

УДК 616.24-002.17-07:362.147.001.5

КАЧЕСТВО ВЫЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКИМ ФИБРОЗИРУЮЩИМ АЛЬВЕОЛИТОМ

*Ю.И. Фещенко, В.К. Гаврисюк, С.И. Лещенко,
Н.Е. Моногарова, В.В. Полищук*

Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского, Киев

Ключевые слова: идиопатический фиброзирующий альвеолит, диагностика, лечение.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) — заболевание легких неясной природы с морфологической картиной обычной интерстициальной пневмонии, характеризующееся нарастающей легочной недостаточностью вследствие развития преимущественно в интерстициальной ткани легких небактериального воспаления, ведущего к прогрессирующему интерстициальному фиброзу.

В 1999 г. Европейское респираторное общество (ERS) и Американское торакальное общество (ATS) пришли к соглашению по поводу классификации и определения понятия ИФА [10, 16]. Сущность этого соглашения заключается в выделении по морфологическим критериям ИФА из группы заболеваний, сходных по клиническим проявлениям. ИФА — заболевание, имеющее гистологическую картину обычной интерстициальной пневмонии. К ИФА не относятся, поэтому должны рассматриваться как отдельные нозологические формы все остальные патологические состояния, ранее считавшиеся вариантами ИФА.

В 2001 г. было принято международное соглашение ATS и ERS [11], в котором приведена клинкоморфологическая характеристика 7 форм идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП):

- 1) идиопатический фиброзирующий альвеолит (идиопатический легочный фиброз);
- 2) неспецифическая интерстициальная пневмония;
- 3) криптогенная организующая пневмония;
- 4) острая интерстициальная пневмония (синдром Хаммена — Рича);
- 5) респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких;
- 6) десквамативная интерстициальная пневмония;
- 7) лимфоидная интерстициальная пневмония.

ИФА является наиболее частой формой ИИП. На его долю приходится до 80—90% случаев [3, 8, 9, 13, 14].

ИФА не относится к редким болезням. Его распространенность достигает 20,2 случая на 100 тыс. среди мужчин и 13,2 — среди женщин. Заболеваемость составляет в среднем 11,3 случая в год на 100 тыс. у мужчин и 7,1 — у женщин [15], что со-

поставимо с уровнем заболеваемости туберкулезом в 1980-е годы. Примерно 2/3 пациентов с ИФА — старше 60 лет. Смертность от ИФА выше в старшей возрастной группе и составляет в среднем 3,0 на 100 тыс. населения, медиана выживаемости колеблется от 2,3 до 5 лет [5, 9].

В Украине практически не проводили научные исследования, посвященные проблеме ИФА. Опубликованы лишь единичные сведения о клинических наблюдениях. Практические врачи не владеют знаниями о клинике, диагностике и терапии ИФА, поскольку эти вопросы не обсуждались на научно-практических конференциях, не издавались информационные письма и методические рекомендации, посвященные этой проблеме.

Цель исследования — изучить качество выявления и лечения больных ИФА на основе определения степени соответствия диагностических и лечебных мероприятий международным стандартам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы материалы амбулаторных карт и историй болезни 215 больных ИФА, направленных для обследования и лечения в Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского (НИФП) в период с 2002 по 2007 гг.

Изучено распределение больных по возрасту, полу, проведен анализ продолжительности болезни от момента появления основных симптомов (одышка, сухой кашель) до момента установления диагноза, исследована частота стойкой утраты трудоспособности.

Проанализированы предварительные диагнозы, с которыми больных направляли в НИФП.

Известно, что больных ИФА часто направляют для уточнения диагноза в противотуберкулезные учреждения, где нередко назначают химиотерапию, которая, как правило, ускоряет темпы прогрессирования болезни. Необходимо учесть, что пробная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) больных туберкулезом в течение короткого отрезка времени (10—12 сут) менее опасна, чем проб-

ная терапия больных ИФА противотуберкулезными препаратами в течение нескольких недель, а то и месяцев. Положительный ответ на ГКС-терапию может снять проблему с диагнозом. С другой стороны, больной, госпитализированный в противотуберкулезный диспансер, автоматически попадает в группу риска по туберкулезу. В связи с этим, если у этого пациента впоследствии будет установлен диагноз ИФА, лечение ГКС необходимо сочетать с противотуберкулезным препаратом во избежание стероидного туберкулеза. В связи с этим одной из задач работы было ретроспективное изучение частоты направления больных в противотуберкулезные учреждения для уточнения диагноза и частоты ошибочного назначения противотуберкулезных препаратов.

