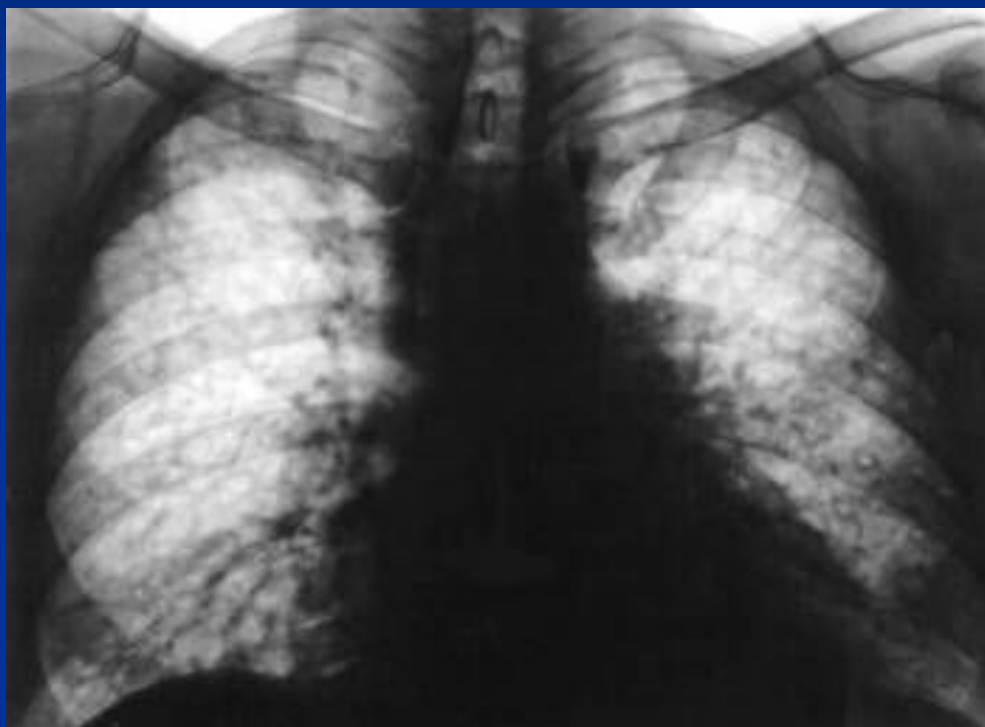


# Идиопатический фиброзирующий альвеолит



*Выполнили:* студенты 534  
группы лечебного факультета

Астана  
2011

# *Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА)*

– заболевание легких неясной природы с морфологической картиной обычной интерстициальной пневмонии, которое характеризуется нарастающей легочной недостаточностью вследствие развития преимущественно в интерстициальной ткани легких небактериального воспаления, ведущего к прогрессирующему интерстициальному фиброзу.

# Эпидемиология

ИФА является наиболее частой формой идиопатических пневмоний (80–85 %).

По сведениям Американского торакального общества, распространенность ИФА составляет **20,2** случая на 100 тыс. населения среди мужчин и **13,2** — среди женщин.

Примерно **2/3** пациентов с ИФА — старше 60 лет.

Смертность от ИФА больше в старшей возрастной группе и составляет в среднем **3,0** на 100 тыс. населения, медиана выживаемости колеблется от **2,3** до **5** лет.

За период 1995–2003 гг. показатели заболеваемости ИФА увеличились в среднем в **4** раза, по разным странам – от 7 до 30 на 100 000.

Согласно статистическим прогнозам к 2020 г. интерстициальные болезни легких по количеству “потерь лет жизни” будут сравнимы с раком легкого.

Несмотря на наличие в названии заболевания термина "идиопатический" или "криптогенный", предпринимаются активные попытки поиска причины ИФА.

Заболевание рассматривается как процесс, протекающий в несколько этапов:

- 1) первичное повреждение эпителиальных и/или эндотелиальных клеток легочной паренхимы с развитием воспалительной реакции;
- 2) восстановление структуры поврежденной ткани с накоплением мезенхимальных клеток и избыточным развитием экстрацеллюлярного матрикса/фиброза.

Этиология идиопатического фиброзирующего альвеолита окончательно не установлена. В настоящее время обсуждаются следующие возможные этиологические факторы:

- *вирусная инфекция* — так называемые латентные, «медленные» вирусы, в первую очередь вирус гепатита С и вирус иммунодефицита человека.

Предполагается также возможная роль аденовирусов, вируса Эпштейна-Барра. Вирусы являются первичными триггерами развития повреждения легочной ткани и, кроме того, происходит репликация вируса в уже поврежденной ткани, что способствует прогрессированию заболевания. Установлено также, что вирусы взаимодействуют с генами, регулирующими клеточный рост, и таким образом стимулируют продукцию коллагена, фиброобразование. Вирусы способны также усиливать уже существующее хроническое воспаление;

- *экологические и профессиональные факторы* — имеются данные о связи ИФА с длительным профессиональным контактом с металлической и древесной пылью, латунью, свинцом, сталью, некоторыми видами неорганической пыли — асбестовой, силикатной (пусковые (триггерные) факторы);
- *генетическая предрасположенность* — роль этого фактора подтверждается наличием семейных форм заболевания. Предполагается, что в основе генетической предрасположенности к ИФА лежит наследственный полиморфизм генов, кодирующих белки, участвующие в процессинге и презентации антигенов Т-лимфоцитам. В последние годы в развитии ИФА большую роль отводят генетическому дефекту — дефициту  $\alpha$ 1-антитрипсина (это способствует деструкции межальвеолярных перегородок, интерстициальной ткани, развитию эмфиземы легких) и снижению Т-супрессорной функции Т-лимфоцитов (это благоприятствует развитию аутоиммунных реакций).

