

Дифференциальная диагностика идиопатического легочного фиброза

Е.И. Шмелев, А.Э. Эргешов, В.Я. Гергерт

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Аннотация

Обзор посвящен актуальной проблеме современной пульмонологии: дифференциальной диагностике идиопатического легочного фиброза (ИЛФ). ИЛФ занимает особое место среди множества интерстициальных болезней легких по ряду причин: 1) это смертельная болезнь; 2) ранняя диагностика и адекватная антифибротическая терапия существенно удлиняют продолжительность жизни больных; 3) широко применяемые при других формах интерстициальных болезней легких противовоспалительные препараты (кортикостероиды) и цитостатики при ИЛФ неэффективны и ускоряют прогрессирование процесса; 4) общность основных клинических признаков (нарастающая дыхательная недостаточность) различных интерстициальных болезней легких. Перечень заболеваний органов дыхания, с которыми следует дифференцировать ИЛФ, огромен, и если с диффузными поражениями легких известной природы (диссеминированный туберкулез легких, пневмокониозы и др.) при определенном опыте/квалификации диагностика относительно проста, то выделение ИЛФ из группы идиопатических интерстициальных пневмоний всегда представляет определенные трудности. Суммируются основные методы, используемые в диагностике ИЛФ, с учетом современных международных и национальных рекомендаций.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, диагностика, интерстициальные болезни легких.

Для цитирования: Шмелев Е.И., Эргешов А.Э., Гергерт В.Я. Дифференциальная диагностика идиопатического легочного фиброза. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (3): 102–108. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000346

Differential diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis

E.I. Shmelev, A.E. Ergeshov, V.Ya. Gergert

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

The review is devoted to the urgent problem of modern pulmonology: the differential diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis (ILF). ILF occupies a special place among many interstitial lung diseases for a number of reasons: 1) it is a deadly disease; 2) early diagnosis and adequate antifibrotic therapy significantly extend the life expectancy of patients; 3) anti-inflammatory drugs (corticosteroids) and cytostatics with ILF that are widely used in other forms of interstitial lung diseases are ineffective and accelerate the progression of the process; 4) the commonality of the main clinical signs (increasing respiratory failure) of various interstitial lung diseases. The list of respiratory diseases with which ILF should be differentiated is huge, and if with diffuse lung lesions of a known nature (disseminated pulmonary tuberculosis, pneumoconiosis, etc.) with a certain experience/qualification, the diagnosis is relatively simple, then the isolation of ILF from the group of idiopathic interstitial pneumonias always represents certain difficulties. The main methods used in the diagnosis of ILF are summarized taking into account current international and national recommendations.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, diagnosis, interstitial lung diseases.

For citation: Shmelev E.I., Ergeshov A.E., Gergert V.Ya. Differential diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (3): 102–108. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000346

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
ИБЛ – интерстициальные болезни легких
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз

КТ – компьютерная томография
ЛГ – легочная гипертензия
ОИП – обычная интерстициальная пневмония
ОСА – обструктивное слип-апноэ
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Интерстициальные болезни легких (ИБЛ) – гетерогенная группа болезней, объединенная рентгенологическим синдромом двусторонней диссеминации. Сегодня можно назвать более 200 заболеваний, имеющих признаки ИБЛ, что составляет около 20% всех заболеваний легких, причем 1/2 из них неясной природы. Летальность при ИБЛ значительно выше, чем при большинстве других заболеваний легких. Причины высокой летальности определяются малой осведомленностью врачей, недостаточной технической оснащенностью медицинских центров, трудностями дифференциальной диагностики в связи с отсутствием патогномичных признаков, фатальным характером некоторых ИБЛ. Все это определяет необходимость оптимизации диагностической

работы с этим контингентом больных, начиная с терминологических аспектов.

Особое место среди ИБЛ занимает **идиопатический легочный фиброз (ИЛФ)**, диагностика которого является наиболее сложным процессом, а диагностические ошибки могут вести к фатальным последствиям.

