



Идиопатический легочный фиброз: современная концепция и подходы к диагностике

С.Н. Авдеев

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является наиболее частым заболеванием из группы интерстициальных заболеваний легких и встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста. На протяжении последнего десятилетия произошли значительные изменения не только в подходах к диагностике ИЛФ, но также и в определении ИЛФ. В данной статье представлены современные данные об эпидемиологии ИЛФ, приведены результаты новых исследований патогенеза ИЛФ, основные подходы к диагностике заболевания, представлены новые данные о течении ИЛФ и наиболее часто встречаемых сопутствующих заболеваниях.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, идиопатический легочный фиброз, классификация, диагностика, сопутствующие заболевания.

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является наиболее частым заболеванием из группы интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) и встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста [1–3]. В среднем на долю ИЛФ приходится от 20 до 30% всех случаев ИЗЛ, заболевание, как правило, имеет неуклонно прогрессирующее течение, приводя к развитию дыхательной недостаточности и смерти больного. Идиопатический легочный фиброз – одна из форм идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП) и среди них также является наиболее распространенным заболеванием [4–7].

Определение ИЛФ

На протяжении последнего десятилетия произошли значительные изменения не только в подходах к диагностике ИЛФ, но также и в определении ИЛФ.

Возможно, что самое первое описание заболевания, которое сегодня называется ИЛФ, было представлено G.E. Rindfleisch в 1897 г. как “кистозный цирроз легких” (Cirrhosis cystica Pulmonum) [8]. В течение многих лет ИЛФ (другими синонимами ИЛФ являются идиопатический фиброзирующий альвеолит и криптогенный фиброзирующий альвеолит) определяли как прогрессирующее фиброзное воспалительное заболевание легочной паренхимы неясной природы, которое включало ряд сходных кли-

нико-патологических состояний, в настоящее время рассматривающихся как отдельные заболевания [1, 9, 10]. Широкое внедрение в клиническую практику компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) позволило получить более детальное описание картины изменения легочной паренхимы и внести уточнения в морфологическую классификацию ИИП, дало возможность проводить дифференциальную диагностику между различными ИЗЛ и привело к более точному определению ИЛФ.

В конце 1990-х годов в нескольких исследованиях были продемонстрированы взаимосвязи между прогнозом и различными гистопатологическими паттернами ИИП [11–13]. Гистопатологический паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) был ассоциирован с самым плохим прогнозом по сравнению с остальными формами ИИП, такими как неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) и десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП). Обычная интерстициальная пневмония – морфологический тип повреждения легких с вариегатным паттерном, при котором в паренхиме легких чередуются участки нормальной и патологически измененной ткани легких, т.е. временная гетерогенность фиброза, состоящего из очагов фибробластических фокусов, расположенных среди ацеллюлярной плотной фиброзной ткани, что приводит к развитию деформации архитектуры паренхимы и формированию “сотового легкого” (рис. 1) [1, 7].

Данные изменения преобладают в субплевральных и парасептальных зонах легких. Фиб-

Сергей Николаевич Авдеев – профессор, рук. клинического отдела ФГБУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России, Москва.



робластические фокусы обычно находятся на границе между участками с фибротически измененной и нормальной легочной паренхимой.

В 2000 г. в международном согласительном документе ИЛФ был определен как гистопатологический паттерн ОИП неизвестной природы, т.е. при отсутствии известной причины повреждения легких как прием лекарственных препаратов, контакт с ингаляционными и профессиональными факторами, лучевая терапия и системные заболевания соединительной ткани [2]. Данное определение используется и в настоящее время [1].

Эпидемиология

В США заболеваемость ИЛФ составляет от 7 до 17 на 100 000 человек в год, в то время как распространенность ИЛФ варьирует от 20 до 60 человек на 100 000 общей популяции [14–17]. Средний возраст больных на момент установления диагноза ИЛФ колеблется от 50 до 85 лет [1–3, 18, 19]. Интерстициальный легочный фиброз довольно редко встречается у пациентов моложе 50 лет (общая доля которых среди больных ИЛФ составляет от 2 до 15%) [16, 17, 20]. Среди пациентов с ИЛФ преобладают мужчины, соотношение мужчин к женщинам составляет приблизительно 1,5 : 1 [14, 15]. У 1–4% от всех больных ИЛФ имеется семейный анамнез легочного фиброза [21–24]. По сравнению со спорадическими формами ИЛФ семейные формы легочного фиброза встречаются у пациентов более молодого возраста [24].

Согласно данным эпидемиологических исследований, показана ассоциация ИЛФ с курением, а также с экспозицией к органическим и неорганическим видам пыли, фармакологической терапией, инфекционными факторами, такими как вирус Эпштейна–Барр [25]. Несмотря на большое число исследований, в которых продемонстрированы данные ассоциации, роль этих агентов в этиологии ИЛФ по-прежнему неясна.