Изучали качество обследования больных в период до направления их в НИФП. Определяли, в каком проценте случаев использовали рентгенографию органов грудной полости (РГ), компьютерную томографию, прежде всего, компьютерную томографию высокого разрешения (КТВР), спирографию (СГ), то есть методы, которые включены в перечень обязательных при подозрении на ИИП [1, 2, 10].

Исследовано качество лечения больных ГКС и цитостатиками (ЦС) относительно его соответствия международным стандартам [12].

Проведены анализ смертности больных с учетом показателей средней продолжительности болезни от момента установления диагноза до смерти, а также ретроспективная оценка качества обследования и лечения больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика больных и качество обследования

Проведен анализ материалов амбулаторных карт и историй болезни 215 больных ИФА, из них женщин было 144 (67,0%), мужчин — 71 (33,0%). Распределение больных в зависимости от пола согласуется с результатами исследований М.М. Ильковича и соавторов [2]. Вместе с тем, по данным АТS [10], ИФА наблюдается чаще у мужчин.

Из общего количества госпитализированных в пульмонологические отделения (6515) больных, в основном хроническим обструктивным заболеванием легких, бронхиальной астмой и пневмонией количество больных ИФА в различные годы колебалось от 2,7 до 4,3% (в среднем 3,3%). То есть каждый тридцатый пациент был болен ИФА.

Средний возраст больных составил $(49,8 \pm 0,94)$ года. Распределение больных в различных возрастных группах представлено в табл. 1.

Из таблицы видно, что большинство больных было в возрасте старше 40 лет (161, или 74,9%), при этом 27,9% больных были старше 60 лет.

При поступлении в НИФП 78 (36,3%) больных имели свидетельства стойкой утраты трудоспособности (инвалидности) вследствие хронических заболеваний легких.

В период до направления в НИФП 76 пациентов (35,3%) обследовали в противотуберкулезных учреждениях. При этом 33 больным (15,4%) была назначена антимикобактериальная терапия сроком от 2 до 6 мес, и только у 4 больных (1,9%) диагноз туберкулеза легких подтвердился.

Для уточнения диагноза были направлены в НИФП 195 пациентов (90,7%), 20 больных (9,3%) — для уточнения тактики лечения. В табл. 2 представлен перечень диагнозов, с которыми больных направляли в НИФП.

При рентгенографии органов грудной клетки у больных ИФА обычно выявляют периферические ретикулярные тени преимущественно в базальных отделах, связанные с формированием сотовых изменений в легочной ткани и уменьшением объема нижних долей. Вместе с тем в среднем 16% пациентов с гистологически доказанным ИФА могут иметь неизменную рентгенологическую картину.

Таблица 1. Распределение больных по возрастным группам

Возраст, годы	Количество больных
До 20	2 (0,9%)
20—29	18 (8,4%)
30—39	34 (15,8%)
40—49	57 (26,5%)
50—59	45 (20,9%)
Более 60	59 (27,9%)

Таблица 2. Диагнозы при направлении больных в НИФП

Диагноз	Количество больных
Направлены для уточнения диагноза	
Идиопатический фиброзирующий альвеолит	136 (63,3%)
Диссеминированный процесс в легких неясного генеза	18 (8,4%)
Саркоидоз	16 (7,4%)
Диссеминированный туберкулез легких	16 (7,4%)
Гистиоцитоз Х	5 (5,1%)
Экзогенный аллергический альвеолит	3 (1,4%)
Коллагеноз	1 (0,5%)
Направлены для уточнения тактики лечения	
Пневмония	11 (5,1%)
Хроническое обструктивное заболевание легких	9 (4,2%)
Всего	215 (100%)

Количество диагностических ошибок при анализе рентгенограмм достигает 50% [9].