ИЛФ – 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 занимает особое место среди множества ИБЛ по ряду причин:

Таблица 1. Наиболее часто встречающиеся коморбидные состояния при ИЛФ

Коморбидное состояние	Частота встречаемости, %	Взаимное влияние
ХОБЛ и эмфизема легких	8–34	Может усиливать риск смерти и формирование ЛГ
Рак легких	3–22	Может усиливать риск смерти. Хирургическое лечение и химиотерапия увеличивают риск обострений
Обструктивное расстройство дыхания во сне	58–88	Может усиливать риск смерти
ИБС	4–68	Может усиливать риск смерти
ЛГ	3–84	Может усиливать риск смерти
Венозные тромбозы/легочная эмболия	2–3	Лечение антикоагулянтами может усиливать риск смерти
ГЭР	30–80	Антацидные средства могут тормозить прогрессию болезни
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	40–53	Перед трансплантацией легких целесообразна хирургическая коррекция грыжи
Гипотиреозидизм	13–28	Может усиливать риск смерти
Сахарный диабет 2-го типа	10–33	Не установлено
Депрессия	12–49	Не установлено
Тревожное состояние	10	Не установлено

- это смертельная болезнь;
 - ранняя диагностика и адекватная антифибротическая терапия существенно удлиняют продолжительность жизни больных;
 - широко применяемые при других формах ИБЛ противовоспалительные препараты (кортикостероиды) и цитостатики при ИЛФ неэффективны и ускоряют прогрессирование процесса;
 - общность основных клинических признаков (нарастающая дыхательная недостаточность) различных ИБЛ [1].
- Все это определяет актуальность совершенствования методов дифференциальной диагностики ИЛФ, что должно вести к сокращению числа диагностических и лечебных ошибок при работе с больными ИБЛ.

Перечень заболеваний органов дыхания, с которыми следует дифференцировать ИЛФ, огромен, и если с диффузными поражениями легких известной природы (диссеминированный туберкулез легких, пневмокониозы и др.) при определенном опыте/квалификации диагностика относительно проста, то выделение ИЛФ из группы идиопатических интерстициальных пневмоний всегда представляет определенные трудности.

В 2011 г. опубликовано официальное соглашение Американского торакального общества, Европейского респираторного общества, Японского респираторного общества и Latinoамериканского торакального общества, представившее современную классификацию идиопатических интерстициальных пневмоний и методы их диагностики [1]:

- Главные (Major) идиопатические интерстициальные пневмонии:
 - ИЛФ;
 - неспецифическая интерстициальная пневмония;
 - респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИБЛ;
 - десквамативная интерстициальная пневмония;
 - криптогенная организуемая пневмония;
 - острая интерстициальная пневмония.

- Редкие идиопатические интерстициальные пневмонии:
 - идиопатическая лимфоидная интерстициальная пневмония;
 - идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз;
 - неклассифицируемые идиопатические интерстициальные пневмонии.

Эти рекомендации в свете диагностических подходов к 2018 г. дополнены и видоизменены [2], что не является конечной точкой. В этих рекомендациях поставлено много вопросов, ответы на которые будут получены в процессе дальнейших исследований проблемы.

Дифференциальная диагностика ИЛФ строится на нескольких основных методах: клинические, рентгенологические, спирометрия, лабораторные и морфологические, при этом в связи со сложностью и высокой ответственностью при проведении дифференциальной диагностики нередко требуется мультидисциплинарный подход для установления диагноза.

Тщательное изучение анамнеза и клинических проявлений – обязательное условие при формировании диагноза ИЛФ. Клинические проявления ИЛФ не обладают строгой специфичностью. Аналогичные клинические проявления могут наблюдаться и при других ИБЛ. Различия в симптоматике состоят в основном в выраженности признака и характере его прогрессирования или регрессии. Следовательно, по выраженности отдельных признаков практически невозможно дифференцировать ИЛФ от других ИБЛ. Однако длительно существующая симптоматика (более 6 лет), особенно при ее волнообразном течении, дает основание подвергать сомнению диагноз ИЛФ и продолжать поиск других заболеваний. Одним из важных дифференциально-диагностических признаков ИЛФ является строгая ограниченность локализации патологического процесса в респираторной системе (поиск внелегочного поражения). В то же время наличие сосуществующих болезней при ИЛФ значительно снижает диагностическую роль этого клинического маркера.

