

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: проф., д.м.н. Демко И.В.

Проверила: проф., д.м.н. Демко И.В.

Реферат

«Идиопатический легочный фиброз»

Выполнила: врач-ординатор
Орлова Кристина Эдуардовна

Красноярск 2023

Оглавление

1. Определение и этиология	
заболевания.....	3
2. Классификация ИЛФ.....	4
3. Клиническая картина заболевания	4
4. Диагностика заболевания	5
I. Жалобы и анамнез.....	5
II. Физикальное обследование.....	5
III. Лабораторные диагностические исследования	6
IV. Инструментальные диагностические исследования.....	6
V. Морфологическая диагностика	8
VI. Функциональная диагностика	9
5. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	10
6. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	11
7. Организация оказания медицинской помощи.....	11
8. Клинические примеры МСКТ ОГК.....	13
9. Список литературы.....	15

Определение заболевания

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или компьютерно-томографическим (КТ) паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Гистологический паттерн ОИП включает наличие фибробластических фокусов, интерстициального хронического воспаления, фиброза преимущественно в зонах бронхиоло-альвеолярных переходов, в подплевральных/парасептальных зонах с формированием «сот». Паттерн ОИП при высокоразрешающей КТ (ВРКТ) органов грудной клетки включает распространенные двухсторонние ретикулярные изменения, признаки «сотового легкого» и/или тракционных бронхоэктазов с преобладанием изменений в кортикальных и базальных отделах легких.

Обострение ИЛФ – нарастание одышки в течение последних 30 дней и появление новых билатеральных изменений по данным высокоразрешающей компьютерной томографии органов грудной клетки по типу «матового стекла» и/или консолидатов при исключении других альтернативных причин (инфекция и др.).

Этиология ИЛФ

Этиология ИЛФ неизвестна, однако определены некоторые факторы риска, связанные с ИЛФ:

➤ *курение*. Это один из наиболее частых факторов риска, для которых доказана достоверная связь с ИЛФ. Значимость данного фактора риска возрастает у пациентов с анамнезом курения более 20 пачек-лет;

➤ *внешнесредовые ингаляционные воздействия, не связанные с курением*. Повышенный риск развития ИЛФ ассоциируется с широким спектром неорганических и органических пылей, в частности, с металлической (ОШ 2,44; 95% ДИ 1,74 - 3,40), древесной (ОШ 1,94; 95% ДИ 1,34 - 2,81) и каменной пылью (ОШ 1,97; 95% ДИ 1,09 - 3,55). В качестве потенциального фактора риска рассматривается ингаляционное воздействие неорганической пыли (растительная или животная) в сельском хозяйстве или в быту (ОШ 1,65; 95% ДИ 1,20 - 2,26);

➤ *гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР)*. Взаимосвязь между ГЭР и ИЛФ окончательно не доказана;

➤ *метаболические (эндокринные) расстройства*. Метаболические (эндокринные) расстройства (сахарный диабет, гипотиреоз) встречаются значительно чаще среди больных ИЛФ и рассматриваются как независимый фактор риска для этого заболевания;

➤ *генетические факторы*. Около 5% всей популяции больных ИЛФ имеют семейный легочный фиброз (среди кровных родственников). Наиболее часто (у 34% больных с семейным легочным фиброзом и у 38% пациентов с ИЛФ) встречается мутация

MUC5B [11]; реже (в 25% случаев ИЛФ и в 15% случаев семейного легочного фиброза) мутации генов, связанных с теломеразой (TERT, TERC, DKC1, TINF2, RTEL1, PARN) и вызывающие укорочение теломерных участков; в 3%, в основном при семейном легочном фиброзе, - мутации в генах сурфактантных протеинов С (SP-C) и А2 (SP-A2).

В основе патогенеза ИЛФ лежат повторные микроповреждения альвеолярного эпителия с нарушением механизмов его регенерации. Это приводит к патологической реэпителизации, пролиферации фибробластов и синтезу избыточного количества экстрацеллюлярного матрикса. В результате нормальная легочная паренхима постепенно замещается фиброзной тканью.