Точность диагностики ИФА, по данным компьютерной томографии высокого разрешения, достигает 90% [1, 4, 6], в связи с чем КТВР включена в перечень обязательных методов исследования при подозрении на ИФА [10]. Вместе с тем компьютерная томография в период до поступления больных в НИФП была выполнена только у 66 (30,7%) больных.

Обращает на себя внимание тот факт, что около половины больных (96, или 44,7%) не были обследованы методом спирографии.

Таким образом, у большей части больных при поступлении в НИФП не было данных КТВР и СГ — основных методов исследования при установлении диагноза ИФА.

Вместе с тем 21 пациент (9,8%) был направлен на консультацию с гистологическими препаратами, полученными в результате открытой биопсии легких, проведенной в областных центрах.

Средняя продолжительность заболевания до момента установления диагноза составила $(3,29 \pm 0,31)$ года. В табл. 3 представлено распределение больных в зависимости от длительности основных симптомов (одышка, кашель).

Большинство пациентов направлены в НИФП с длительностью заболевания до 1 года (37,6%) и от 1 до 3 лет (27,9%). По-видимому, это обусловлено не высоким уровнем диагностики, а быстрым прогрессированием заболевания. Каждый третий пациент (34,9%) с продолжительностью болезни более трех лет направлен для уточнения диагноза.

Качество лечения

На рисунке приведены международные стандарты лечения больных ИФА, регламентированные соглашением ATS и ERS 1999 года.

Рекомендована комбинированная терапия ГКС и ЦС. При этом начальная доза ГКС (в расчете на преднизолон) должна составлять 0,5 мг/кг. При использовании ГКС в качестве монотерапии стартовая доза составляет 1 мг/кг [7].

До госпитализации в НИФП ГКС-терапия была назначена 77 (35,8%) пациентам, при этом ГКС в дозе $> 0,5$ мг/кг получали 14 (6,5%) больных, $0,25-0,5$ мг/кг — 55 (25,6%), $< 0,25$ мг/кг — 8 (3,7%). ЦС ни в одном случае не применяли. Таким образом, только 6,5% больных получали препараты в адекватных дозах.

После установления диагноза в НИФП ГКС-терапия была назначена 206 (95,8%) больным в дозах: $> 0,5$ мг/кг — 26 (12,1%), $0,25-0,5$ мг/кг — 175 (81,4%), $< 0,25$ мг/кг — 5 (2,3%). Комбинированную терапию (ГКС + ЦС) применяли в 22 (10,2%) случаях. У 9 пациентов ГКС и ЦС не использовали в связи с высоким риском побочных влияний (сопутствующие заболевания, возраст) и отсутствием ожидаемого эффекта (стадия «сотового легкого»). ГКС в низких дозах ($< 0,25$ мг/кг) применяли в качестве поддерживающей терапии у 5 больных, которые принимали гормональную терапию до поступления в НИФП.

Анализ смертности

Из 215 больных, направленных в НИФП в период с 2002 по 2007 г., на момент обработки материала (сентябрь 2007 г.) умерли 37 (17,2%). Из них женщин было 22, мужчин — 15. Возраст больных — от 32 до 70 лет, средний возраст умерших — $(48,91 \pm 2,25)$ года.

Продолжительность болезни до момента установления диагноза составила $(2,16 \pm 0,39)$ года, до момента смерти — $(4,75 \pm 0,68)$ года. Важным показателем в характеристике эффективности лече-

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от продолжительности болезни

Продолжительность заболевания, годы	Количество больных
До 1	79 (36,7%)
От 1 до 3	60 (27,9%)
От 3 до 5	32 (14,9%)
От 5 до 10	24 (11,2%)
Более 10	19 (8,8%)

Кортикостероид (преднизолон или аналог в эквивалентной дозе)

0,5 мг/кг в 1 сут
перорально в течение 4 нед
0,25 мг/кг в 1 сут в течение 8 нед.
Постепенное снижение дозы до 0,125 мг/кг
в 1 сут или 0,25 мг/кг через 1 сут

+

Азатиоприн

2—3 мг/кг в 1 сут.
Максимальная доза — 150 мг в 1 сут.
Лечение начинают с 25—50 мг в 1 сут,
увеличивая дозу на 25 мг каждые 1—2 нед
до достижения максимальной дозы

ИЛИ

Циклофосфамид

2 мг/кг в 1 сут.
Максимальная доза — 150 мг в 1 сут
Лечение начинают с 25—50 мг в 1 сут,
увеличивая дозу на 25 мг каждые 1—2 нед
до достижения максимальной дозы

Терапию нужно продолжать, как минимум, 6 мес. Эффективность определяется на основании оценки симптомов, рентгенологических и физиологических данных. Необходим тщательный мониторинг за побочными эффектами терапии.

