни вносят свой вклад в тяжесть ИЛФ.

Особое место в течении ИЛФ занимают обострения. Обострение ИЛФ принято рассматривать как «необъяснимое нарастание одышки в течение 30 дней» [20]. Причины возникающего ухудшения не должны быть связаны с устанавливаемыми факторами: инфекция, пневмоторакс, тромбоэмболия легочной артерии и др. При обострении ИЛФ нарастают все основные симптомы: одышка, гипоксемия, появление новых теней на рентгенограмме. В настоящее время причины возникновения, вопросы профилактики и лечения обострений ИЛФ остаются предметом активного изучения и не получены однозначные ответы на каждый из вопросов [21].

### Диагностика

Диагностика ИЛФ представляет собой очень сложную задачу. Ошибки на этом этапе ведут порой к непоправимым трагическим последствиям. Важнейшими ориентирами при диагностике являются следующие:

- Клинические проявления ИЛФ не обладают достаточной специфичностью. Аналогичная симптоматика может наблюдаться и при других ИБЛ [11, 22].
  - Необходимо исключить известные причины диффузного поражения легких: ревматические болезни, болезнь Крона и др. [1]. Следует помнить, что ИЛФ – идиопатическая болезнь (с неустановленными причинами).
  - Диагностика ИЛФ практически невозможна без применения компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). Это связано в основном с неспецифичностью клинических проявлений ИЛФ. И даже при выявлении интерстициальных изменений при выполнении КТВР перед врачом встает обширный дифференциально-диагностический ряд заболеваний со схожей симптоматикой, требующий выделения ИЛФ (табл. 1) [4, 5].
- Для приближения к диагнозу ИЛФ выработаны рентгенологические критерии (табл. 2) [1].

Использование этого подхода значительно облегчает диагностику ИЛФ по обнаружению признаков ОИП –

Вероятность ИЛФ	КТ-картина
Полная	1. Субплевральное расположение в нижних долях 2. Ретикулярные тени 3. Сотовое легкое ± тракционные бронхоэкстазы 4. Отсутствие признаков несоответствия
Возможная	1. Субплевральное расположение в нижних долях 2. Ретикулярные тени
Нет вероятности (несоответствие)	1. Верхне-/среднедолевая локализация 2. Перибронховаскулярная локализация 3. Выраженное «матовое стекло» 4. Участки консолидации 5. Множественные кисты

рентгеноморфологическое название образа, наблюдаемого при ИЛФ. В феврале 2018 г. в «The Lancet Respiratory Medicine» опубликовано предложение экспертов Флейшнеровского общества (Fleishner Society) по дальнейшему совершенствованию КТВР-критериев диагностики ИЛФ (табл. 3) [23].

Но, поскольку образ ОИП может быть обнаружен и при других заболеваниях, предлагается выделять группы заболеваний, при которых наблюдается картина ОИП (P. Wolters и соавт., 2018); табл. 4 [24].

Конечно, это деление весьма условно и может подвергаться критике, но само выделение неидиопатических интерстициальных заболеваний, проявляющихся на КТВР образом ОИП, весьма прогрессивно в плане диагностики ИЛФ и предполагает коллегиальный подход при постановке диагноза (пульмонолог + рентгенолог + морфолог).

Функциональные методы исследования – важный компонент как в диагностике ИЛФ, так и в мониторинге течения заболевания [25]. Для больных ИЛФ характерны респираторные нарушения функции внешнего дыхания со снижением жизненной емкости легких, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), диффузионной способности легких [26, 27]; гипоксемия, сначала появляющаяся при нагрузке, а по мере прогрессирования болезни – и в покое [27]. При этом снижение каждого из показателей характеризует степень прогрессирования болезни. ФЖЕЛ – важный показатель прогрессии ИЛФ и может быть использован как прогностический фактор [1]. Выделены 3 категорий больных ИЛФ предполагает основные характеристики динамики ФЖЕЛ:

- функционально стабильные пациенты – снижение ФЖЕЛ максимум на 5% за 6–12 мес;
- снижение ФЖЕЛ от 5 до 10% прогнозирует прогрессирование;
- снижение на 10% и более ассоциируется с 4- или 8-кратным риском смерти в ближайшие 12 мес [27].