Классификация ИЛФ

Клиническая классификация ИЛФ отсутствует. По сочетанию специфических компьютерно-томографических и морфологических паттернов можно выделить:

- подтвержденный ИЛФ (наличие паттерна типичной ОИП у больного старше 60 лет при отсутствии клинически значимых внешнесредовых и лекарственных воздействий и отсутствии системных заболеваний соединительной ткани; соответствующее сочетание ВРКТ- и морфологического паттернов;
- вероятный ИЛФ (соответствующее сочетание ВРКТ- и морфологического паттернов;
- комбинация легочного фиброза с эмфиземой.

Клиническая картина заболевания

Начало заболевания приходится, как правило, на возраст старше 50 лет, у больных с семейным анамнезом ИЛФ заболевание может начинаться в более молодом возрасте.

Основными клиническими проявлениями ИЛФ являются одышка, снижение толерантности к нагрузке и хронический кашель и такие неспецифические симптомы как слабость, снижение аппетита, потеря веса. Гипертермия, периферическая лимфаденопатия, артриты, миалгии, «свистящее» дыхание, кровохарканье, болевой синдром в грудной клетке и поражение левых камер сердца не характерны для ИЛФ.

В отсутствие обострений естественное течение болезни характеризуется постепенным нарастанием симптомов в течение нескольких лет до развития тяжелых нарушений функции дыхания и присоединения осложнений.

Наиболее частой причиной смерти при ИЛФ (60%) является прогрессирующая дыхательная недостаточность, а также ишемическая болезнь сердца (ИБС), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и рак легкого. Медиана выживаемости от момента постановки диагноза ИЛФ составляет от 2 до 3 лет, а от момента появления первых симптомов ИЛФ и/или изменений по КТ - 6 лет.

У 5-15% пациентов с ИЛФ в течение года развивается острое ухудшение клинического состояния – обострения ИЛФ. Основными признаками обострения ИЛФ являются беспричинное нарастание одышки в течение 1 мес, усиление кашля и продукции мокроты, документированная гипоксемия (ухудшение или тяжелое нарушение газообмена), свежие альвеолярные инфильтраты на рентгенограмме легких и отсутствие других причин ухудшения, таких как экстра-паренхиматозные причины (пневмоторакс, плевральный выпот, ТЭЛА) или сердечная недостаточность с объемной перегрузкой сердца.

Диагностика заболевания

Клиническое подозрение на ИЛФ у больного с хронической одышкой при физической нагрузке, кашлем, двухсторонней инспираторной крепитацией в базальных отделах легких и/или утолщением дистальных фаланг пальцев рук по типу "барабанных палочек", не имеющих очевидной причины, должно возникать в следующей ситуации: возраст старше 60 лет; отсутствие клинически значимых внешнесредовых или лекарственных воздействий; отсутствие признаков системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ).

Критерии установления диагноза:

- 1) жалобы на одышку при отсутствии очевидных причин, клинически значимых внешнесредовых или лекарственных воздействий;
- 2) отсутствие признаков СЗСТ;
- 3) двухсторонней инспираторной крепитацией в базальных отделах легких при аускультации;
- 4) выявление паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) при ВРКТ органов грудной клетки и/или при патолого-анатомическом исследовании биоптатов легочной ткани.

I. Жалобы и анамнез

При выявлении ИЗЛ рекомендуется тщательный сбор анамнеза приема лекарственных препаратов и воздействия факторов окружающей среды дома, на рабочем месте и в других местах, часто посещаемых пациентом, для исключения потенциальных причин ИЗЛ.

Для оценки одышки при повседневных физических нагрузках у пациентов с ИЛФ рекомендуется использовать шкалу mMRC.