Рисунок. Рекомендации и ATS по лечению больных ИФА [10, 12]

ния больных является промежуток времени от момента установления диагноза до смерти. По данным литературы [5, 12, 17], этот показатель составляет в среднем от 2,3 до 5 лет. Рассчитанная нами продолжительность заболевания от момента установления диагноза до смерти (2,65 года \pm 0,44 года) свидетельствует о низкой эффективности лечения больных.

Ретроспективный анализ качества диагностики заболевания и лечения умерших больных показал следующее.

Во-первых, около половины больных (17 человек — 45,9%) направлены в НИФП для уточнения диагноза, уже имея группу инвалидности. При этом только 4 больные (10,8%) были обследованы методом КТВР, спирография выполнена в 16 случаях (43,2%).

Во-вторых, ГКС-терапия в период до поступления больных в НИФП была назначена всего 13 больным (35,1%). При этом в адекватных дозах ГКС принимали только 3 пациента (8,1%); а 10 больных (27,0%) лечили (на всякий случай) противотуберкулезными препаратами сроком от 2 до 6 мес (!). Антимикобактериальную терапию назначили ошибочно, так как диагноз туберкулеза не был подтвержден ни в одном случае.

После установления диагноза в НИФП активная противовоспалительная терапия назначена 14 пациентам: комбинированное лечение преднизолоном (метилпреднизолоном) в средних дозах и циклофосфаном — 7, преднизолоном (метилпреднизолоном) в высоких дозах — 7. У 20 больных с рентгенологическими признаками сформированного «сотого легкого» и клиническими признаками выраженной легочной недостаточности ГКС ис-

пользовали в средних дозах. В 3 случаях гормональную терапию не проводили из-за высокого риска осложнений и неэффективности.

ВЫВОДЫ

Результаты анализа материалов амбулаторных карт и историй болезни 215 больных ИФА, направленных для обследования и лечения в Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского в период с 2002 по 2007 г., позволяют сделать вывод о низком качестве выявления и лечения больных в поликлиниках и стационарах районного, городского и областного уровней.

Основной причиной летальных исходов, несомненно, является прогрессирующий характер течения заболевания. Вместе с тем следует отметить весьма короткую продолжительность болезни от момента установления диагноза до смерти (2,65 года \pm 0,44 года). Это обусловлено низким уровнем диагностики, ошибочным продолжительным противотуберкулезным лечением, отсутствием адекватной гормональной терапии, что в совокупности явилось причиной позднего направления больных в специализированное учреждение. В большинстве случаев у больных была стадия сформированного «сотого легкого».

Необходимо отметить, что эффективность лечения больных ИИП, и в первую очередь — ИФА, зависит от сроков начала терапии. В связи с этим наиболее важной задачей в настоящее время является разработка методов ранней диагностики в сочетании с повышением уровня знаний пульмонологов, терапевтов и рентгенологов об этом тяжелом заболевании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Виноградова Д.Н., Амосов В.И., Илькович М.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: возможности компьютерной томографии в первичном распознавании и уточнении стадии патологического процесса // Пульмонология.— 2003.— № 3.— С. 54—58.
2. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Королёва М.Г. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: противоречия в современных представлениях // Пульмонология.— 2003.— № 3.— С. 98—101.
3. Попова Е.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии: клиника, диагностика, лечение // Лечащий врач.— 2005.— № 9.
4. Ребров А.П., Пономарева Е.Ю., Чеснокова Е.В. Идиопатический фиброзирующий альвеолит в практике терапевта // Клин. мед.— 2002.— № 9.— С. 63—65.
5. Терещенко Ю.А., Терещенко С.Ю., Власова М.В. Идиопатическая интерстициальная пневмония у взрослых и детей (обзор литературы) // Пульмонология.— 2005.— № 2.— С. 119—125.
6. Феценко Ю.И., Гаврисюк В.К., Моногарова Н.Е., Ячник А.И. Идиопатический фиброзирующий альвеолит как одна из форм идиопатических интерстициальных пневмоний // Укр. пульмонолог. журн.— 2004.— № 4.— С. 5—11.