# *Предположительная этиология*

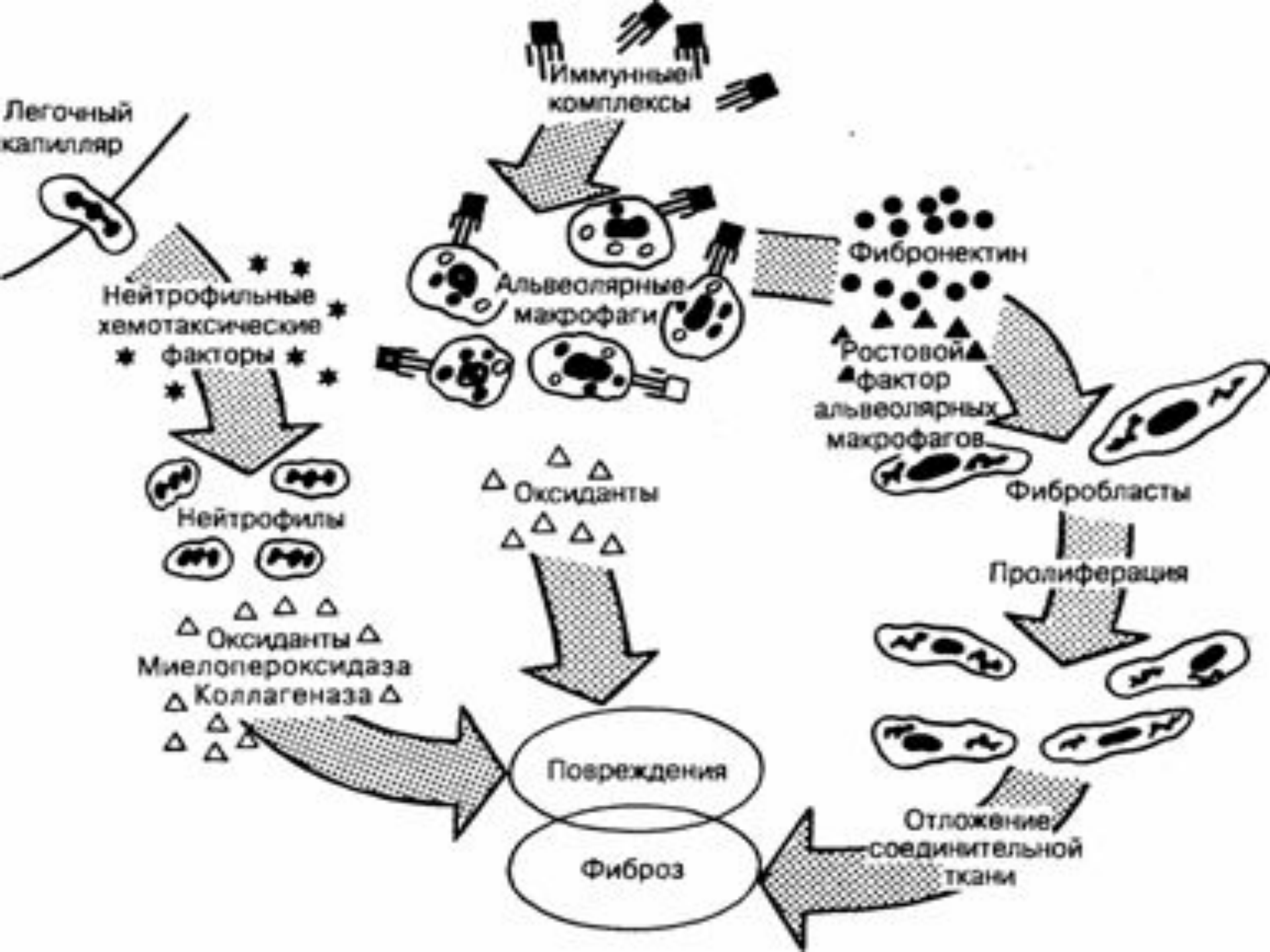
<b>Факторы риска ИФА</b>	<b>Типы ингаляционных токсинов</b>
<p>Экологическая агрессия Курение Профессиональные воздействия Лекарства Наследственность Вирусы Сопутствующие болезни</p>	<p>Газы (озон, оксид азота, оксид серы, хлор) Пары, аэрозоли, дым (оксид кадмия, кислотные аэрозоли) Неорганические частицы (комплексы никеля, асбестовые нити, кремний) Органические частицы (злаковые, пищевые добавки, хвойные, продукты переработки топлива) Радиоактивные газы и частицы (альфа- и бета-нуклиды) Смешанные (сигаретный дым, автомобильные и производственные выхлопы)</p>

При идиопатическом фиброзирующем альвеолите поражаются альвеолоциты I и II типов и интерстициальная ткань легких, состоящая из клеток мезенхимного происхождения (фибробластов, миофибробластов, реже - моноцитов, макрофагов, лимфоцитов), коллагеновых волокон и протеогликанов. Нередко в процесс бывает вовлечен эндотелий капилляров.

В норме в просвете альвеол и между альвеолоцитами всегда присутствуют клетки иммунной системы (альвеолярные макрофаги, дендритные клетки и лимфоциты, а также небольшое число нейтрофилов и эозинофилов).



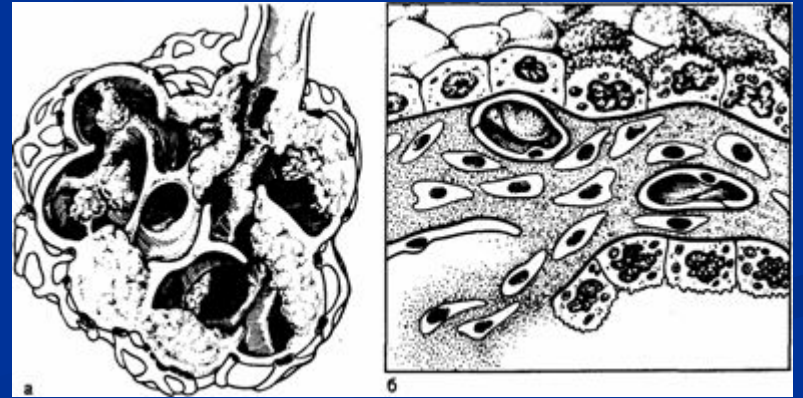
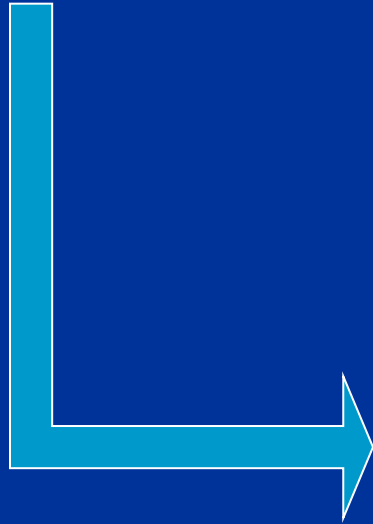
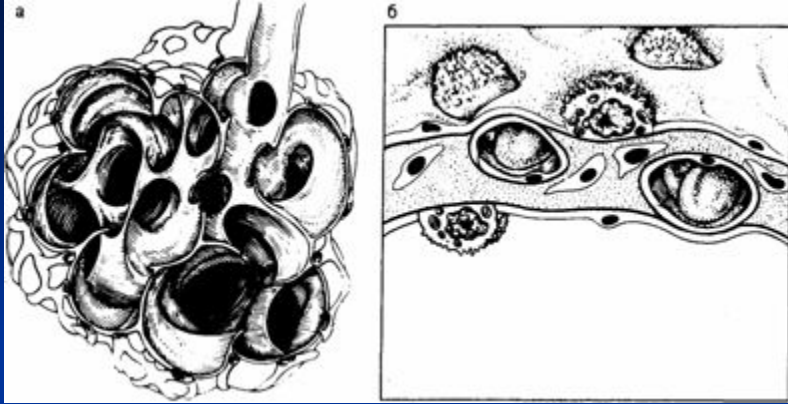
Количество А-белка сурфактанта уменьшено. Возможна пролиферация гладкомышечных клеток. Постепенно фиброз распространяется на сосуды, происходят облитерация и деформация альвеол, а в результате разрыва стенок альвеол и слияния альвеол и бронхиол формируются мелкие гладкостенные полости.