II. Физикальное обследование

У 40% пациентов с ИЛФ при первичном осмотре выявляются изменения дистальных фаланг по типу «барабанных палочек» и ногтевых пластин пальцев рук по типу «часовых стекол» различной выраженности. Выявляемая при аускультации двусторонняя крепитация в конце вдоха (хруст «липучки», или хрипы «velcro») в базальных отделах также характерна для пациентов с ИЛФ и тесно коррелирует с

наличием паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) при ВРКТ органов грудной клетки.

У всех пациентов с ИЛФ рекомендуется оценивать состояние дистальных фаланг и ногтевых пластин пальцев рук для исключения изменения по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол».

Всем пациентам с клиническим подозрением на ИЛФ рекомендуется проводить аускультацию легких для выявления двусторонней крепитации.

III. Лабораторные диагностические исследования

Для исключения ИЗЛ, связанных с СЗСТ (ИЗЛ-СЗСТ), всем больным с клиническим подозрением на ИЛФ рекомендуется выполнять исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ), исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в крови, определение содержания антинуклеарных антител (АНА) в крови (методом иммунофлюоресценции), определение содержания ревматоидного фактора (РФ) в крови, определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену и определение содержания антител к циклическому цитрулиновому пептиду (анти-ССР) в крови.

Всем больным ИЛФ рекомендуется регулярно выполнять пульсоксиметрию (SpO₂) в покое и при физической нагрузке (при выполнении теста с 6-минутной ходьбой (6-МТ)) для выявления десатурации.

IV. Инструментальные диагностические исследования

Рентгенологическая диагностика

Больным с подозрением на ИЛФ не рекомендуется проведение обзорной рентгенографии органов грудной клетки в связи с ее низкой информативностью.

Всем больным с клиническим подозрением на ИЛФ рекомендуется проведение ВРКТ органов грудной клетки для подтверждения диагноза ИЛФ.

КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием рекомендуется больным с ИЗЛ только для исключения тромбоэмболии легочной артерии.

Рентгенография грудной клетки у пациентов ИЛФ чаще всего выявляет двусторонние ретикулярные изменения (усиление легочного рисунка) в нижних и периферических зонах легких. Однако до 10% пациентов ИЛФ имеют абсолютно нормальную рентгенологическую картину. По мере прогрессирования заболевания ретикулярные изменения становятся грубее, легочные объемы уменьшаются, 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 более детальную картину изменений

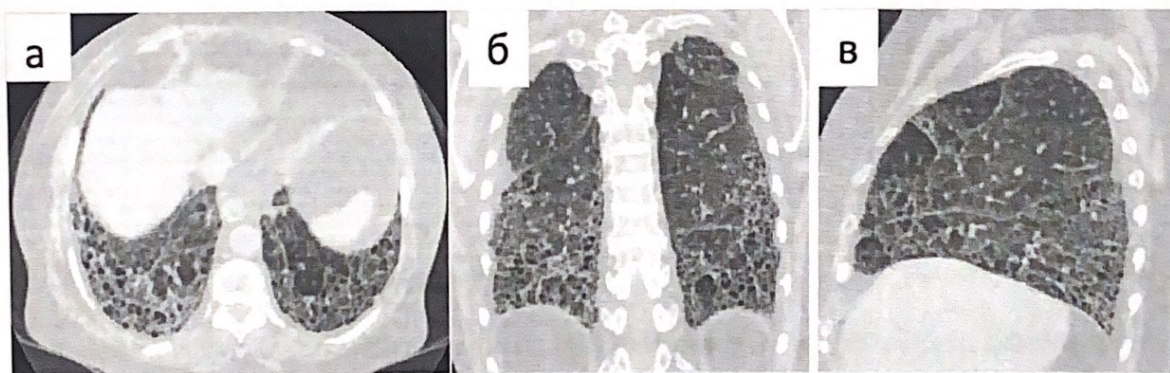
интраторакальных структур и часто является достаточным диагностическим методом для подтверждения некоторых форм ИЗЛ. КТВР — более чувствительный метод по сравнению с рентгенографией грудной клетки и более аккуратный при проведении дифференциальной диагностики различных форм ИЗЛ. Достоверный рентгенологический диагноз ОИП может быть установлен при наличии двусторонних ретикулярных затемнений в сочетании с тракционными бронхоэктазами/бронхиолоэктазами, преимущественно в субплевральных отделах, и при наличии субплевральных «сотовых» изменений. Однако необходимо отметить, что в ряде случаев «сотовые» изменения бывает очень сложно отличить от тракционных бронхиолоэктазов, субплевральных кист и парасептальной эмфиземы. Если присутствуют изменения по типу «матового стекла», их протяженность должна быть меньше, чем 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.