Весьма чувствительным показателем для больных ИЛФ является снижение диффузионной способности легких [26].

Очень ответственным компонентом диагностики ИЛФ является гистологическое исследование биопсийного материала. При получении биопсийного материала для диагностики ИЛФ следует учитывать мозаичность морфологической картины и правильный выбор места биопсии. Биопсию целесообразно проводить в соответствии с рекомендациями экспертов Флейшнеровского общества (2018 г.) при неопределенном ОИП-образе или когда КТВР-образ не соответствует диагнозу ИЛФ [23]. Существует ряд ограничений при проведении биопсии легких:

- ATS/ERS не рекомендуют проведение трансбронхиальной биопсии легких при ИЛФ. Вопрос о криобиопсии при бронхоскопии остается открытым, так как не получены доказательства ее преимущества при ИЛФ [23]. Предпочтение отдается видеоторакоскопической или открытой биопсии [28].

- Тридцатидневная смертность при биопсии легких составляет 17% [29].
- Диффузионная способность легких для угарного газа 35% и менее – предиктор высокого риска смерти [30, 31].
- Биопсия может спровоцировать обострение ИЛФ или развитие острого легочного повреждения [30, 31].
- Не следует проводить биопсию легких у пациентов старше 65 лет или пациентов с диффузионной способностью легких для угарного газа 45% и менее [30].

Ранее, в классификации 2000 г., рекомендовалась морфологическая верификация ИЛФ. Теперь отношение к инвазивным методам диагностики изменилось.

Итак, если вы решаетесь на биопсию легкого, следует взвесить вероятность нанесения вреда больному. Нужно понимать, что обследование не должно приносить больному больше неудобств, чем сама болезнь.

Особую сложность в диагностике ИЛФ представляют так называемые леченые больные [3]. Проводимая, порой длительно, терапия больного ИЛФ с применением антибиотиков, противотуберкулезных препаратов и кортикостероидов может существенно модифицировать клинические и рентгенологические признаки болезни, что значительно затрудняет диагностику. В подавляющем большинстве в этих ситуациях начинается активное лечение двусторонней пневмонии или туберкулеза с формированием лекарственного поражения не только легких. Многое в правильной и своевременной диагностике ИЛФ зависит от опыта и образованности врача.

Очень заманчивым является использование биомаркеров в диагностике ИЛФ. Были определены наиболее вероятные биомаркеры для диагностики ИЛФ [32, 33]:

- MUC5B – полиморфизм гена, кодирующего продукцию муцина.
- TERT (telomerase reverse transcriptase) – ведет к синдрому укороченных теломер.
- Мутации генов, кодирующих сурфактант С и А.
- ELMOD2, ген, расположенный в хромосоме 4q31, контролирует фагоцитоз апоптозных клеток и клеточную миграцию.

Однако в клинической практике применение этих биомаркеров пока неприемлемо из-за их низкой специфичности.

Множество белых пятен в понимании механизмов болезни и отсутствие специфических (абсолютных) клинических признаков ведут к большому количеству диагностических ошибок (особенно на начальном этапе). Двусторонняя пневмония – интенсивная антибиотикотерапия – стандартное «испытание» в поликлинике больного ИЛФ в начале болезни.

Основные проблемы в диагностике ИЛФ можно представить в виде перечня:

- Ошибочная трактовка данных КТ недостаточно опытных рентгенологов.
- Отсутствие четкости в трактовке «возможного» или «вероятного» наличия ИЛФ.
- Продолжается путаница относительно диагностической роли бронхоальвеолярного лаважа.
- Отсутствие интеграции клинических данных в обозначении диагностической вероятности ИЛФ, в том числе у леченых больных.
- Неумение/нежелание использовать анамнез как инструмент диагностики [5, 34].

Лечение ИЛФ – одна из наиболее трудно разрешаемых задач в пульмонологии.