Различают 5 степеней патоморфологических изменений в легочной ткани у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом:

- I степень: отек межальвеолярных перегородок, клеточная инфильтрация, извилистость капилляров.
- II степень: экссудация серозно-фиброзной жидкости (богатой белком и окрашивающейся эозином) и клеточная экссудация в альвеолы, что приводит к облитерации альвеолярного пространства (внутриальвеолярный фиброз). Другой путь организации альвеолярного экссудата - резорбция его в межальвеолярные перегородки с уплотнением и фиброзом последних. Оба эти варианта могут сосуществовать.
- III степень: вовлечение в процесс бронхиол с образованием мелких кист и разрушением структуры альвеол.
- IV степень: нормальная структура легочной ткани полностью нарушается, кистозные полости постепенно увеличиваются.
- V степень: образование так называемого «сотового (или ячеистого) легкого». Кисты достигают 1 см в диаметре.



# Течение

По клиническому течению выделяют 3 формы идиопатического фиброзирующего альвеолита:

- острое течение - смерть наступает через 1,5-2 года после появления первых признаков заболевания;
- подострое (рецидивирующее) течение - летальный исход через 2-5 лет;
- хроническое течение, продолжительность жизни больных составляет в среднем 6- 8 лет от начала заболевания.

В последние годы значительно реже встречается острая форма болезни и преобладает рецидивирующее и хроническое течение.

# Клиническая картина

Основные жалобы – **одышка и непродуктивный кашель**. По мере развития заболевания отмечается нарастание одышки, вплоть до полной инвалидизации больного: из-за одышки больной не способен произнести фразу, предложение, не может ходить, обслуживать себя.

Начало болезни, как правило, незаметное, хотя иногда больные описывают дебют ИФА как острое респираторное заболевание. Так как болезнь прогрессирует довольно медленно, пациенты успевают адаптироваться к своей одышке, постепенно снижая свою активность и переходя к более пассивному образу жизни. Большинство пациентов на момент обследования имеют анамнез заболевания длительностью до 1–3 лет, и практически никогда – менее 3 мес. Иногда отмечается продуктивный кашель (до 20%), даже продукция гнойной мокроты, особенно у больных с тяжелыми формами ИФА.



Лихорадка не характерна для ИФА.

Другими симптомами могут быть общая слабость, артралгии, миалгии, изменение ногтевых фаланг в виде "барабанных палочек" (до 70%). По мере прогрессирования заболевания появляются признаки дыхательной недостаточности и легочного сердца: диффузный серо-пепельный цианоз, усиление II тона над легочной артерией, тахикардия, набухание шейных вен, периферические отеки. Снижение массы тела больных, вплоть до развития кахексии, является характерным признаком терминальной стадии ИФА.



*При объективном исследовании* больных ИФА выявляется **притупление перкуторного звука** над областью поражения.

Характерным аускультативным признаком является **крепитация**, встречающаяся у 3/4 больных ИФА. Ее сравнивают с "треском целлофана" или замком-молнией (хрипы "Velcro"). По сравнению с крепитацией при других заболеваниях (пневмония, бронхоэктазы, застойные процессы в легких), крепитация при ИФА более нежная: менее громкая и более высокая по частоте, выслушивается на высоте вдоха, т.е. в конечно-инспираторный период. Наиболее часто выслушивается в заднебазальных отделах, хотя при прогрессировании заболевания может выслушиваться над всей поверхностью легких и в течение всей фазы вдоха. На ранних этапах болезни базальная крепитация может ослабевать или даже полностью исчезать при наклоне больного вперед.





Характерным является так называемое «**пописки**», напоминающее скрип от трения пробки выслушивается на вдохе и преимущественно над верхними легочными полями и, главным образом, при выраженных плевропневмосклеротических процессах .

У большинства больных (83 %) отмечается **ослабленное везикулярное дыхание**.

При наличии легочной гипертензии выслушивается **акцент II тона над легочной артерией**. **Сухие хрипы** могут быть слышны у 5–10% больных и обычно появляются при сопутствующем бронхите. До 50% всех пациентов имеют **тахипноэ**.



# *Лабораторные методы исследования*



Лабораторные тесты при ИФА обычно не имеют диагностической значимости. В 90 % случаев наблюдается увеличение СОЭ, у большинства больных обнаруживаются циркулирующие иммунные комплексы, у 30 % пациентов — повышение общего уровня иммуноглобулинов. 20–40 % больных ИФА без сопутствующих диффузных заболеваний соединительной ткани имеют повышенные титры ревматоидного фактора и антинуклеарных антител.

*Исследование газового состава и кислотно-основного состояния крови:*  
гипоксемия; характерным является снижение напряжения углекислого газа и, как следствие, респираторный алкалоз.

# Функциональные легочные тесты

Рестриктивный тип нарушений вентиляционной функции легких: уменьшаются общая емкость легких (ОЕЛ) и ее составляющие — жизненная емкость (ЖЕЛ) и остаточный объем (ООЛ); на ранней стадии ИФА ЖЕЛ может быть не изменена, а уменьшение ОЕЛ происходит за счет снижения ООЛ; показатели бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)) могут быть значительно снижены, однако это связано с уменьшением статических легочных объемов — показатель ОФВ1/ФЖЕЛ остается нормальным, а чаще увеличивается. Более ранними являются нарушения диффузионной способности легких (ДЛСО): снижение ДЛСО регистрируется еще до уменьшения статических объемов и связано с утолщением альвеоло-капиллярной мембраны