Изменения на ВРКТ органов грудной клетки отражают морфологические изменения в легких, которые при ИЛФ представляют собой паттерн ОИП.

Основными признаками ОИП при ВРКТ органов грудной клетки являются:

- преобладание изменений в кортикальных и базальных отделах легких;
- диффузные двухсторонние ретикулярные изменения;
- мелкие субплевральные воздушные кисты («сотовое легкое») и/или
- периферические тракционные бронхо- или бронхиолоэктазы

Матовое стекло» может присутствовать на фоне ретикулярных изменений и «сотового легкого», но не должно превалировать над другими изменениями. Такое «матовое стекло» является признаком фиброза.



Обычная интерстициальная пневмония, типичная картина. Сотовое легкое на аксиальном срезе (а), при реформации во фронтальной (б) и сагиттальной (в) плоскостях.

Выделяют несколько паттернов ОИП по данным ВРКТ органов грудной клетки (Табл. 1).

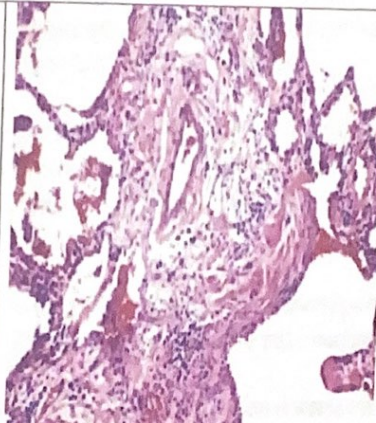
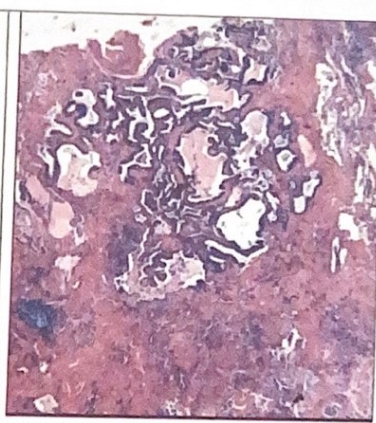
Таблица 1. Компьютерно-томографические диагностические категории ОИП

	Типичная ОИП	Вероятная ОИП	Сомнительная ОИП	ВРКТ-картина, не соответствующая ОИП
Распределение	Преобладание в базальных отделах (реже диффузно) субплеврально; распределение обычно гетерогенное и	Преобладание в базальных и субплевральных отделах; распределение обычно гетерогенное	Вариабельное или диффузное	Преобладание в верхних и средних отделах; перибронховаскулярные изменения с интактностью субплевральных отделов
Признаки	«Сотовое легкое»; ретикулярные изменения с периферическими и тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами*; отсутствие признаков, позволяющих заподозрить альтернативный диагноз	Ретикулярные изменения с периферическим и тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами; отсутствует «сотовое легкое»; отсутствие признаков, позволяющих заподозрить альтернативный диагноз	Фиброз без каких-либо особенностей, позволяющих заподозрить ОИП	Любые из перечисленных: преобладание консолидации, распространенное «матовое стекло» (без признаков обострения ИЛФ), распространенная мозаичность с четко очерченными «воздушными ловушками» на выдохе, множественные очаги или кисты

V. Морфологическая диагностика

Основой морфологической диагностики ИЛФ является выявление морфологического паттерна ОИП. Морфологический диагноз ОИП рекомендуется выставлять больным с ИЗЛ при выявлении в биоптатах легочной ткани гетерогенных изменений архитектоники легких за счет участков плотного фиброза, часто с формированием «сотовых» структур, в сочетании с участками менее пораженной (или сохранной) паренхимы и при отсутствии признаков альтернативного заболевания легких.