Патогенез

Причины ИЛФ по-прежнему остаются неизвестными. Неэффективность противовоспалительной терапии при лечении ИЛФ, в том числе высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС), явилась причиной сомнений о ведущей роли хронического воспаления в развитии фиброза паренхимы при данном заболевании. В настоящее время принято считать, что основным механизмом, приводящим к развитию прогрессирующего легочного фиброза, являются повторные и персистирующие повреждения альвеолярного эпителия с их последующим дисрегулируемым восстановлением [14, 15, 26]. Основными клет-

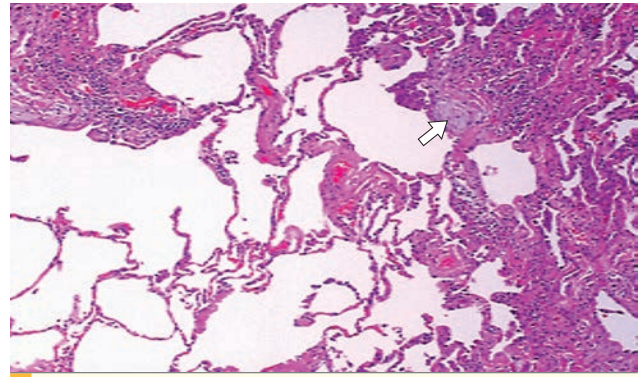


Рис. 1. Идиопатический легочный фиброз: гистологическая картина обычной интерстициальной пневмонии (стрелка).

ками, ответственными за развитие фиброзной перестройки легких, являются миофибробласты и их предшественники [27–29]. Механизмы, лежащие в основе рекрутирования и пролиферации данных клеток, нуждаются в уточнении, однако уже сейчас известно, что они опосредуются с помощью большого количества медиаторов, включающих цитокины, хемокины, фиброгенные факторы, протеины коагуляции, оксиданты и регуляторы апоптоза [30, 31]. Вероятно, что интегральным звеном в фибротическом процессе является депозиция компонентов экстрацеллюлярного матрикса [32]. С учетом того, что ИЛФ обычно поражает людей среднего и пожилого возраста, можно предположить, что определенную роль в развитии ИЛФ также играют возрастные биологические изменения, например изменение функции теломеров [33].

Данные процессы могут привести к преждевременному клеточному старению альвеолярных клеток и истощению клеток-предшественников, необходимых для альвеолярной регенерации, что приводит к aberrантному восстановлению через развитие фиброза [34]. Также сегодня рассматриваются гипотезы, согласно которым большую роль в развитии легочного фиброза играет механический стресс, например такой, как повторяющееся влияние тракционных сил на периферию “стареющих” легких [35].

Определенный прогресс был достигнут в идентификации генетических детерминант легочного фиброза. Например, в ходе недавно выполненных геномных исследований выявлена ассоциация ИЛФ с однонуклеотидным аллельным вариантом промотора гена *MUC5B*, который присутствует у 38% пациентов с ИЛФ [36]. Интересно, что наличие аллельного варианта промотора гена *MUC5B* было связано с лучшим прогнозом у больных ИЛФ [37]. В дополнение к этому в ряде исследований показано, что варианты генов компонентов теломераз были ассоциированы с разви-

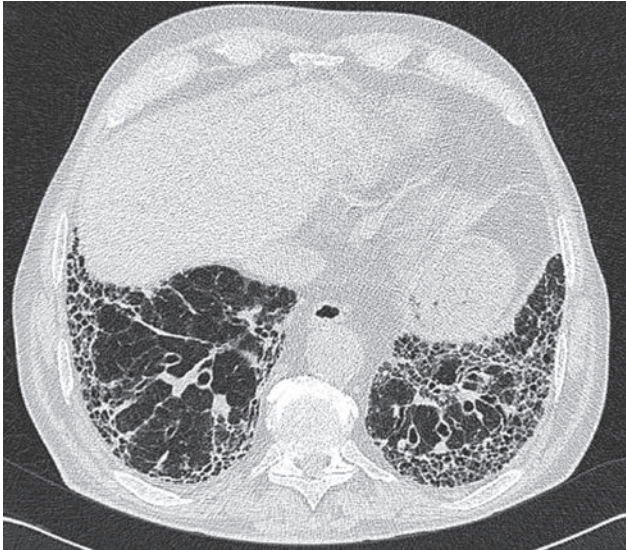


Рис. 2. Идиопатический легочный фиброз: КТ-картина интерстициальной пневмонии (ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы и “сотовые” изменения).

тием как семейных форм легочного фиброза, так и ИЛФ [38–40]. К другим генам, вовлеченным в развитие семейного легочного фиброза, относятся гены протеинов сурфактанта С и А2 [41, 42].

Клиническая картина

Основными жалобами у большинства пациентов с ИЛФ являются прогрессирующая одышка и сухой кашель [1–3]. Более редкими симптомами являются 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 данные КТВР.