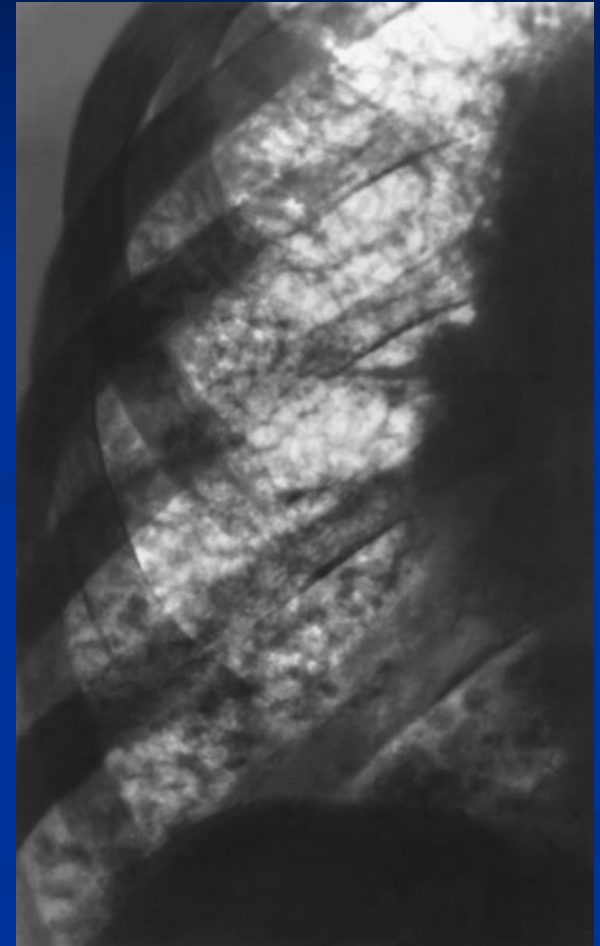


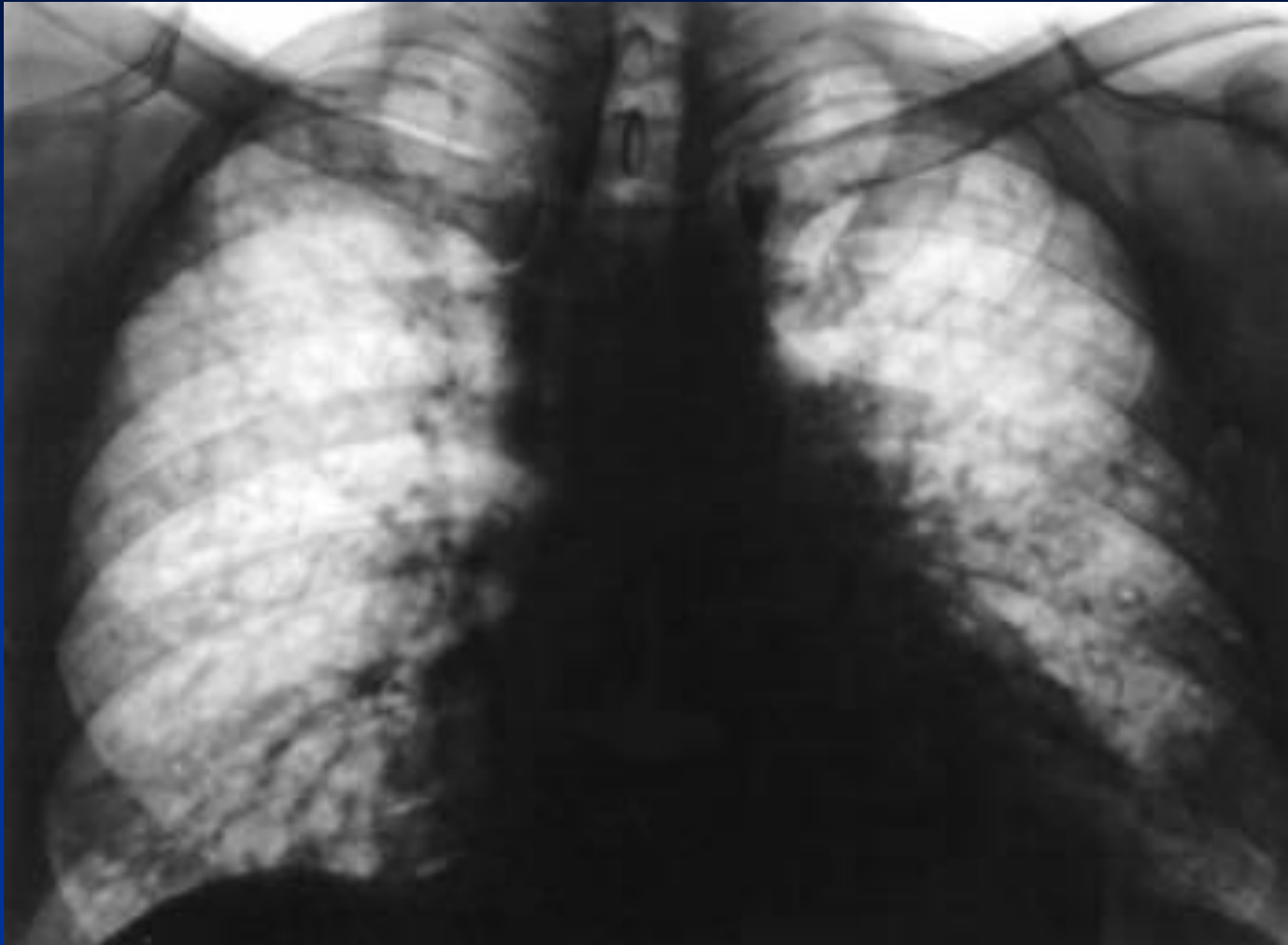




# Рентгенография грудной клетки

Наиболее частыми рентгенографическими признаками ИФА являются двусторонние изменения ретикулярного или ретикулонодулярного характера, более выраженные в нижних отделах легких. При прогрессировании заболевания ретикулярный паттерн становится более грубым, тяжистым, появляются округлые кистозные просветления (0,5–2 см), отражающие формирование "сотового легкого", могут быть видны линейные тени дисковидных ателектазов. Также на поздних стадиях ИФА рентгенологическая картина может выявлять девиацию трахеи вправо, трахеомегалию. До 16% пациентов с гистологически доказанным диагнозом ИФА могут иметь неизмененную рентгенологическую картину.

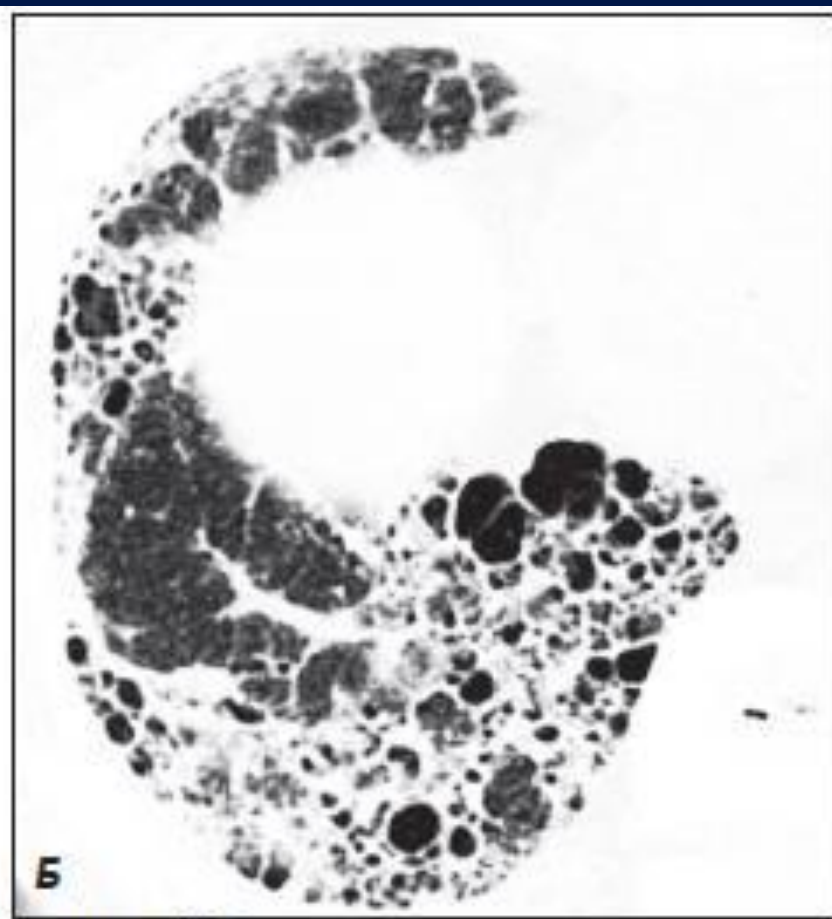
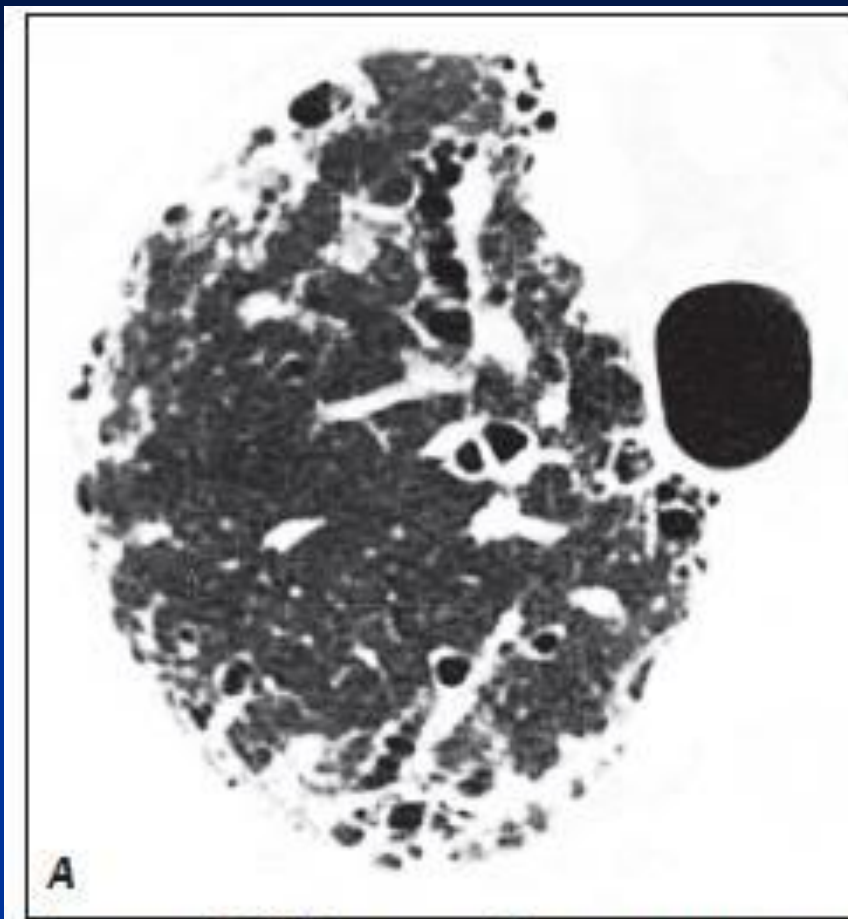