7. Феценко Ю.И., Гаврисюк В.К., Моногарова Н.Е. Без альтернативы. Лечение идиопатического фиброзирующего альвеолита // Ліки України.— 2005.— № 7—8.— С. 71—73.
8. Феценко Ю.И., Гаврисюк В.К., Моногарова Н.Е. Идиопатические интерстициальные пневмонии: классификация, дифференциальная диагностика // Укр. пульмонолог. журн.— 2007.— № 2.— С. 5—11.
9. Шмелев Е.И. Идиопатический фиброзирующий альвеолит // Атмосфера. Пульмонология и аллергология.— 2004.— № 1.— С. 3—8.
10. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2000.— Vol. 161.— P. 646—664.
11. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus on the Idiopathic Interstitial Pneumonias // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2002.— Vol. 165.— P. 277—304.
12. Brown K.K. Current management of idiopathic pulmonary fibrosis and predictors of outcome // King T.E., ed. New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis.— American Thoracic Society, 2000.— С. 21—26.
13. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Blak W.C. The epidemiology of interstitial lung diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol. 150.— P. 967—972.

14. *Gross T.J.* Idiopathic pulmonary fibrosis // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 345, N 7.— P. 517—525.

15. *Schwartz D.A.* Epidemiology, morbidity, mortality, and familial distribution of idiopathic pulmonary fibrosis // *King T.E.*, ed. *New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis.*— American Thoracic Society, 2000.— P. 1—7.

16. *Rughu G.* Evolving definition and approach to diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis // *King T.E.*, ed. *New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis.*— American Thoracic Society, 2000.— С. 14—20.

17. *Thabut G., Fournier M., Collard H.R., Brown K.K.* Prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2004.— Vol. 169, N 9.— P. 1075—1076.

ЯКІСТЬ ВИЯВЛЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІДІОПАТИЧНИЙ ФІБРОЗУЮЧИЙ АЛЬВЕОЛІТ

Ю.І. Феценко, В.К. Гаврисюк, С.І. Лещенко, Н.Є. Моногарова, В.В. Поліщук

Проаналізовано матеріали амбулаторних карток та виписки з історій хвороби 215 хворих на ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт, госпіталізованих для обстеження і лікування в Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського в період з 2002 до 2007 р. Виявлено дуже коротку тривалість хвороби з часу встановлення діагнозу до моменту смерті — $(2,65 \pm 0,44)$ року. Це зумовлено низьким рівнем діагностики, помилковим тривалим протитуберкульозним лікуванням значної частини хворих, відсутністю адекватної гормональної терапії, що в сукупності було причиною пізнього направлення хворих до спеціалізованого закладу, в більшості випадків у стадії сформованих «стільникових легень». Найважливішим завданням нині є розроблення методів ранньої діагностики та підвищення рівня знань пульмонологів, терапевтів і рентгенологів про це тяжке захворювання.

THE QUALITY OF THE EXPOSURE AND TREATMENT OF PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

Yu.I. Feshchenko, V.K. Gavrysyuk, S.I. Leshchenko, N.E. Monogarova, V.V. Polishchuk

The analysis has been held for case histories of 215 patients with idiopathic pulmonary fibrosis, hospitalized for investigations and treatment in the F. G. Yanovsky National Institute of Phthisiology and Pulmonology over the period of years 2002—2007. Very short disease duration from case diagnosis to the death ($2,65 \pm 0,44$ years) have been noted. Such situation was stipulated by the low level of diagnostics, mistakenly administered long tuberculosis treatment in majority of the patients, lack of adequate corticosteroid treatment. All the reason taken together resulted in the late referral of patient's to the specialized hospital and in most cases in the stage of «honeycomb lung». The main task for now is to develop the new methods of early diagnostics and increase of the awareness of pulmonologists, physicians and radiologists about this severe disease.