Почти у всех пациентов с ИЛФ при аускультации выслушивается инспираторная крепитация в заднебазальных отделах легких, которую описывают как “хрипы Velcro”, около половины всех пациентов имеют изменения концевых фаланг пальцев в виде “барабанных палочек” [1–3]. У больных с далеко зашедшими изменениями могут присутствовать физикальные признаки легочной гипертензии (ЛГ) и легочного сердца, такие как акцент второго тона над легочной артерией, систолический шум трикуспидальной регургитации, периферические отеки [43, 44]. Цианоз и периферические отеки также относятся к поздним признакам ИЛФ.

Лабораторные тесты

Общий анализ крови может показать ускоренную СОЭ, однако, как правило, уровень ге-

моглобина и общее число лейкоцитов крови находятся в пределах нормальных значений [1–3]. У некоторых пациентов с ИЛФ обнаруживают повышенные титры антинуклеарных антител, ревматоидного фактора или другие аутоантитела, в то же время не удается выявить наличие системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) [1–3].

В течение последних лет удалось идентифицировать потенциальные диагностические и прогностические биомаркеры периферической крови, характерные для ИЛФ. Данные биомаркеры включают металлопротеиназы MMP-1 и MMP-7, хемокин SCL-18 (Chemokine (C-C motif) ligand 18), протеин сурфактанта А, хитиназоподобный протеин YKL-40, свободно циркулирующую дезоксирибонуклеиновую кислоту, периостин и остеопонтин [45, 46]. Фактор Krebs von den Lungen 6 (KL-6) является муциновым высокомолекулярным гликопротеином, который экспрессируется в основном на пневмоцитах II типа и эпителиальных клетках респираторных бронхиол. Сывороточный уровень KL-6 является маркером повреждения альвеолярных эпителиальных клеток и может быть использован для оценки тяжести ИЗЛ, в том числе ИЛФ [47, 48]. Близким по структуре KL-6 является маркер альвеоломуцин (3EG5) [49].

Рентгенологическая картина ИЛФ

Рентгенография грудной клетки у пациентов с ИЛФ чаще всего выявляет двусторонние ретикулярные изменения (усиление легочного рисунка) в нижних и периферических зонах легких. Однако до 10% пациентов с ИЛФ имеют абсолютно нормальную рентгенологическую картину [1–3]. По мере прогрессирования заболевания ретикулярные изменения становятся грубее, легочные объемы уменьшаются и в ряде случаев становятся различимыми периферические изменения по типу “сотового легкого” и признаки ЛГ, такие как расширение диаметра легочной артерии и кардиомегалия.

Одним из основных методов, необходимых для диагностики ИЛФ, является КТВР. Данный метод позволяет получить детальную картину изменений интраторакальных структур и часто является достаточным диагностическим методом для подтверждения некоторых форм ИЗЛ [3, 50, 51]. Компьютерная томография высокого разрешения является более чувствительным методом, чем рентгенография грудной клетки, и лучше подходит для дифференциальной диагностики различных форм ИЗЛ.

Достоверный рентгенологический диагноз ОИП может быть установлен при наличии дву-



сторонних ретикулярных затемнений в сочетании с тракционными бронхоэктазами/бронхиолоэктазами, преимущественно в субплевральных отделах, и при наличии субплевральных “сотых” изменений (рис. 2) [3, 50, 51]. Однако необходимо отметить, что в ряде случаев “сотые” изменения бывает очень сложно отличить от тракционных бронхиолоэктазов, субплевральных кист и парасептальной эмфиземы [52]. Если присутствуют изменения по типу “матового стекла”, то их протяженность должна быть меньше протяженности ретикулярных изменений. Также при ИЛФ возможно наличие небольшого увеличения размеров лимфатических узлов, но обычно отсутствуют изменения со стороны плевры. При наличии данных характеристик рентгенологический диагноз ОИП соответствует морфологическому более чем в 90% случаев [3, 6, 50, 51].

Легочные функциональные тесты

Легочные функциональные тесты у пациентов с ИЛФ обычно позволяют выявить рестриктивные изменения легких с уменьшением легочных объемов и снижением диффузионной способности легких [1–3, 53]. На ранних стадиях ИЛФ может быть выявлено изолированное снижение диффузионной способности легких при нормальных легочных объемах. Одним из ранних признаков нарушения газообмена является расширение альвеоло-артериального градиента по кислороду. Даже при нормальных уровнях насыщения крови кислородом в условиях покоя физическая нагрузка приводит к десатурации, т.е. снижению показателей оксигенации, что также характерно для ИЛФ.

При сочетании ИЛФ и эмфиземы наблюдается относительная нормализация легочных объемов и потоков [1, 54, 55]. Таким образом, у больного с выраженной одышкой при физической нагрузке спирография и бодиплетизмография демонстрируют практически неизменные функциональные показатели. В таких ситуациях, как правило, обнаруживают значительное снижение диффузионной способности легких, а КТВР позволяет выявить в одном и том же легком больного легочный фиброз (в базальных отделах) и эмфизему (в верхних отделах) [55, 56].