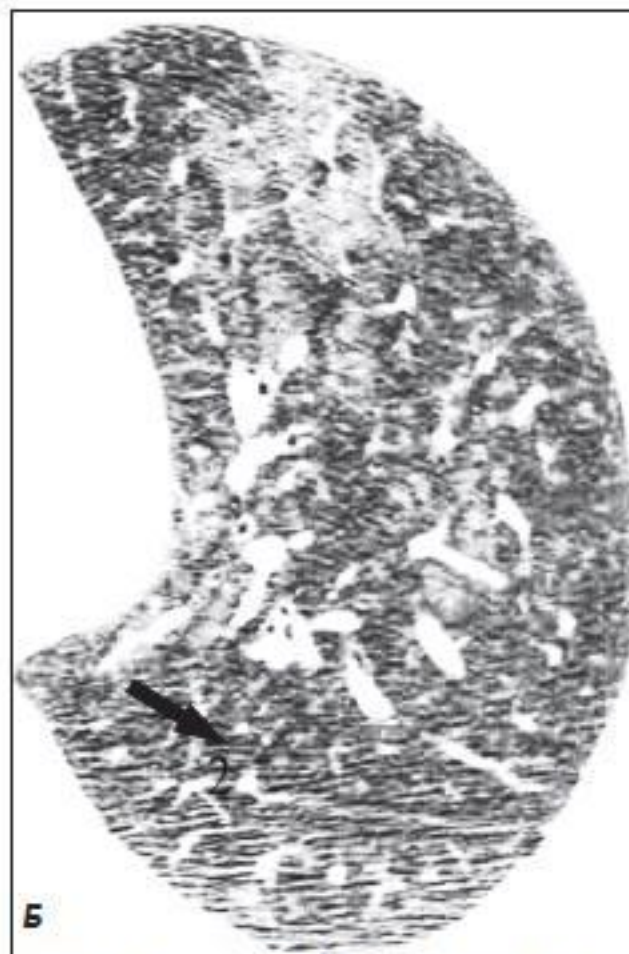
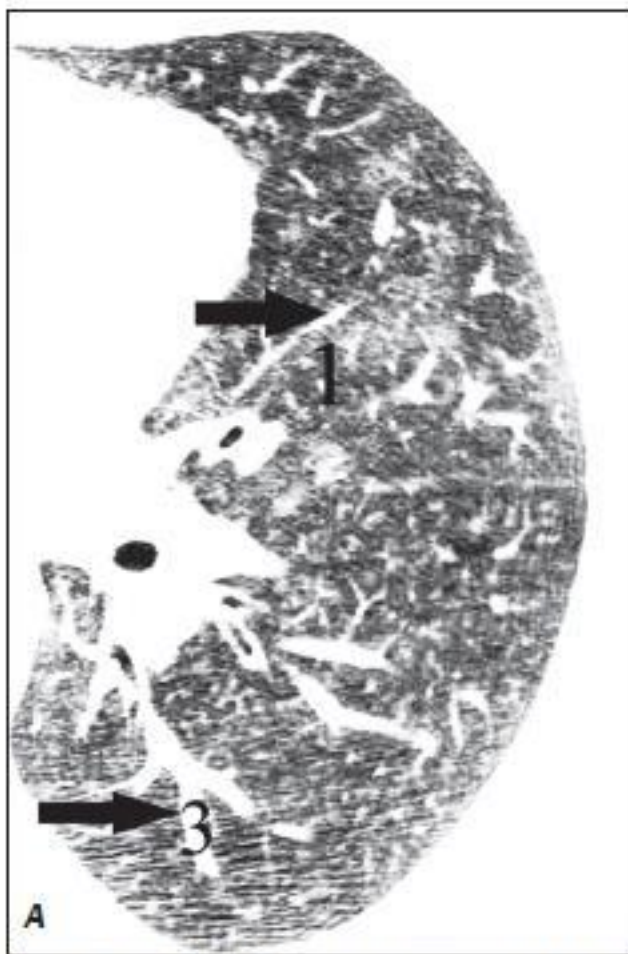


# КТВР

Ретикулярные изменения, обычно двухсторонние, отчасти связаны с тракционными бронхоэктазами; часто наблюдаются признаки формирования сотового легкого; участки «матового стекла» распространены в меньшей степени, чем ретикулярные изменения; характерны нарушения архитектоники, отражающие легочный фиброз; патологические изменения характеризуются неоднородностью и локализованы преимущественно в периферических и базальных отделах; зоны «матового стекла» могут уменьшаться в процессе лечения больных, однако наиболее характерно прогрессирование фиброза с формированием сотового легкого; точность диагностики ИФА по данным КТВР достигает 90 %