Контактная информация:

Шмелев Евгений Иванович – д.м.н., проф., засл. деятель науки РФ, зав. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения. Тел.: +7(499)785-90-08, e-mail: eishmелев@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1908-5601

Сведения об авторах:

Эргешов Атаджан Эргешович – д.м.н., проф., дир. ФГБНУ ЦНИИТ
Гергерт Владислав Яковлевич – д.м.н., проф. зав. отд. иммунологии

Таблица 2. Диагностические категории ОИП при КТВР

	Типичный ОИП-образ (паттерн)	Вероятный ОИП-образ	Неопределенный ОИП-образ	КТВР-образ, не соответствующий диагнозу ИЛФ
Распространение	Гетерогенное базальное и субплевральное	Гетерогенное базальное и субплевральное	Вариабельное 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 «сотового легкого». Отсутствие признаков альтернативного диагноза	Наличие фиброза с некоторыми малозаметными признаками, предполагающими не-ОПИ-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

Примечание. КТВР – КТ высокого разрешения.

ИЛФ – болезнь второй половины жизни, возникающая чаще всего в 60-летнем возрасте и старше [2]. Поэтому у большинства больных к этому возрасту формируются и возникают различные патологические состояния, прямо или косвенно связанные с основным заболеванием. При этом не всегда удается разграничить осложнения течения ИЛФ и сопутствующие заболевания. Но, поскольку и сопутствующие болезни, и осложнения ИЛФ происходят у одного больного, игнорировать их наличие не следует, тем более, они существенно влияют на особенности течения основного заболевания. Сводные данные по коморбидным состояниям приводятся в табл. 1 [3].

Эмфизема легких и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Обычно лица с ИЛФ в 70–80% случаев бывшие/настоящие курильщики [4]. Неудивительно, что около 30% больных ИЛФ имеют эмфизему легких [5, 6]. Даже предполагается выделять отдельный фенотип ИЛФ при комбинации ИЛФ с эмфиземой легких [3, 6, 8]. Лица с этим фенотипом – преимущественно мужчины, ранее интенсивно курившие, с повышенной склонностью к потреблению кислорода. Спирометрия у них часто демонстрирует относительно сохранные общую жизненную емкость и форсированную жизненную емкость в сочетании с диспропорциональным снижением диффузионной способности легких. Эти физиологические особенности при описываемом фенотипе ИЛФ, по-видимому, отражают противоположное влияние фиброза паренхимы легких и деструкции паренхимы на воздушный поток и объемы легких, дополнительно влияя на газообмен. Парадоксально, но при этом фенотипе медленнее идет снижение форсированной жизненной емкости легких благодаря влиянию эмфиземы [8, 9]. У этих лиц чаще наблюдается легочная гипертензия (ЛГ) [6, 8, 9]. Не получено убедительных доказательств в эффективности при этом фенотипе ИЛФ стандартной терапии ХОБЛ [5, 6].

Рак легких. У лиц с ИЛФ риск развития рака легкого увеличился почти в 5 раз в сравнении с данными по общей популяции. Раком легких поражены 3–22% пациентов с ИЛФ, и предполагаемая заболеваемость – 11 случаев на 100 тыс. в год [10–13]. Ежегодный риск развития рака легких также, по-видимому, возрастает в течение нескольких лет после постановки диагноза ИЛФ [13], что подтверждено при аутопсиях, которые выявляли сопутствующее легочное злокачественное новообразование почти в 50% случаев больных с гистологическими признаками ИЛФ [14]. Высока

связь ИЛФ с раком легких у курящих лиц, что подтверждается более частым обнаружением рака легких при сочетании ИЛФ с эмфиземой и ХОБЛ [15–17]. Большинство исследований показывает, что возникновение плоскоклеточного рака немного преобладает над частотой возникновения аденокарциномы [17], в то время как недавнее исследование аденокарцином, связанных с ИЛФ, продемонстрировало высокую частоту ассоциированных с эпителием бронхиол маркеров рака в случаях ИЛФ по сравнению с контрольными группами, не связанными с ИЛФ, что позволяет предположить, что эти опухоли могут возникать в результате аномально пролиферирующего эпителия бронхиол в зонах «сотового легкого» [18].