Критерии диагноза ИЛФ

Определенный диагноз ИЛФ требует свидетельств наличия паттерна ОИП либо по данным КТВР, либо по данным хирургической биопсии легких (при наличии изменений КТВР, не характерных для ОИП, например преимущественного поражения верхних отделов, мозаичного уплотнения, диффузных микроузелков) и при условии

Диагностические критерии ИЛФ

1. Исключить известные причины ИЗЛ (например, экспозицию к профессиональным или средовым фиброгенным агентам, СЗСТ, прием лекарственных препаратов и лучевую терапию)
2. Паттерн ОИП по данным:
 - КТВР
 - хирургической биопсии легких при наличии изменений по данным КТВР, не характерных для ОИП

исключения известных причин заболевания, таких как ингаляционные факторы (например, хронический экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) и асбестоз) и СЗСТ (таблица) [1–3, 57].

Компьютерная томография высокого разрешения позволяет поставить точный диагноз ОИП приблизительно у двух третей пациентов с ИЛФ [3, 58]. У больных с нетипичными изменениями КТВР требуется проведение дополнительных исследований для подтверждения ИЛФ или других форм ИЗЛ. Несмотря на то что трансbronхиальная биопсия (ТББ) в целом считается малопригодным методом морфологической верификации ОИП, ТББ и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) позволяют подтвердить другие заболевания из группы ИЗЛ, например саркоидоз, ЭАА, эозинофильную пневмонию, лангергансоподобный гистиоцитоз и легочный альвеолярный протеиноз [3, 6, 59, 60]. Например, лимфоцитоз жидкости БАЛ ($\geq 30\%$ лимфоцитов) у пациента с подозрением на ИЛФ предполагает наличие альтернативного диагноза, такого как неспецифическая интерстициальная пневмония или ЭАА [61]. С появлением нового метода забора материала легких – трансbronхиальной криобиопсии, которая делает возможность получения большего объема кусочков легочной ткани при их меньшей деформации по сравнению с использованием традиционных биопсийных щипцов, появляется надежда, что бронхоскопические методы биопсии будут играть более значимую роль в диагностическом алгоритме ИЛФ [62].

При необходимости для подтверждения диагноза ИЛФ выполняется хирургическая биопсия легких либо при помощи видеоассистированной торакоскопии, либо путем торакотомии. Для получения репрезентативных образцов легочной ткани хирургическая биопсия легких производится из разных долей легких. Несмотря на то что хирургическая биопсия легких считается наиболее точным методом определения гистопатологического паттерна ИЗЛ, сама процедура связана с определенным риском нежелательных явлений, особенно у пациентов с тяжелыми функциональными изменениями, быстрым ухудшением состояния и наличием сопутствующими

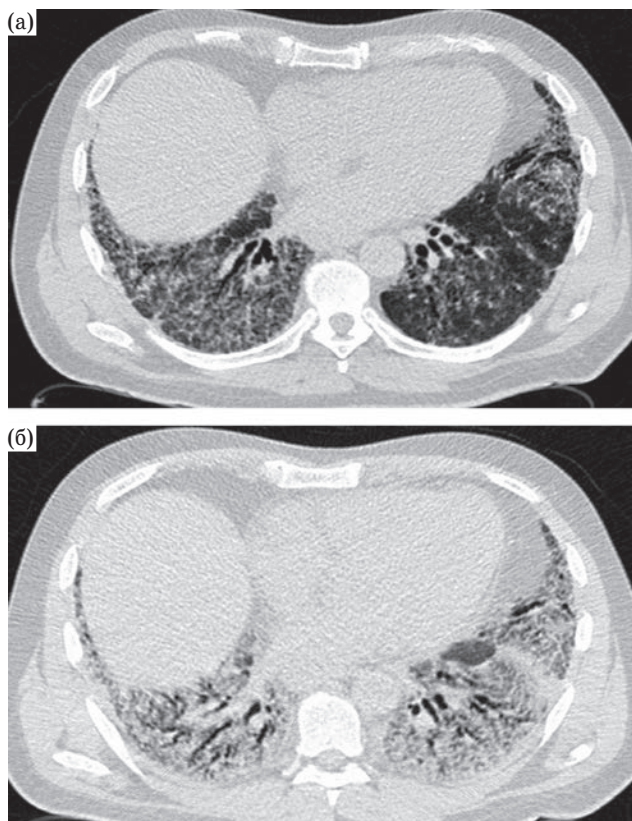


Рис. 3. Обострение ИЛФ: КТ легких за 2 мес до обострения (а) и во время обострения ИЛФ (б).