Лекарственное лечение больных ИЛФ имеет большую трагическую историю, основанную на ошибочной трактовке патогенеза болезни. На ранних этапах понимания проблемы ИЛФ трактовался как воспалительное заболевание и использовались всевозможные варианты противовоспалительной терапии: кортикостероиды, разные цито-

Таблица 3. Диагностические категории ОИП при КТВР

	Типичный ОИП-образ	Вероятный ОИП-образ	Неопределенный ОИП-образ	КТВР-образ, не соответствующий диагнозу ИЛФ
Распространение	Гетерогенное базальное и субплевральное	Гетерогенное базальное и субплевральное	Варибельное или диффузное	Верхнедолевое, среднедолевое, перибронховаскулярное распространение с малым субплевральным распространением
Образы/отличительные черты	Сотовое легкое, ретикулярные тени с периферическими тракционными бронхоэктазами и бронхиолоэктазами. Отсутствие признаков альтернативного диагноза	Ретикулярные тени с периферическими тракционными бронхоэктазами и бронхиолоэктазами. Нет «сотového» легкого. Отсутствие признаков альтернативного диагноза	Наличие фиброза с некоторыми малозаметными признаками, предполагающими не ОИП-образ	Доминирующая консолидация, распространенное и выраженное «матовое стекло» (вне обострения), распространенное мозаичное обеднение рисунка с резко выраженными лобулярными воздушными ловушками на выдохе, диффузные узлы или кисты

Таблица 4. Группы заболеваний, при которых наблюдается картина ОИП

Группа	ИЛФ
Группа 1 – легочный фиброз, индуцированный дисфункцией эпителия	
Группа 2 – легочный фиброз, индуцированный дисфункцией клеток воспаления	Системная склеродермия, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, саркоидоз, гиперсенситивный пневмонит, неспецифическая ИП и др.
Группа 3 – легочный фиброз, индуцированный лекарствами или профессиональными факторами	Асбестоз, силикоз, лекарственные пневмониты
Группа 4 – легочный фиброз, связанный с курением	Десквамативная ИП, респираторные бронхиолиты, лангергансоклочеточный гистиоцитоз

статики, иммуносупрессоры, антиоксиданты. Случаи успешного применения этого подхода наблюдались при других ИИП, ошибочно расцениваемых как ИЛФ, – неспецифическая ИП, десквамативная ИП и др. В настоящее время это ушло в прошлое. Последнее международное соглашение по ИЛФ (2015 г.) [35] не рекомендует применение противовоспалительных средств. В этом соглашении, принятом представителями ATS, ERS и пульмонологических обществ Японии и латиноамериканских стран, подчеркивается нецелесообразность/бесполезность многих ранее применявшихся противовоспалительных и иммуносупрессивных средств.

Основная направленность фармакотерапии ИЛФ состоит в торможении патологической пролиферации фибробластов, ведущей к формированию фиброза. Во всем мире идет большая работа по созданию препаратов для лечения ИЛФ. Идет разработка на разных стадиях 33 медикаментозных средств лечения ИЛФ, при этом из них уже 15 синтезированных средств продемонстрировали негативные результаты. До клинического применения в лечении ИЛФ дошли пока только 2 препарата: пирфенидон и нинтеданиб (зарегистрирован в Российской Федерации под названием Варгатеф), которые одобрены Федеральным агентством по контролю пищевых и лекарственных продуктов США.

Критика и «тупики» терапии с учетом коморбидности:

- ИЛФ – болезнь второй половины жизни, когда у большинства лиц накапливаются «сосуществующие» болезни.
- В то же время рекомендации 2015 г. предупреждают об опасности полипрагмазии и ограничивают объем лекарственной терапии только антифиброзными средствами и антацидной терапией.
- В 2017 г. на конгрессе ERS в Милане неоднократно звучал тезис о необходимости у больных ИЛФ учитывать сопутствующие болезни. Также неоднозначное отношение к антацидной терапии. Якобы под влиянием антацидов формируется щелочной рефлюкс, не менее вредоносный, чем кислый.

Лечебное применение стволовых клеток с разной степенью эффективности используется в некоторых разделах

внутренней медицины. Блеомициновый фиброз у мышей – классическая модель для изучения эффективности антифибротических средств. В эксперименте применили сингенные и аллогенные стволовые клетки, полученные из легких (легочные стволовые клетки – ЛСК), для торможения развития фиброза у иммунокомпетентных крыс с воспалением легких, вызванным блеомицином. Установлено, что инфузия аллогенных ЛСК уменьшает прогрессирование воспаления и фиброзирование и сохраняет состояние эпителия и эндотелия, не вызывая значительного иммунного отторжения. Результаты проливают свет на потенциальные будущие разработки ЛСК в качестве аллогенной клеточной терапии для людей с легочным фиброзом [36].