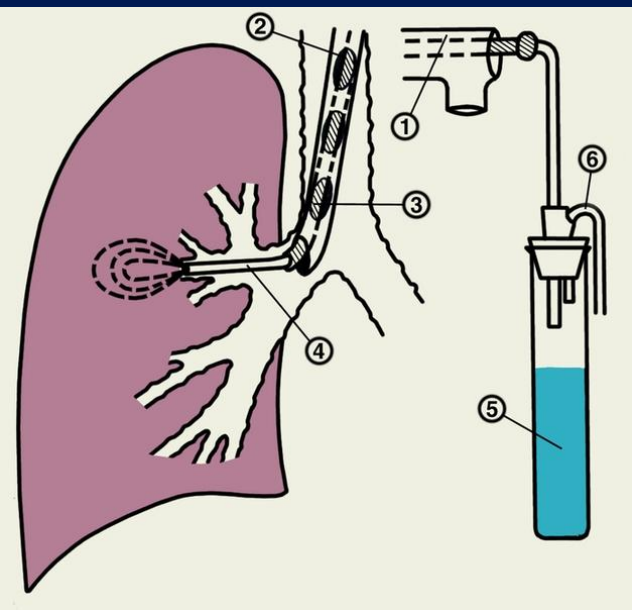






**Рисунок 5. ВРКТ-срез у больного RB-ILD. Пациентка, больная ИФА, ранняя стадия. Утолщенные междольковые перегородки (1), поля «матового стекла» (2), располагающиеся в субплевральных отделах легких. Утолщенные стенки крупных бронхов (3)**

# Бронхоальвеолярный лаваж



Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) имеет определенное диагностическое значение при ИФА, позволяет оценить течение, прогноз и мониторинг воспаления при терапии заболевания. Характерными находками БАЛ при ИФА являются **повышение общего числа клеток, увеличение числа нейтрофилов и эозинофилов**. Однако данные признаки встречаются и при других ИЗЛ (асбестоз, лекарственно-обусловленные легочные фиброзы, силикозы), что ограничивает диагностическую ценность БАЛ. Эозинофилия БАЛ, как абсолютное число, так и процент эозинофилов, может быть связана с неблагоприятным прогнозом ИФА.

*Пациенты с повышенным числом эозинофилов в лаваже имеют, как правило, плохой ответ на стероидотерапию. В некоторых случаях пациенты с ИФА могут иметь лимфоцитарный профиль БАЛ. Лимфоцитоз лаважа связан с хорошим ответом на терапию стероидами и относится к положительным прогностическим факторам заболевания. Однако не исключено, что ранние наблюдения повышения лимфоцитов БАЛ включали не только больных ИФА, но и больных с другими формами ИИП.*

# Биопсия легких

**Трансбронхиальная биопсия (ТББ)** не имеет диагностического значения при ИФА, что связано с малым размером (2–5 мм) получаемого образца и, следовательно, его меньшей информативностью. Учитывая относительную безопасность ТББ, данная процедура часто выполняется на ранних этапах обследования больных для исключения других ИЗЛ.

**Открытая биопсия легких** является "золотым" диагностическим стандартом при ИФА и позволяет не только установить диагноз, но и предсказать прогноз заболевания и возможный ответ на терапию. Менее инвазивным методом биопсии, получающим все большую популярность в последнее время, является **торакоскопическая биопсия легких (ТСБЛ)**. ТСБЛ позволяет выполнить забор такого же числа образцов, такого же размера образцов, что и при открытой биопсии, получить информацию в 95%, однако при ТСБЛ сокращается продолжительность дренажа плевральной полости, длительность пребывания больных в стационаре и число осложнений процедуры – около 9%.





## *Показания к использованию биопсии легкого:*

- невозможность установления диагноза без ее применения;
- необходимость выбора терапии;
- отсутствие признаков сотового легкого — конечной фазы многих интерстициальных болезней легких.

Для случаев ИФА, когда хирургическая биопсия легкого рискованна, экспертами ATS и ERS разработаны критерии диагностики, позволяющие с высокой вероятностью установить диагноз, не прибегая к гистологической верификации.



# *Критерии диагноза идиопатического фиброзирующего альвеолита (ATS/ERS, 2000)*

## **Большие критерии**

1. Исключение других интерстициальных заболеваний легких, вызванных известными причинами, такими как прием лекарств, экспозиция к вредным факторам внешней среды, системные заболевания соединительной ткани
2. Изменения функции внешнего дыхания, включающие рестриктивные изменения и нарушение газообмена
3. Двусторонние ретикулярные изменения в базальных отделах легких с минимальными изменениями по типу "матового стекла", по данным компьютерной томографии высокого разрешения
4. По данным трансбронхиальной биопсии или бронхоальвеолярного лаважа, нет признаков, свидетельствующих об альтернативном диагнозе

## **Малые критерии**

- 1) Возраст старше 50 лет
- 2) Незаметное, постепенное появление диспноэ при физической нагрузке
- 3) Длительность заболевания более 3 мес
- 4) Инспираторная крепитация в базальных отделах легких

*Должны присутствовать все 4 большие критерия и как минимум 3 из 4 малых критериев.*

# Дифференциальный диагноз

## *1. Синдром фиброзирующего альвеолита при диффузных болезнях соединительной ткани.*

Признаками, отличающими этот синдром от ИФА, являются:

- наличие выраженных системных проявлений (поражение кожи, почек, мышц, суставов, нервной системы);
- частое наличие синдрома полисерозита (особенно при системной красной волчанке);
- суставной синдром;
- определение в крови аутоантител, специфичных для определенных нозологических форм диффузных болезней соединительной ткани (антинуклеарных антител при системной красной волчанке, ревматоидного фактора — при ревматоидном артрите и т.д.);
- отсутствие неуклонно прогрессирующей одышки.

2. *Саркоидоз* легких от ИФА отличается следующими особенностями:

- системностью поражения (чаще всего поражаются прикорневые лимфатические узлы, легкие, кожа, суставы, реже — печень, селезенка, сердце, нервная и эндокринная системы);
- наличием синдрома Лефгрена (сочетание лифорадки, узловатой эритемы, полиартрита);
- повышением в крови уровня ангиотензинпревращающего фермента;
- отсутствием тяжелой прогрессирующей дыхательной недостаточности рестриктивного типа (у некоторых больных возможны умеренные ее проявления);
- относительно доброкачественным и малосимптомным течением;
- наличием специфических саркоидных бугорков на слизистой оболочке бронхов (выявляются при бронхоскопии);
- выявлением характерных эпителиоидно-клеточных гранул в биоптатах легочной ткани, полученных при трансбронхиальной биопсии.

### *3. Диссеминированный туберкулез легких.*

В отличие от ИФА для диссеминированного туберкулеза легких характерны:

- анамнестические данные (контакт с больным туберкулезом, перенесенный ранее туберкулез легких или других органов);
- рецидивирующие фибринозные или экссудативные плевриты;
- частое туберкулезное поражение других органов и систем (почек, позвоночника и др.);
- характерные рентгенологические изменения (множество симметричных мелкоочаговых теней по всем легочным полям величиной в 1-2 мм с зоной перифокального воспаления, иногда образование каверн);
- положительные туберкулиновые пробы;
- обнаружение туберкулезной палочки в мокроте, промывных водах бронхов.

#### 4. *Экзогенный аллергический альвеолит.*

Характерной особенностью экзогенного аллергического альвеолита является четкая связь развития заболевания с известным этиологическим фактором.