щей патологии [63–67]. Таким образом, решение о проведении хирургической биопсии легких должно приниматься индивидуально, с учетом клинической картины, диагностических возможностей, потенциальных преимуществ от достижения достоверного диагноза, учета риска данной процедуры и предпочтений пациента.

Так как для установления диагноза ИЛФ требуются клинические, рентгенологические и морфологические данные, мультидисциплинарные соответствия данных находят повышают диагностическую точность [3, 68]. В недавнем международном консенсусе по диагностике и ведению ИЛФ подчеркивается, что наряду с получением критериев ОИП по данным КТВР и биопсии легких для более точного диагноза ИЛФ необходимо мнение мультидисциплинарного консилиума [68]. Любые находки КТВР, нетипичные для ИЛФ, должны поднимать вопрос о вероятности диагноза ИЛФ, даже несмотря на то, что хирургическая биопсия легких выявила морфологический паттерн ОИП. Например, такие заболевания, как хронический ЭАА, лекарственно индуцированные поражения легких, СЗСТ и асбестоз, могут, по данным хирургической биопсии легких, иметь морфологический паттерн ОИП [3, 57, 69].

Клиническое течение и коморбидные состояния

Средняя выживаемость пациентов с ИЛФ составляет около 3 лет [1–3, 11, 19]. Несмотря на то что у многих больных обычно отмечается постепенное неуклонное прогрессирование заболевания в виде нарастания одышки при физической нагрузке и ухудшения функциональных легочных параметров, в индивидуальном плане предсказать течение ИЛФ практически невозможно [70]. У некоторых пациентов в течение месяцев и лет не происходит ухудшения клинических и функциональных параметров, в то время как у других больных может наблюдаться неожиданное быстрое ухудшение в виде развития прогрессирующей дыхательной недостаточности. Более того, при ИЛФ описаны различные паттерны прогрессирования заболевания, “медленное” и “быстрое”, причем, по данным пилотного исследования, существуют определенные генетические детерминанты быстрого прогрессирования ИЛФ [71].

Для улучшения предсказания прогноза пациентов с ИЛФ предложено несколько систем определения тяжести или стадий ИЛФ, однако ни одна из них пока не получила широкого клинического одобрения [72–74]. Прогрессирующая дыхательная недостаточность является причиной смерти приблизительно половины больных ИЛФ, в то время как к другим причинам относятся пневмония, аспирация, инфаркт миокарда, инсульт и другие внелегочные причины [75, 76].

Обострения ИЛФ

У больных ИЛФ с относительно медленным прогрессированием заболевания могут быть отмечены острые эпизоды ухудшения клинической картины с развитием тяжелой дыхательной недостаточности, нередко приводящей к гибели больного. Некоторые из таких эпизодов являются обострениями ИЛФ, которые определяются как быстрое нарастание одышки (в течение последних 30 дней: ухудшение газообмена и новые изменения по данным рентгенографии/КТВР при отсутствии выявленных причин ухудшения, таких как инфекции, сердечная недостаточность или тромбоэмболия легочных артерий) [77]. Изменения КТВР, ассоциированные с обострением ИЛФ, включают “новые” затемнения в виде “матового стекла”, накладывающиеся на изменения, характеризующие легочный фиброз (“сотовое” легкое и ретикулярные изменения) (рис. 3).

Феномен обострений ИЛФ пока изучен недостаточно, они могут наблюдаться в любое время течения заболевания, а иногда являются и первым проявлением ИЛФ [75, 77, 78]. В целом пациентам с клинической картиной обострения



ИЛФ рекомендовано проведение БАЛ для исключения инфекций. Хирургическая биопсия легких выявляет картину диффузного альвеолярного повреждения, наслаивающегося на паттерн ОИП, однако биопсия легких обычно не рекомендована при развитии обострения ИЛФ [78]. Летальность пациентов при развитии обострения ИЛФ по-прежнему очень высока – 70–80%, несмотря на использование ГКС и антибиотиков [77, 79, 80].

Комбинация легочного фиброза и эмфиземы

У некоторых пациентов кроме ИЛФ в легких имеется еще одно заболевание – эмфизема, такое сочетание называют комбинацией легочного фиброза и эмфиземы (КЛФЭ) [54–56]. Продолжаются дискуссии об уникальной предрасположенности пациентов к развитию и фиброза, и эмфиземы или о случайном совпадении – развитии легочного фиброза у курящего больного с уже имеющейся эмфиземой. Пациенты с КЛФЭ, как правило, мужчины, с большим анамнезом курения [54, 55, 81]. У таких больных КТВР позволяет выявить эмфизему в верхних отделах легких и ОИП – в нижних [55, 81]. В некоторых исследованиях было показано, что КЛФЭ ассоциирована с высокой частотой развития ЛГ и худшим прогнозом даже по сравнению с ИЛФ [54, 55, 82].