Эти патогистологические изменения обычно наиболее выражены в субплевральных и парасептальных зонах (Рис. 4). Интерстициальное воспаление обычно выражено умеренно, в виде очаговых инфильтратов, состоящих из лимфоцитов и плазматических клеток. В зонах фиброза могут встречаться так называемые фибробластические фокусы, состоящие из пролиферирующих фибробластов и миофиibroбластов (Рис. 5). «Сотовые» структуры представляют собой кистозные полости с фиброзной стенкой, обычно выстланные бронхиолярным эпителием, которые могут содержать слизь и клетки воспаления.

		
Обычная интерстициальная пневмония: участки фиброза в подплевральных и парасептальных зонах	Обычная интерстициальная пневмония: миофибробластический фокус в месте перехода респираторной бронхиолы в альвеолы	Обычная интерстициальная пневмония: "сотовые" структуры

VI. Функциональная диагностика

Легочные функциональные тесты у больных с ИЛФ обычно выявляют рестриктивные вентиляционные нарушения с уменьшением легочных объемов и снижением DLCO.

Значение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) для прогноза летальности в период постановки диагноза ИЛФ окончательно не установлено, однако снижение ФЖЕЛ в абсолютных значениях на >10% в течение 12 мес. в процессе наблюдения за больным свидетельствует о прогрессировании заболевания и является суррогатным маркером риска летальности

Всем пациентам с ИЛФ рекомендуется измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLco) для выявления нарушений газообменной функции легких

Величина DLCO <40 % от должного значения в период постановки ИЛФ является достоверным фактором риска смерти. Снижение DLco в абсолютных значениях на >15% (наряду со снижением ФЖЕЛ или без такового) в течение 12 мес в процессе наблюдения за больным при отсутствии альтернативных причин свидетельствует о прогрессировании заболевания и является суррогатным маркером риска летальности. На ранних стадиях ИЛФ может быть выявлено изолированное снижение DLCO при нормальных легочных объемах. Прогрессирующее изолированное снижение DLco при мониторинговании течения заболевания требует исключения патологии легочных сосудов, в первую очередь, легочной гипертензии.

Всем пациентам с ИЛФ рекомендуется выполнять тест с 6-минутной ходьбой (6-МТ) для объективной оценки их функционального состояния, потребности в кислородотерапии, определении прогноза, а также оценки эффективности легочной реабилитации.

Прогностическое значение имеют несколько параметров 6- МТ: пройденное расстояние, десатурация < 88% и скорость восстановления пульса по окончании теста.

Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Консервативное лечение

Всем больным ИЛФ рекомендуется лечение противоопухолевыми препаратами и другими иммунодепрессантами (антифибротическими препаратами) – нинтеданибом или пирфенидоном.

*Терапия нинтеданибом** или пирфенидоном** позволяет затормозить скорость снижения ФЖЕЛ, уменьшить риск обострений ИЛФ и риск летального исхода. Показана сходная эффективность нинтеданиба** и пирфенидона** у больных с разной тяжестью функциональных нарушений. Поскольку целью лечения является замедление прогрессирования заболевания, длительность лечения не определена.*

Ингибиторы протонного насоса рекомендуются в лечении больных ИЛФ при наличии клинически значимого ГЭР.

Немедикаментозное лечение

Длительная кислородотерапия (ДКТ)

Пациентам с ИЛФ и клинически значимой гипоксемией в покое (при SpO₂ менее 88% в покое при дыхании комнатным воздухом) рекомендуется проведение ДКТ.

Косвенные доказательства о пользе ДКТ при ИЛФ основаны на данных, полученных для больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Аналогично больным с ХОБЛ, при назначении ДКТ больным ИЛФ ее длительность должна составлять не менее 15-17 часов в сутки, включая период ночного сна.