#### 5. *Пневмокониозы.*

Наиболее важными признаками, отличающими пневмокониозы от ИФА, являются:

- связь развития заболевания с работой на запыленном производстве;
- преимущественная локализация рентгенологических изменений в среднелатеральных легочных полях и тенденция к слиянию мелких очаговых теней в средние и крупные;
- выявление силикотических гранул в биоптатах легочной ткани.

#### 6. *Идиопатический гемосидероз легких.*

Основной отличительной особенностью гемосидероза легких является сочетание кровохарканья, анемии, дыхательной недостаточности рестриктивного типа.

К сожалению, современная медицина пока не располагает эффективными методами терапии ИФА. Весь используемый арсенал медикаментозной терапии практически не оказывает влияния на прогноз заболевания.

На основании имеющихся неконтролируемых и ретроспективных исследований очень трудно сделать выводы об эффективности какой-либо терапии при ИФА, тем более что интерпретация результатов исследований также затруднена и ограниченными данными об естественном течении заболевания, включением в работы гетерогенных групп больных, вариабельной длительностью терапии, невалидизированными критериями ответа на терапию и т.д. До сих пор отсутствуют данные о терапии, способной улучшить выживаемость или качество жизни больных ИФА.

# Противовоспалительная терапия

Современная терапия ИФА построена в основном на противовоспалительной терапии (**кортикостероиды и цитостатики**). В основе такого подхода принято положение, что прогрессирующий фиброз, лежащий в основе ИФА, является следствием хронического персистирующего воспаления, что хроническое воспаление предшествует и неизбежно ведет к фиброзу и агрессивное подавление воспаления может блокировать последующее формирование фиброзных изменений.

Широко используются **три режима** противовоспалительной терапии: монотерапия глюкокортикостероидами (ГКС), комбинация ГКС с азатиоприном и комбинация ГКС с циклофосфаном. Терапия ГКС приводит к объективному эффекту лишь у 15–20% больных ИФА.

**Циклофосфамид** является цитотоксическим алкилирующим препаратом, его иммуносупрессивное действие опосредуется через уменьшение числа лейкоцитов, особенно лимфоцитов. **Азатиоприн** относится к пуриновым аналогам, основным механизмом действия является блокада синтеза ДНК. Азатиоприн индуцирует лимфопению, снижает число Т- и В-лимфоцитов, подавляет синтез антител, снижает число натуральных киллеров. По сравнению с циклофосфамидом азатиоприн имеет менее выраженный иммуносупрессивный эффект, однако обладает противовоспалительным действием: блокада синтеза простагландинов, снижение проникновения нейтрофилов в очаг воспаления.

Главным контраргументом в пользу назначения цитостатиков при ИФА является высокий потенциал развития побочных эффектов, особенно при использовании циклофосфамида. Основными побочными эффектами обоих препаратов является **панцитопения** (при снижении числа лейкоцитов ниже 3 тыс./мл или тромбоцитов ниже 100 тыс./мл доза препаратов должна быть снижена). Кроме лейкопении, на фоне терапии циклофосфамидом могут развиваться такие побочные эффекты, как **геморрагический цистит, опухоли мочевого пузыря, стоматит, диарея, повышенная чувствительность организма к инфекциям**, к осложнениям терапии азатиоприном – **желудочно-кишечные нарушения, гонадо- и тератотоксичность**. При назначении цитостатиков мониторинг больных должен включать общий анализ крови еженедельно в течение первого месяца, затем 1 раз каждые 2–4 нед, при терапии циклофосфаном требуется еженедельный анализ мочи на гематурию.



# Антифиброзная терапия

Разочаровывающие результаты терапии ИФА противовоспалительными агентами привели к развитию альтернативного подхода, сфокусированного на снижении избыточной депозиции матрикса (коллагена) в легких или ускорению распада коллагена. К числу антифиброзных препаратов относятся D-пеницилламин, колхицин, интерферон, пирфенидон.

**D-пеницилламин** блокирует образование поперечных связей коллагена и препятствует дальнейшему фиброобразованию. Препарат, как правило, более эффективен при лечении фиброзирующих альвеолитов на фоне системных заболеваний соединительной ткани. Препарат обладает серьезными побочными эффектами (в том числе нефротический синдром).

**Колхицин** способен уменьшать продукцию макрофагами фибронектина, инсулиноподобного фактора роста, снижать конверсию проколлагена в коллаген, ингибировать миграцию и пролиферацию фибробластов. Однако терапия также колхицином не останавливает прогрессирования заболевания. Побочными эффектами при терапии колхицином могут быть диарея, миопатия.

**Интерферон g** подавляет пролиферацию фибробластов и продукцию матричного протеина соединительной ткани и трансформирующего фактора роста b – ТФР-b. Основными побочными эффектами интерферона являются ознобы, лихорадка и мышечные боли.

**Пирфенидон** блокирует митогенные эффекты профибротических цитокинов, снижает синтез экстрацеллюлярного матрикса и ингибирует эффекты ТФР-b.

# *Антиоксидантная терапия*

Другим подходом к терапии ИФА является применение антиоксидантной терапии, так как баланс в системе оксиданты/антиоксиданты играет важную роль в процессах повреждения и воспаления легких. В ряде исследований показан дефицит основного естественного экстрацеллюлярного антиоксиданта глутатиона на уровне альвеол.

**Н-ацетилцистеин** является предшественником глутатиона.

# *Трансплантация легких*

Трансплантация легких является на сегодняшний день наиболее радикальным способом терапии ИФА. Выживаемость больных в течение 3 лет после трансплантации по поводу ИФА составляет около 60%. Ограничивающим фактором для трансплантации часто является пожилой возраст больных ИФА и быстрое прогрессирование заболевания.

# Терапия осложнений



Кроме медикаментозной терапии, как и при других заболеваниях легких, при развитии гипоксемии используется терапия кислородом. Показания к длительной оксигенотерапии обычно не отличаются от принятых при хроническом обструктивном заболевании легких:  $PaO_2$  менее 55 мм рт. ст. в покое или  $PaO_2$

55–60 мм рт. ст. в покое при наличии признаков легочного сердца или полицитемии. Кислородотерапия способна уменьшить диспноэ, повысить интенсивность и длительность физических нагрузок у больных ИФА (Harris-Eze и соавт., 1994). При развитии легочной гипертензии кроме  $O_2$  возможно использование вазодилататоров (антагонисты кальция и др).

Развитие инфекций трахеобронхиального дерева требует использования антибактериальных и противогрибковых препаратов. Всем больным ИФА рекомендована регулярная вакцинация противогриппозными и антипневмококковыми вакцинам.