Легочная гипертензия

Легочная гипертензия является относительно частым осложнением ИЛФ, ее обнаруживают приблизительно у 30–40% пациентов в целом и у 85% пациентов с терминальными стадиями заболевания [43, 44, 83].

Легочная гипертензия у пациентов с ИЛФ обычно ассоциирована с выраженным нарушением функции легких и гипоксемией, однако иногда она встречается при легких формах заболевания. Анализ последних случаев ставит вопрос о возможности развития ремоделирования легочных сосудов и без участия гипоксической вазоконстрикции, а вследствие фибротической перестройки легочной паренхимы.

Легочная гипертензия у пациентов с КЛФЭ может быть связана с редукцией общей капиллярной площади вследствие фибротической и эмфизематозной деструкции легочного сосудистого ложа [84, 85]. Десатурация во время сна также вносит свой вклад в развитие ЛГ у некоторых пациентов с ИЛФ [86].

Наличие ЛГ у больных с ИЛФ приводит к дальнейшему снижению физической работоспособности и ассоциировано с плохим прогнозом

[43, 44, 87]. Пациентам с ЛГ и гипоксемией, как правило, назначается кислородотерапия; до сих пор не получено формальных доказательств, что такая терапия улучшает выживаемость больных ИЛФ. В недавно проведенном клиническом исследовании не было показано, что терапия силденафилом способна увеличить дистанцию в тесте с 6-минутной ходьбой (6-МТ) (первичная конечная точка) у пациентов с тяжелым ИЛФ (диффузионная способность <35% от должной), однако данная терапия привела к улучшению параметров газообмена, уменьшению одышки и улучшению качества жизни [88]. По данным проведенных исследований, ни один из препаратов группы антагонистов рецепторов эндотелина (бозентан, амбризентан, мацитентан) не оказывал положительного влияния на функциональные показатели, прогрессирование заболевания или выживаемость больных [89–91].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) обнаруживают у подавляющего большинства пациентов с ИЛФ (распространенность от 67 до 94%), что намного чаще, чем у больных с другими заболеваниями легких, такими как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, или другими ИЗЛ [92–95]. В последние годы широко обсуждается взаимосвязь между ГЭРБ и ИЛФ: не исключено, что микроаспирация кислого желудочного содержимого может приводить к повреждению альвеолярного эпителия, т.е. инициального звена в патогенезе ИЛФ. У пациентов с обострением ИЛФ обнаруживают повышенные концентрации пепсина в жидкости БАЛ, что свидетельствует об аспирации как первичном триггере данного осложнения [96].

В недавно выполненном ретроспективном исследовании было показано, что антирефлюксная терапия у пациентов с ИЛФ ассоциирована с замедлением прогрессирования функциональных легочных показателей и более высокой выживаемостью больных [97, 98]. У больных ИЛФ с симптомами ГЭРБ, ожидающих трансплантацию легких, проведение фундопликации по Ниссену позволило стабилизировать потребности в кислородотерапии по сравнению с пациентами, у которых не выполнялось хирургическое вмешательство, хотя функциональные легочные показатели оставались сравнимыми между данными группами пациентов [99]. А у пациентов, которым была выполнена трансплантация легких, фундопликация позволяла замедлить прогрессирование облитерирующего бронхолита в



случае документированного механического рефлюкса или симптоматической ГЭРБ [100, 101].

Рак легких

Риск развития рака легких значительно повышен у пациентов с ИЛФ, особенно у пожилых, с длительным стажем курения [102–106]. У больных с ИЛФ достаточно сложно выявить рак легких вследствие фибротических изменений легочной ткани, типичная картина опухоли – узелковые изменения с неровным или игольчатым контуром в периферических зонах легких [107, 108]. Диагноз рака легких может быть установлен как до выявления ИЛФ, так и после или даже одновременно с диагнозом ИЛФ [102, 103, 105, 106].

Функциональные нарушения вследствие ИЛФ накладывают риски на хирургическое лечение рака легких, так как наличие ИЛФ ассоциировано с более высокой послеоперативной болезненностью и летальностью больных по сравнению с пациентами без ИЛФ [109]. Кроме того, известно, что хирургические вмешательства на легких у пациентов с ИЛФ могут привести к развитию обострения ИЛФ, что сопряжено с высокой летальностью больных [109, 110].

Венозные тромбозы

Популяционные исследования показывают, что пациенты с ИЛФ имеют повышенный риск развития венозных тромбозов (ВТЭ) [111–114]. Предрасполагающими факторами к ВТЭ при ИЛФ могут быть не только ограничение активности больного, но и повышенная прокоагулянтная активность, которая также вносит свой вклад в процесс фиброобразования [111]. В дополнение к этому следует отметить, что летальные случаи у пациентов с ИЛФ и ВТЭ отмечаются в более раннем возрасте, чем у больных ИЛФ без ВТЭ [114]. Венозные тромбозы являются одной из причин обострения дыхательной недостаточности у пациентов с ИЛФ. В одном ретроспективном исследовании, посвященном больным ИЛФ, поступавшим в отделение интенсивной терапии с дыхательной недостаточностью, тромбоз легочных артерий являлся основной причиной ухудшения состояния в 6% случаев [79].