Обструктивное слип-апноэ (ОСА). Предполагается, что ОСА недооценивается как коморбидное состояние при ИЛФ. Три исследования показали, что ОСА обнаруживается у 58–88% больных ИЛФ, причем более 68% имели среднетяжелые и тяжелые формы ОСА [19–21]. При этом тяжелое ОСА обычно связано с ишемической болезнью сердца (ИБС) у больных ИЛФ [22]. Нелеченое ОСА ведет к формированию ЛГ [23].

Ишемическая болезнь сердца. Среди крупнейших ретроспективных исследований, проведенных на сегодняшний день, предполагаемая распространенность ИБС у пациентов с ИЛФ составляет от 4 до 25% [24–26]. Распространенность до 68% описана в когорте из 73 пациентов с ИЛФ, которые перенесли катетеризацию сердца перед трансплантацией легкого [27, 28]. Среди этих людей 18% пациентов имели выраженную ИБС, определяемую как более 50% стеноза магистрального коронарного сосуда при катетеризации сердца или необходимости чрескожного коронарного вмешательства.

Легочная гипертензия. ЛГ, определяемая как среднее давление в легочной артерии (mPAP) – 25 мм рт. ст. [29], обычно осложняет ИЛФ, особенно по мере прогрессирования заболевания. Распространенность ЛГ, составляющая всего 3%, зарегистрирована у пациентов с ИЛФ с использованием данных страховых компаний [30] и до 84% с использованием трансторакальной эхокардиограммы [31]. В исследованиях с применением катетеризации правых отделов сердца отмечается, что распространенность ЛГ составляет 29–46%, что остается «золотым стандартом» для определения ЛГ [32–35].

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). ГЭР является еще одним распространенным сопутствующим заболеванием

Таблица 3. Заболевания, при которых наблюдается образ (паттерн) ОИП

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

Таблица 4. Рекомендации по использованию диагностических методов в зависимости от КТ-образа (паттерна) АТО/ЕРО/ЯРО/ЛАТО (2018 г.) [50]

	Варианты данных КТ – образы (паттерны)	
	КТ-вероятный, неопределенный образы ОИП или альтернативный диагноз	КТ-образ ОИП
БАЛ, клеточный анализ	Да (условно)	Нет
Хирургическая биопсия легких	Да (условно)	Нет
Трансбронхиальная биопсия легких	Нет	Нет
Криобиопсия легких	Нет	Нет
Изучение истории применения лекарств и факторов окружающей среды	Тщательное изучение ранее принимаемых лекарств, а также детальное изучение факторов окружающей среды: дома, на работе и других мест, часто посещаемых пациентом, для исключения иных ИБЛ	
Серологическое тестирование для исключения заболеваний соединительной ткани	Обязательное стандартное тестирование для исключения системных заболеваний соединительной ткани как причины ИБЛ	
Мультидисциплинарная дискуссия	Мультидисциплинарная дискуссия рекомендуется	
Сывороточные биомаркеры	Не рекомендуется исследование для выявления ИЛФ	

у пациентов с ИЛФ [20], но истинную распространенность ГЭР у пациентов с ИЛФ трудно установить. В нескольких крупных эпидемиологических исследованиях предположили распространенность ГЭР у 30–50% обследованных больных [36, 37], но исследования, в которых использовался мониторинг рН пищевода, дали основание предполагать, что ГЭР может поражать более 80% людей с ИЛФ [38, 39]. Различия в частоте выявления ГЭР объясняются тем, что у некоторых людей наблюдаются малосимптомный (молчаливый) ГЭР [39] и другие варианты, прежде всего некилотные ГЭР [40]. Вероятным фактором, способствующим высокой распространенности ГЭР у пациентов с ИЛФ, является грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, которая наблюдается у 40–53% больных ИЛФ [41, 42].