Неинвазивная вентиляция легких

Применение неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) с положительным давлением на вдохе рекомендуется у пациентов с ИЛФ и гиперкапнией во время стационарной легочной реабилитации, а также у больных с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) на фоне обострения ИЛФ.

Большинству больных ИЛФ не рекомендуется проведение ИВЛ за исключением случаев, когда планируется проведение трансплантации легких.

Хирургическое лечение

Показания к трансплантации легких при ИЛФ.

Морфологический или КТ-паттерн ОИП плюс один из признаков:

- DLCO ниже 40% от должных величин
- Снижение ФЖЕЛ на 10% и более в течение 6 мес наблюдения
- Снижение SpO₂ ниже 88% во время 6-МТ.
- «Сотовое легкое» на ВРКТ (> 2 баллов по шкале фиброза).

Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Наблюдение за больными ИЛФ необходимо для активного выявления случаев прогрессирующего течения заболевания, для оценки динамики симптомов и выявления осложнений терапии.

Всем пациентам с ИЛФ рекомендуется измерять ФЖЕЛ и DLCO для мониторингирования течения заболевания в повседневной врачебной практике с интервалом в 3 – 6 мес.

Организация оказания медицинской помощи

Плановое ведение больного с ИЛФ осуществляется в условиях первичной специализированной (амбулаторной) медицинской помощи.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию: 30

- 1) плановая госпитализация в стационар осуществляется для подтверждения диагноза ИЛФ (выполнение хирургической биопсии легкого);

2) экстренная госпитализация в стационар осуществляется при обострении ИЛФ (нарастание одышки, ухудшение оксигенации) либо при развитии осложнений ИЛФ (ТЭЛА, острая инфекция нижних дыхательных путей).

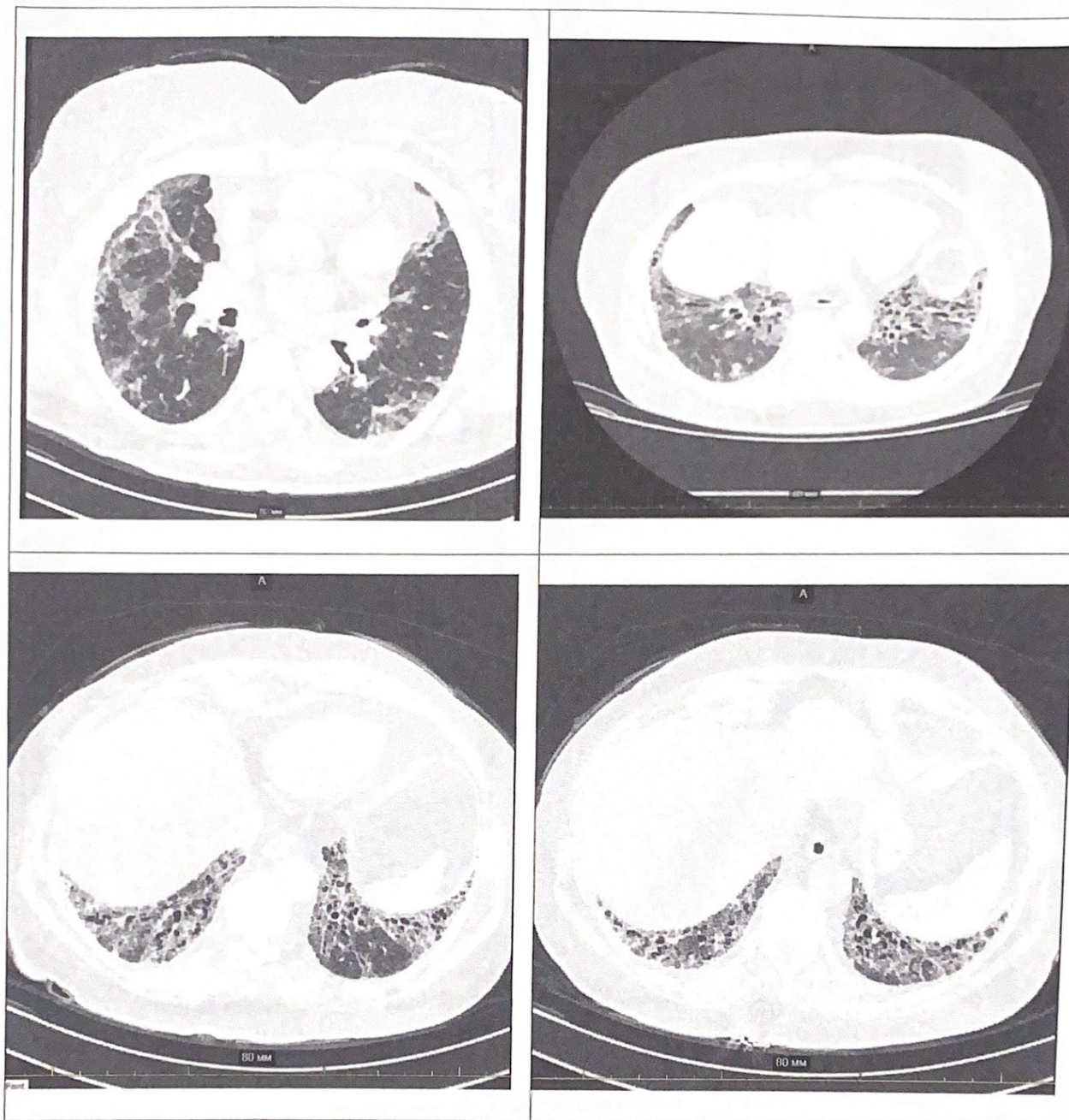
Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) стабилизация клинического состояния;
- 2) сатурация крови кислородом не ниже 93% в покое при дыхании комнатным воздухом или на фоне кислородотерапии.