Список литературы

1. Raghu G. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. V. 183. P. 788.
2. American Thoracic Society // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. V. 161. P. 646.
3. Ryu J.H. et al. // *Mayo Clin. Proc.* 2014. V. 89. P. 1130.
4. Travis W.D. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. V. 188. P. 733.

5. Collard H.R. et al. // *Arch. Intern. Med.* 2003. V. 163. P. 17.
6. American Thoracic Society // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. V. 165. P. 277.
7. Katzenstein A.L. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. V. 157. P. 1301.
8. Rindfleisch G.E. // *Zentralbl. Pathol.* 1897. V. 8. P. 864.
9. Илькович М.М. и др. // *Пульмонология.* 2003. № 3. С. 98.
10. Илькович М.М. и др. // *Consilium medicum.* 2009. № 11. С. 24.
11. BJORAKER J.A. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. V. 157. P. 199.
12. Nagai S. et al. // *Eur. Respir. J.* 1998. V. 12. P. 1010.
13. Daniil Z.D. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. V. 160. P. 899.
14. Selman M. et al. // *Ann. Intern. Med.* 2001. V. 134. P. 136.
15. du Bois R.M. // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2010. V. 9. P. 129.
16. Fernández Pérez E.R. et al. // *Chest.* 2010. V. 137. P. 129.
17. Raghu G. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. V. 174. P. 810.
18. Douglas W.W. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. V. 161. P. 1172.
19. King T.E. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. V. 164. P. 1171.
20. Nadrous H.F. et al. // *Mayo Clin. Proc.* 2005. V. 80. P. 37.
21. Allam J.S. et al. // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006. V. 12. P. 312.
22. Steele M.P. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. V. 172. P. 1146.
23. Lee H.-L. et al. // *Chest.* 2005. V. 127. P. 2034.
24. Wahidi M.M. et al. // *Chest.* 2002. V. 121. P. 30S.
25. Taskar V. et al. // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2008. V. 29. P. 670.
26. Blackwell T.S. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014. V. 189. P. 214.
27. Rosas I.O. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. V. 188. P. 765.
28. Phan S.H. // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2012. V. 9. P. 148.
29. Xia H. et al. // *Am. J. Pathol.* 2014. V. 184. P. 1369.
30. Noble P.W. et al. // *J. Clin. Invest.* 2012. V. 122. P. 2756.
31. Maher T.M. // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013. V. 19. P. 460.
32. Shimbori C. et al. // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013. V. 19. P. 446.
33. Alder J.K. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105. P. 13051.
34. Chilosi M. et al. // *Transl. Res.* 2013. V. 162. P. 156.
35. Leslie K.O. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2012. V. 136. P. 591.
36. Seibold M.A. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 364. P. 1503.
37. Peljto A.L. et al. // *JAMA.* 2013. V. 309. P. 2232.
38. Armanios M.Y. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2007. V. 356. P. 1317.
39. Cronkrite J.T. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. V. 178. P. 729.
40. Liu T. et al. // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2013. V. 49. P. 260.
41. Thomas A.Q. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. V. 165. P. 1322.
42. Wang Y. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* 2009. V. 84. P. 52.
43. Behr J. et al. // *Eur. Respir. J.* 2008. V. 31. P. 1357.
44. Nathan S.D. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. V. 175. P. 875.
45. Zhang Y. et al. // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012. V. 18. P. 441.
46. Vij R. et al. // *Transl. Res.* 2012. V. 159. P. 218.
47. Tzouveleki A. et al. // *Respir. Res.* 2005. V. 6. P. 78.
48. Prasse A. et al. // *Respirology.* 2009. V. 14. P. 788.
49. Авдеева О.Е. и др. // *Пульмонология.* 1998. № 2. С. 22.
50. Silva C.I. et al. // *J. Thorac. Imaging.* 2009. V. 24. P. 260.
51. Lynch D.A. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. V. 172. P. 488.
52. Arakawa H. et al. // *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2011. V. 196. P. 773.