Наряду с указанными патологическими состояниями у больных ИЛФ нередко обнаруживается **гипотиреоз** (до 13% у мужчин и до 28% у женщин) [43–45]; **сахарный диабет 2-го типа** (10–33%) [36], **депрессии** и **тревожные состояния** (12–49%) [46, 47]. Каждое из перечисленных состояний утяжеляет течение ИЛФ и требует соответствующей терапии.

Для выделения ИЛФ из группы других идиопатических интерстициальных болезней важнейшим ориентиром являются результаты компьютерной томографии (КТ) легких высокого разрешения [1]. Использование этого подхода значительно облегчает диагностику ИЛФ по обнаружению признаков ОИП – рентгеноморфологическое название образа (паттерна), наблюдаемого при ИЛФ. В феврале 2018 г. в журнале «Lancet Respiratory Medicine» опубликовано предложение экспертов Флейшнеровского общества (Fleishner Society) по дальнейшему совершенствованию КТ-критериев диагностики ИЛФ (табл. 2) [48].

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) [49] (табл. 3).

Весьма заманчивым является использование других диагностических методов в дифференциальной диагностике ИЛФ. Последние международные рекомендации [50] предлагают возможность использования других диагностических методов в зависимости от КТ-образа (паттерна); табл. 4.

Очень ответственным компонентом диагностики ИЛФ является гистологическое исследование биопсийного материала, при получении которого для диагностики ИЛФ следует учитывать мозаичность морфологической картины и правильный выбор места биопсии. Биопсию в соответствии с результатами КТ-исследования целесообразно проводить при вероятном, неопределенном ОИП-образе или когда КТ-образ не соответствует диагнозу ИЛФ [50]. Итак, если вы решаетесь на биопсию легкого, следует взвесить вероятность нанесения вреда больному. Нужно понимать, что обследование не должно приносить ему больше неудобств, чем сама болезнь.

Функциональные методы исследования – важный компонент как в диагностике ИЛФ, так и в мониторинге течения заболевания [51], однако в дифференциальной диагностике ИЛФ они неспецифичны, поскольку их выраженность может быть аналогичной и при других ИБЛ.

Особую сложность в диагностике ИЛФ представляют так называемые леченые больные [52, 53]. Проводимая, порой длительно, терапия большого ИЛФ с применением антибиотиков, противотуберкулезных препаратов и кортикостероидов может существенно модифицировать клинические и рентгенологические признаки болезни, что



Алгоритм дифференциальной диагностики. ИЛФ (2018 г.) [2].

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.

Весьма привлекательным является использование биомаркеров в диагностике ИЛФ. Определены наиболее вероятные биомаркеры для диагностики ИЛФ [54, 55]:

- 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 апоптотных клеток и клеточную миграцию.

Однако в клинической практике применение этих биомаркеров пока неприемлемо из-за их низкой специфичности [50].

Многое в диагностике ИЛФ зависит от стадии болезни. Нередко от начала заболевания до установления диагноза проходит более 2 лет [3]. Особое место в диагностике занимает обострение ИЛФ, которое иногда бывает первым доступным врачу клиническим проявлением ИЛФ [2].

Обострение ИЛФ принято рассматривать как «необъяснимое нарастание одышки в течение 30 дней» [56]. Причины возникающего ухудшения не должны быть связаны с устанавливаемыми факторами: инфекцией, пневмотораксом, тромбозом 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 по каждому из вопросов [55, 56].

Итак, дифференциальная диагностика ИЛФ представляет многоэтапный процесс с привлечением результатов различных методов исследования, порой с мультидисциплинарным обсуждением (см. рисунок). Однако лидирующую позицию в этом процессе должен занимать клиницист, определяющий последовательность использования диагностических методов, обладающий умением дать объективную оценку результатов обследования и рекомендаций специалистов, привлекаемых к мультидисциплинарной дискуссии.