Клинические примеры МСКТ ОГК при ИЛФ

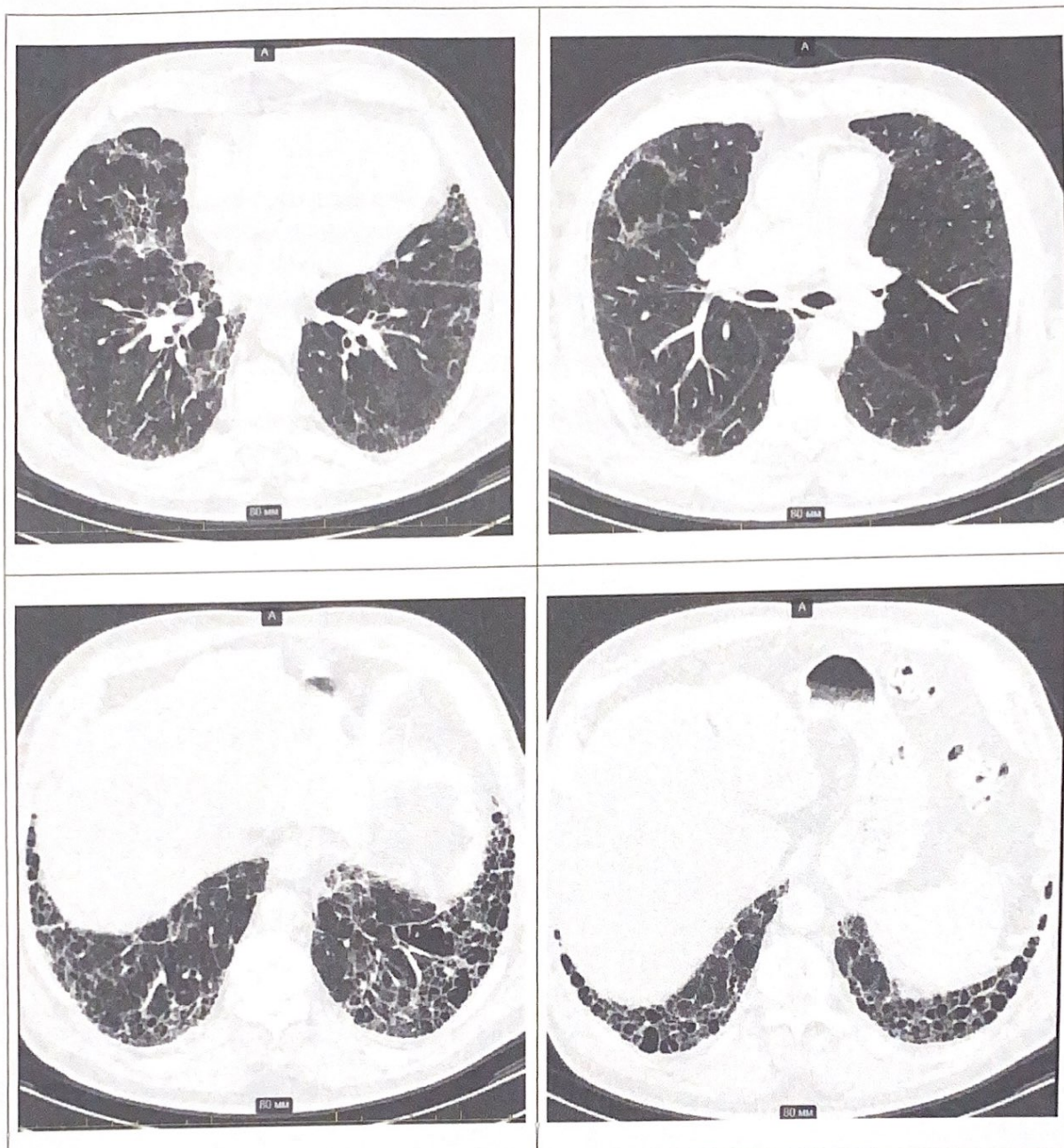
Пациент Р. 67 лет.