53. Martinez F.J. et al. // Proc. Am. Thorac. Soc. 2006. V. 3. P. 315.
54. Cottin V. et al. // Eur. Respir. J. 2005. V. 26. P. 586.
55. Jankowich M.D. et al. // Chest. 2012. V. 141. P. 222.
56. Ryerson C. J. et al. // Chest. 2013. V. 144. P. 234.
57. Trahan S. et al. // Chest. 2008. V. 134. P. 126.
58. Misumi S. et al. // Proc. Am. Thorac. Soc. 2006. V. 3. P. 307.
59. Ryu J.H. et al. // Mayo Clin. Proc. 2007. V. 82. P. 976.
60. Leslie K.O. et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. 2007. V. 131. P. 407.
61. Ohshimo S. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. V. 179. P. 1043.
62. Casoni G.L. et al. // PLoS One. 2014. V. 9. P. e86716.
63. Maldonado F. et al. // J. Bronchology Interv. Pulmonol. 2009. V. 16. P. 227.
64. Riley D.J. et al. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2006. V. 12. P. 331.
65. Sharma S. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2012. V. 18. P. 528.
66. Utz J.P. et al. // Eur. Respir. J. 2001. V. 17. P. 175.
67. Park J.H. et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2007. V. 31. P. 1115.
68. Flaherty K.R. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 904.
69. Smith M. et al. // J. Clin. Pathol. 2013. V. 66. P. 896.
70. Ley B. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. V. 183. P. 431.
71. Selman M. et al. // PLoS One. 2007. V. 2. P. e482.
72. Wells A.U. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. V. 167. P. 962.
73. Ley B. et al. // Ann. Intern. Med. 2012. V. 156. P. 684.
74. du Bois R.M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. V. 184. P. 459.
75. Daniels C.E. et al. // Eur. Respir. J. 2008. V. 32. P. 170.
76. Panos R.J. et al. // Am. J. Med. 1990. V. 88. P. 396.
77. Collard H.R. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. V. 176. P. 636.
78. Parambil J.G. et al. // Chest. 2005. V. 128. P. 3310.
79. Saydain G. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. P. 166. P. 839.
80. Kim D.S. // Clin. Chest Med. 2012. V. 33. P. 59.
81. Mejía M. et al. // Chest. 2009. V. 136. P. 10.
82. Cottin V. et al. // Eur. Respir. J. 2010. V. 35. P. 105.
83. Fell C.D. et al. // Clin. Chest Med. 2012. V. 33. P. 51.
84. Gagermeier J. et al. // Chest. 2005. V. 128. P. 601S.
85. Farkas L. et al. // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2011. V. 45. P. 1.
86. Kolilekas L. et al. // J. Clin. Sleep Med. 2013. V. 9. P. 593.
87. Gläser S. et al. // PLoS One. 2013. V. 8. P. e65643.
88. Zisman D.A. et al. // N. Engl. J. Med. 2010. V. 363. P. 620.
89. King T.E. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. V. 184. P. 92.
90. Raghu G. et al. // Ann. Intern. Med. 2013. V. 158. P. 641.
91. Raghu G. et al. // Eur. Respir. J. 2013. V. 42. P. 1622.
92. Raghu G. et al. // Eur. Respir. J. 2006. V. 27. P. 136.
93. Tobin R.W. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 158. P. 1804.
94. Sweet M.P. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2007. V. 133. P. 1078.
95. Savarino E. et al. // Eur. Respir. J. 2013. V. 42. P. 1322.
96. Lee J.S. et al. // Eur. Respir. J. 2012. V. 39. P. 352.
97. Lee J.S. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. V. 184. P. 1390.
98. Lee J.S. et al. // Lancet. Respir. Med. 2013. V. 1. P. 369.
99. Park P.A. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2006. V. 31. P. 438.
100. Davis R.D. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003. V. 125. P. 533.
101. Cantu E. III et al. // Ann. Thorac. Surg. 2004. V. 78. P. 1142.
102. Hubbard R. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. 5.
103. Aubry M.C. et al. // Mayo Clin. Proc. 2002. V. 77. P. 763.
104. Daniels C.E. et al. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2005. V. 11. P. 431.
105. Le Jeune I. et al. // Respir. Med. 2007. V. 101. P. 2534.
106. Harris J.M. et al. // Thorax. 2010. V. 65. P. 70.
107. Kishi K. et al. // J. Comput. Assist. Tomogr. 2006. V. 30. P. 95.
108. Yoshida R. et al. // AJR. Am. J. Roentgenol. 2012. V. 199. P. 85.
109. Kushibe K. et al. // Thorac. Cardiovasc. Surg. 2007. V. 55. P. 505.
110. Park J.S. et al. // Thorac. Cardiovasc. Surg. 2011. V. 59. P. 148.
111. Chambers R.C. et al. // Proc. Am. Thorac. Soc. 2012. V. 9. P. 96.
112. Hubbard R.B. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. V. 178. P. 1257.
113. Sode B.F. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. V. 181. P. 1085.
114. Sprunger D.B. et al. // Eur. Respir. J. 2012. V. 39. P. 125.



На сайте **atm-press.ru** вы сможете **ПРИБРЕСТИ** все наши книги, журналы и диски по издательским ценам без магазинных наценок.

Также на сайте **atm-press.ru** в **БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете архивы журналов “Практическая пульмонология”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и аллергия”, “Атмосфера. Новости кардиологии”, “Нервные болезни”, “Нервы”, “Лечебное дело”, переводы на русский язык руководств и брошюр.