В эксперименте на культивируемых клеточных человеческих фибробластах и на мышцах с блеомициновым фиброзом с применением олодатерола (пролонгированного  $\beta_2$ -агониста) установлено, что активация  $\beta_2$ -адренергических рецепторов тормозит фиброобразование [37].

Исходя из концепции о механизмах фиброобразования как проявления клеточного старения предложено изучение возможности селективного уничтожения стареющих клеток при ИЛФ под лозунгом: «Лучше мы убьем стареющие клетки, чем они нас» [38]. Сенолитические препараты (даратиниб + кверцетин) могут стать перспективной адьювантной терапией при ИЛФ.

Китайская народная медицина не обошла своим вниманием проблему терапии ИЛФ. Было предложено применение инъекций Данхонг – компонентов растений *radix salviae miltiorrhizae* и *flos carthami tinctoria*. Этот препарат обладает антиоксидантными свойствами, улучшает микроциркуляцию и репарацию. Используется при ишемической болезни сердца, энцефалопатиях и сахарном диабете. С 2016 г. проведено контролируемое исследование у больных ИЛФ – получены первые обнадеживающие результаты по торможению прогрессирования болезни, но пока с участием только 844 больных: 423 – экспериментальная группа; 421 – контроль. Исследования продолжаются [39].

Оксигенотерапия – важный компонент лечения больных ИЛФ, используется для коррекции гипоксии по общепринятым правилам под контролем показателей пульсоксиметрии. Реабилитационная терапия – важный компо-

нент лечения больных ИЛФ, позволяющий повышать качество жизни и толерантность к физической нагрузке. Реабилитационные мероприятия сокращают вероятность осложнений заболевания [40].

Несмотря на определенный прогресс в создании эффективных антифиброгических препаратов, трансплантация легких при ИЛФ пока остается единственным методом спасения жизни больного ИЛФ [41]. Однако организационные проблемы и вероятность множества постоперационных осложнений ограничивают возможности широкого применения этого метода.

В настоящее время идет накопление научной информации по механизмам фиброобразования с поиском реальных точек лечебного воздействия на этот сложный процесс. Ежемесячно появляется множество работ по этой проблеме. По-видимому, в ближайшее время на основании накопленных знаний произойдут существенные изменения представлений о ИЛФ.

Условно можно перечислить наиболее актуальные вопросы по проблеме ИЛФ, требующие своего разрешения:

- Ранняя диагностика.
- Сочетание разных антифиброзных препаратов: возможности и перспективы.
- Классификация: термин «пневмонии» вводит в заблуждение врачей первичного звена и нуждается в коррекции. Совершенствование классификации.

- Обеспечение доступности реальной помощи больным ИЛФ.

В Российском респираторном обществе созданы национальные рекомендации по диагностике и лечению больных ИЛФ с учетом международных соглашений, создан регистр больных ИЛФ. Современные достижения в области ИЛФ требуют их внедрения в широкую врачебную практику с привлечением не только врачей, но и организаторов здравоохранения.