Диагноз: Идиопатический легочный фиброз по типу обычной интерстициальной пневмонии. Активность III.



Описание МСКТ-картины: диффузное утолщение междольковых и межалвеолярных перегородок, преимущественно в субплевральных отделах. В базальных отделах легких "сотое легкое", за счет фиброзных изменений с тракционными мибронхоэктазами; с объемным уменьшением нижних долей. Трахея и крупные бронхи проходимы. Средостение не смещено. Отмечаются единичные, увеличенные до 1,2 см лимфоузлы в средостении. Жидкости в плевральных полостях нет.

Заключение: МСКТ-картина наиболее вероятна для идиопатического фиброзирующего альвеолита.



Диагноз: Идиопатический легочный фиброз с формированием "сотового легкого", ХДН II.

Описание МСКТ-картины: легкие расправлены, с двух сторон участки выраженных ретикулярных изменения с утолщением интралобулярных перегородок, с тракционными бронхоэктазами и формированием сотового легкого в базальных и кортикальных отделах. Бронхи I-III порядка проходимы, стенки утолщены. Жидкости в плевральных полостях нет. Лимфатические узлы увеличены, максимальными размерам 1.5-1.7 см. Кальцинаты правого корня. Средостение структурно, дополнительных образований в нем не выявлено. Костно-деструктивных изменений не выявлено.

Заключение: КТ-картина характерна для ИЛФ.

Список литературы

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Демура С.А., Илькович М.М., Коган Е.А., Самсонова М.В., Сперанская А.А., Тюрин И.Е., Черняев А.Л., Черняк Б.А., Черняк А.В., Шмелев Е.И. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. Пульмонология 2016; 26(No4): 399-419.
2. Идиопатический легочный фиброз. Клинические рекомендации. / Доступно по ссылке: [https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/IdiopathicPulmonaryFibrosis. Clinical Guideline. Available at: https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/](https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/IdiopathicPulmonaryFibrosis.ClinicalGuideline.Availableat:https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/)
3. <https://europeanlung.org/ru/information-hub/factsheets/илф-идиопатический-легочный-фиброз/>
4. https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1034?locale=ru_RU