# Медикаментозное лечение

Препарат	Доза и путь введения
Кортикостероиды	Преднизолон 1–1,5 мг/кг, но не более 100 мг в день в течение 12 нед. При достижении эффекта снижение дозы до 0,25 мг/кг в день в расчете на идеальную массу тела. Поддерживающая доза 10–20 мг на длительный срок. Быстро прогрессирующий ИФА – парентеральное введение сверхвысоких доз (до 1000 мг в день)
Цитостатики	Циклофосфан 2 мг/кг, 100–150 мг/сут (начальная доза 50 мг/кг в день с последующим увеличением до максимальной). Парентеральное введение сверхвысоких доз (800–1000 мг) возможно в сочетании с кортикостероидами
Азатиоприн	1–2 мг/кг до 200 мг/сут
Колхицин	До 1,2 мг/сут
Циклоспорин	10 мг/кг в сут, продолжительность курса индивидуальна
Альфа-липоевая кислота	600–1200 мг/сут внутривенно или перорально (общая продолжительность курса до 2 мес)
N-ацетилцистеин	600–1800 мг/сут внутривенно или перорально (общая продолжительность курса до полугода)
Простагландины E1 (алпростадил)	Внутривенно 30 мкг/кг/сут курсом 10 дней в сочетании с пероральным приемом препаратов пентоксифиллина

# Оценка эффективности лечения

## *1. Клиническое улучшение.*

Наличие не менее двух из следующих критериев в течение двух последовательных визитов в период от 3 до 6 месяцев лечения:

- а) симптомы: уменьшение степени одышки и тяжести кашля;
- б) радиология: уменьшение паренхиматозных изменений по данным рентгенографии или КТВР легких;
- в) физиология: улучшение, определяемое наличием не менее двух из следующих критериев:
  - $\geq 10\%$  увеличение TLC2 или FVC3 (минимум 200 мл);
  - $\geq 15\%$  увеличение DLCO4 (минимум 3 мл/мин/мм рт.ст.);
  - значительное улучшение ( $\geq 4$  %-единиц,  $\geq 4$  мм рт.ст.) SaO25 или PaO26, измеренных при проведении теста с физической нагрузкой.

## *2. Клиническая стабилизация.*

Наличие не менее двух из следующих критериев в течение двух последовательных визитов в период от 3 до 6 месяцев лечения:

- а) симптомы: нет значительных изменений;
- б) радиология: нет значительных изменений;
- в) физиология: стабилизация, определяемая наличием не менее двух из следующих критериев:
  - $< 10\%$  изменение TLC или FVC;
  - $< 15\%$  изменение DLCO;
  - нет значительных изменений SaO2 и PaO2, измеренных при проведении теста с физической нагрузкой.

### **3. Отсутствие эффекта (после 6 месяцев терапии):**

- а) симптомы: увеличение степени одышки и тяжести кашля, не связанное с другими факторами;
- б) радиология: увеличение паренхиматозных изменений, или признаков сотового легкого, или признаков легочной гипертензии по данным рентгенографии или КТВР легких;
- в) физиология: ухудшение, определяемое наличием не менее двух из следующих критериев:
  - $\geq 10\%$  уменьшение TLC или FVC;
  - $\geq 15\%$  уменьшение DLCO;
  - значительное ухудшение ( $\geq 4$  %-единиц,  $\geq 4$  мм рт.ст.) SaO<sub>2</sub> или PaO<sub>2</sub>, измеренное при проведении теста с нагрузкой.

Эффективность лечения больных ИФА прежде всего зависит от сроков начала терапии. Назначение противовоспалительных и цитостатических средств на ранней стадии заболевания повышает эффективность терапии и улучшает прогноз.

КТВР — компьютерная томография высокого разрешения

TLC — общая емкость легких

FVC — форсированная жизненная емкость легких

DLCO — диффузионная способность легких по оксиду углерода

SaO<sub>2</sub> — насыщение артериальной крови кислородом

PaO<sub>2</sub> — напряжение артериальной крови кислородом

# Прогноз и причины смерти больных ИФА

Традиционно считалось, что выживаемость больных ИФА не превышает 5 лет, однако эти данные основаны на исследованиях, проведенных среди пациентов ИФА, наблюдающихся в крупных специализированных центрах. Исследование, включавшее больных ИФА, наблюдаемых врачами общей практики в общей популяции, показало, что реальная выживаемость больных ИФА еще ниже. Средняя выживаемость больных ИФА составила всего 2,9 лет..

Прогноз несколько лучше у женщин, у более молодых пациентов, при анамнезе заболевания менее 1 года. Кроме того, к доказанным прогностическим факторам относятся ответ больных на терапию глюкокортикостероидами (обычно в течение 3 мес), выраженность фиброза по данным биопсии легких и КТВР.

Наиболее частой причиной смерти больных является **дыхательная недостаточность** как естественное следствие прогрессирования заболевания. В исследовании, посвященном анализу 550 случаев ИФА, дыхательная недостаточность в структуре смертности занимала 39%, другими причинами летальности были: сердечная недостаточность, бронхогенная карцинома, ишемическая болезнь сердца и другие события. В этом же исследовании рак легких был обнаружен у 29 (12,6%) умерших больных – на фоне ИФА возможно развитие любой формы рака легкого: наиболее частыми гистологическими вариантами являются плоскоклеточный рак и аденокарцинома, описаны развитие бронхоальвеолярного рака, гигантоклеточного рака.

# *Контрольные тесты*

Доказанный этиологический фактор развития идиопатического фиброзирующего альвеолита:

- A. вирусы, бактерии
- B. аллергические процессы
- C. токсины
- D. аутоиммунный фактор
- E. этиология не установлена



Патогенетическим субстратом, определяющим клиническую картину идиопатического фиброзирующего альвеолита является:

- A. отек межальвеолярных перегородок
- B. клеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок
- C. облитерация альвеол фиброзной тканью
- D. облитерация капилляров фиброзной тканью
- E. все перечисленное верно

Наиболее характерным аускультативным  
признаком при ИФА является:

- A. Жесткое дыхание
- B. Сухие рассеянные хрипы
- C. Шум трения плевры
- D. Крепитация
- E. Влажные мелкопузырчатые хрипы

Какие анамнестические данные имеют наибольшее диагностическое значение при идиопатическом фиброзирующем альвеолите?

- A. длительный субфебрилитет
- B. прогрессирующая одышка
- C. возраст
- D. длительность заболевания
- E. пол

## Рентгенологическая картина, характерная для ИФА:

- A. утолщение междолевой плевры, деформация купола диафрагмы с ограничением ее подвижности
- B. инфильтрация различного размера с неоднородной внутренней структурой, размытым наружным контуром.
- C. округлые кистозные просветления, «сотовое легкое»
- D. усиление легочного рисунка в прикорневых и базальных отделах лёгких.
- E. участок просветления, лишенный легочного рисунка, расположенный по периферии легочного поля и отделенный четкой границей

К большим диагностическим критериям идиопатического фиброзирующего альвеолита HE относят (ATS/ERS, 2000):

- A. исключение других интерстициальных заболеваний легких, вызванных известными причинами
- B. изменение функции внешнего дыхания, включающее рестриктивные изменения и нарушения газообмена
- C. инспираторная крепитация в базальных отделах лёгких
- D. двусторонние ретикулярные изменения в базальных отделах легких с минимальными изменениями по типу «матового стекла» по данным компьютерной томографии высокого разрешения
- E. по данным трансбронхиальной биопсии или бронхоальвеолярного лаважа, нет признаков, свидетельствующих об альтернативном диагнозе

«Золотым» стандартом диагностики идиопатического фиброзирующего альвеолита является:

- A. рентгенография
- B. спирография
- C. сцинтиграфия легких
- D. ангиопульмонография
- E. исследование биоптата лёгких