В последних международных рекомендациях предложена схема последовательности диагностики ИЛФ [2].

Основные проблемы в дифференциальной диагностике ИЛФ можно представить в виде перечня:

- Неумение/нежелание использовать анамнез как инструмент диагностики.
- Ошибочная трактовка данных КТ недостаточно опытных рентгенологов.
- Отсутствие четкости в трактовке «возможного» или «вероятного» наличия ИЛФ.
- Продолжение путаницы относительно диагностической роли бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ).
- Отсутствие интеграции клинических данных в обозначении диагностической вероятности ИЛФ, в том числе у «леченых» больных.

Готовящиеся к переизданию методические рекомендации по проблеме ИЛФ и систематически проводимая образовательная работа в регионах силами экспертов Российского респираторного общества позволяют совершенствовать дифференциальную диагностику ИЛФ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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. doi: 10.1164/rccm.2009-040gl
2. Raghu G, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Sep 1;198(5):44-68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST
3. Oldham JM, Collard HR. Comorbid Conditions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Recognition and Management. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:123. doi: 10.3389/fmed.2017.00123

4. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(1):242-8. doi: 10.1164/ajrcm.155.1.9001319
5. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2013;144(1):234-40. doi: 10.1378/chest.12-2403
6. Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N, et al. The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2010;15(5):843-8. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01778.x
7. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011;155(3):179-91. doi: 10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00008
8. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 2005;26(4):586-93. doi: 10.1183/09031936.05.00021005
9. Cottin V, Hansell DM, et al. Effect of emphysema extent on serial lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017. doi: 10.1164/rccm.201612-2492oc
10. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):5-8. doi: 10.1164/ajrcm.161.1.9906062
11. Park J, Kim DS, Shim TS, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2001;17(6):1216-9. doi: 10.1183/09031936.01.99055301
12. Le Jeune I, Gribbin J, West J, et al. The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Respir Med.* 2007;101(12):2534-40. doi: 10.1016/j.rmed.2007.07.012
13. Ozawa Y, Suda T, Naito T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology.* 2009;14(5):723-8. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01547.x
14. Matsushita H, Tanaka S, Saiki Y, et al. Lung cancer associated with usual interstitial pneumonia. *Pathol Int.* 1995;45(12):925-32. doi: 10.1111/j.1440-1827.1995.tb03417.x
15. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2015;147(1):157-64. doi: 10.1378/chest.14-0359
16. Usui K, Tanai C, Tanaka Y, et al. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology.* 2011;16(2):326-31. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01907.x
17. Koo HJ, Do KH, Lee JB, et al. Lung cancer in combined pulmonary fibrosis and emphysema: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(9):e0161437. doi: 10.1371/journal.pone.0161437
18. Karamitsakos T, Tzilas V, Tringidou R, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017. doi: 10.1016/j.pupt.2017.03.016
19. Gille T, Didier M, Boubaya M, et al. Obstructive sleep apnoea and related comorbidities in incident idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017;49(6). doi: 10.1183/13993003.01934-2016
20. Mermigkis C, Chapman J, Golish J, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2007;185(3):173-8. doi: 10.1007/s00408-007-9004-3
21. Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, et al. Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(6):593-601. doi: 10.5664/jcsm.2758
22. Song JW, Song JK, Kim DS. Echocardiography and brain natriuretic peptide as prognostic indicators in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2009;103(2):180-6. doi: 10.1016/j.rmed.2008.11.012
23. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath.* 2015;19(1):385-91. doi: 10.1007/s11325-014-1033-6
24. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, et al. Case-control study of medical history and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Respirology.* 2005;10(4):504-9. doi: 10.1111/j.1440-1843.2005.00742.x
25. King ChS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Resp Med.* 2017;5(1):72-84. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30222-3
26. Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, et al. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(12):1257-61. doi: 10.1164/rccm.200805-725oc
27. Kim WY, Mok Y, Kim GW, et al. Association between idiopathic pulmonary fibrosis and coronary artery disease: a case-control study and cohort analysis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015;31(4):289-96.
28. Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, et al. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2010;104(7):1035-41. doi: 10.1016/j.rmed.2010.02.008
29. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
30. Collard HR, Ward AJ, Lanes S, et al. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Econ.* 2012;15(5):829-35. doi: 10.3111/13696998.2012.680553
31. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005;128(4):2393-9. doi: 10.1378/chest.128.4.2393
32. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, et al. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(6):659-64. doi: 10.1164/rccm.200604-520oc
33. Haddad F, Spruijt OA, Denault AY, et al. Right heart score for predicting outcome in idiopathic, familial or drug and toxin associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol Imaging.* 2015;8:627-38.
34. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;131(3):657-63. doi: 10.1378/chest.06-2485
35. Rivera-Lebron BN, Forfia PR, Kreider M, et al. Echocardiographic and hemodynamic predictors of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2013;144(2):564-70. doi: 10.1378/chest.12-2298
36. Gribbin J, Hubbard R, Smith C. Role of diabetes mellitus and gastro-oesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2009;103(6):927-31. doi: 10.1016/j.rmed.2008.11.001
37. Ryerson CJ, Abbritti M, Ley B, et al. Cough predicts prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2011;16(6):969-75. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.01996.x
38. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2006;27(1):136-42. doi: 10.1183/09031936.06.00037005
39. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1322-31. doi: 10.1183/09031936.00101212
40. Gavini S, Finn RT, Lo WK, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis is associated with increased impedance measures of reflux compared to non-fibrotic disease among pre-lung transplant patients. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(9):1326-32. doi: 10.1111/nmo.12627
41. Noth I, Zangan SM, Soares RV, et al. Prevalence of hiatal hernia by blinded multidetector CT in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2012;39(2):344-51. doi: 10.1183/09031936.00099910
42. Tossier C, Dupin C, Plantier L, et al. Hiatal hernia on thoracic computed tomography in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2016;48(3):833-42. doi: 10.1183/13993003.01796-2015
43. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1985;145(8):1386-8. doi: 10.1001/archinte.1985.00360080056006
44. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43(1):55-68. doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x
45. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18(6):988-1028. doi: 10.4158/ep12280.gl