#### Литература/References

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ 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.
2. Raghu G, Wycker D, Edelberg J et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810–6.
3. Илькович М.М. Интерстициальные заболевания легких: рассуждения на актуальную тему. Болезни органов дыхания (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2014; с. 4–9. / Ilkovich M.M. Interstitialnye zabolovaniia legkikh: rassuzhdeniia na aktualnuu temu. *Respiratory Organs Diseases (Suppl. Consilium Medicum)*. 2014; p. 4–9. [in Russian]
4. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. *Consilium Medicum*. 2003; 5 (4): 176–81. / Shmelev E.I. Differentsialnaia diagnostika interstitsialnykh boleznei legkikh. *Consilium Medicum*. 2003; 5 (4): 176–81. [in Russian]
5. Шмелев Е.И. Идиопатический легочный фиброз – современное состояние проблемы. *Терапевт. арх.* 2016; 88 (12): 103–8. / Shmelev E.I. Idiopatcheskii legochnyi fibroz – sovremennoe sostoiianie problemy. *Tерапевт. арх.* 2016; 88 (12): 103–8. [in Russian]
6. Илькович М.М. Интерстициальные болезни легких. В кн.: Заболевания органов дыхания. СПб., 1998; с. 109–318. / Ilkovich M.M. Interstitsialnye bolezni legkikh. V kn.: *Zabolevaniia organov dykhaniia*. SPb., 1998; s. 109–318. [in Russian]
7. Sandbo N. Mechanisms of fibrosis in IPF. In: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide*. New York: Springer Science, 2014; p. 161–205.
8. Tiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7 (2): 131–42.
9. Cool CD, Groshong SD, Rai PR et al. Fibroblast foci are not discrete sites of lung injury or repair: the fibroblast reticulum. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174 (6): 654–8.
10. Marinkovic A, Mih JD, Park JA et al. Improved throughput traction microscopy reveals pivotal role for matrix stiffness in fibroblast contractility and TGF- $\beta$  responsiveness. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 303 (3): 169–80.
11. Ryu JH, Moua T, Daniels CE et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Evolving concepts. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1130–42.
12. Hewson T, McKeever TM, Gibson JE et al. Timing of onset of symptoms in people with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2017.
13. Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA et al. Increase prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1804–8.
14. Raghu G, Yang ST, Spada C et al. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006; 129: 794–800.
15. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett S et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746–52.
16. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009; 136: 772–8.
17. Brown AW, Shlobin OA, Weir N et al. Dynamic patient counseling: A novel concept in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2012; 142: 1005–10.
18. Selman M, Carillo G, Estrada A et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis. *PloS One* 2007; 2 (57): e482.
19. Trujillo G, Meneghin A, Flaherty KR et al. TLR9 differentiates rapidly from slowly progressing forms of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Transl Med* 2010; 2 (57): ra82.
20. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (7): 636–43.
21. Lee JS, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide*. New York: Springer Science, 2014; p. 349–58.
22. Wadhwa A, Flaherty KR. The keys to making a confident diagnosis of IPF. In: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide*. New York: Springer Science, 2014; p. 77–101.
23. Lynch DA et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6 (2): 138–53.
24. Wolters PJ et al. Time for a change: is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic? *Lancet Respir Med* 2018; 6 (2): 154–60.
25. Wells AU, Ward S. Pulmonary Function tests in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide*. New York: Springer Science, 2014; p. 103–21.
26. Gibson GJ. *Clinical tests of respiratory function*. London: Chappel and Hall, 1996; p. 233–4.
27. Wells AU, Desai SR, Rubens MB et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extend observed on computer tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 962–9.
28. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA et al. Utility of lung biopsy for diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (2): 193–6.
29. Utz JP, Ryu JH, Douglas WW et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Resp J* 2001; 17 (2): 175–9.
30. Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL et al. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127 (5): 1600–5.
31. Canver CC, Mencer RM Jr. The role of open lung biopsy in early and late survival of ventilator-dependent patients with diffuse idiopathic lung disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1994; 35 (2): 151–5.
32. Mushihiro T, Wattanapokayakit S, Takahashi A et al. A genome-wide association study identifies an association of a common variant in TERT with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Genet* 2008; 45: 654–6.
33. Seibold MA, Wise AL, Speer MC et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1503–12.
34. King TE et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–92.
35. Raghu G, Bram R, Yuan Z et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Executive Summary. Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192 (2): 237–48.
36. Cores J et al. Safety and Efficacy of Allogeneic Lung Spheroid Cells in a Mismatched Rat Model of Pulmonary Fibrosis. *Stem Cells Transl Med* 2017; 6 (10): 1905–16.
37. Herrmann FE et al. Olodaterol shows anti-fibrotic efficacy in vitro and in vivo models of pulmonary fibrosis. *Br J Pharmacol* 2017; 174 (21): 3848–64.
38. Mailloux AA, Crestani B. Licence to kill senescent cells in idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J* 2017; 50 (2).
39. Xin LL, Jiang M, Zhang G, Gong JN. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2016; 41 (20): 3859–65.
40. Holland AE, Swigris DO. The role of pulmonary Rehabilitation and supplemental oxygen therapy in the treatment of patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide*. New York: Springer Science, 2014; p. 337–47.
41. Lamas DJ, Lederer DJ. Lung transplantation for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide*. New York: Springer Science, 2014; p. 363–77.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Шмелев Евгений Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: eishmelev@mail.ru