46. Akhtar AA, Ali MA, Smith RP. Depression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis*. 2013;10(3):127-33. doi: 10.1177/1479972313493098
47. Holland AE, Fiore JF Jr, Bell EC, et al. Dyspnoea and comorbidity contribute to anxiety and depression in interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19(8):1215-21. doi: 10.1111/resp.12360
48. Lynch DA, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018 Feb;6(2):138-53. doi: 10.1016/s2213-2600(17)30433-2
49. 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. doi: 10.1016/s2213-2600(18)30007-9
50. Wells AU, Ward S Pulmonary Function tests in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In book: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide. *Springer Science*. N York, 2014;p. 103-21. doi: 10.1007/978-1-62703-682-5_6
51. Илькович М.М. Интерстициальные заболевания легких: рассуждения на актуальную тему. Части 1 и 2. *Болезни органов дыхания (Прил. Consilium Medicum)*. 2014;с. 4-9 [Ilkovich MM. Interstitial lung disease: reasoning on the current topic. Parts 1 and 2. *Diseases of the Respiratory System (Suppl. Consilium Medicum)*. 2014;p. 4-9 (In Russ.)].
52. Шмелев Е.И. Идиопатический легочный фиброз – современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):103-8 [Shmelev EI. Idiopathic pulmonary fibrosis is the current state of the problem. *Therapeutic Archive*. 2016;88(12):103-8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-1753_20.3.30-34
53. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;364:1503-12. doi: 10.1056/nejmoa1013660
54. Mushiroda 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. doi: 10.1136/jmg.2008.057356
55. 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.
56. Lee JS, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide*. Springer Science. N York, 2014;p. 349-58.

Поступила 10.04.2019