

Идиопатический легочный фиброз

С.Н.Авдеев

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

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

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

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612

Idiopathic pulmonary fibrosis

S.N.Avdееv

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

Summary

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common interstitial lung disease which is prevalently diagnosed in older patients. The last decade, significant change took place not only in diagnostic approach to IPF, but also in definition of this disease. Recent data on epidemiology of IPF are described in this article, results of new studies on pathogenesis, natural course of IPF, comorbidity and principal approaches to diagnosis are discussed.

Key words: interstitial lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis, classification, diagnosis, comorbidity.

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста и является наиболее частым заболеванием из группы интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) [1–4]. В среднем на долю ИЛФ приходится 20–30 % всех случаев ИЗЛ. Заболевание, как правило, имеет неуклонно прогрессирующее течение, в результате развивается дыхательная недостаточность и наступает смерть. ИЛФ является одной из форм идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), являясь, в свою очередь, наиболее распространенным среди них заболеванием [5–8].

Развитие определения ИЛФ

На протяжении последнего десятилетия произошли значительные изменения не только в подходах к диагностике, но и в определении ИЛФ [1, 2, 9].

Возможно, самое первое описание ИЛФ (синонимы — идиопатический фиброзирующий альвеолит, криптогенный фиброзирующий альвеолит) было представлено G.E.Rindfleisch (1897) как кистозный цирроз легких (*Cirrhosis cystica Pulmonum*) [10]. В течение многих лет ИЛФ [3, 11, 12] определялся как прогрессирующее фиброзное воспалительное заболевание легочной паренхимы неясной природы, включающее ряд сходных клинико-патологических состояний, которые в настоящее время рассматриваются как отдельные заболевания [1, 5]. В результате широкого внедрения в клиническую практику компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) получено

более детальное описание картины изменения легочной паренхимы, внесены уточнения в морфологическую классификацию ИИП, проведена дифференциальная диагностика различных ИЗЛ, что позволило более точно определить ИЛФ [1, 2, 5].

В конце 1990-х гг. в нескольких исследованиях продемонстрированы взаимосвязи между прогнозом и различными гистопатологическими паттернами ИИП [13–15]. Гистопатологический паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) был ассоциирован с самым плохим прогнозом по сравнению с остальными формами ИИП, такими как неспецифическая и десквамативная интерстициальная пневмония. ОИП — морфологический тип повреждения легких с вариегатным паттерном, при котором в паренхиме легких чередуются участки нормальной и патологически измененной ткани, т. е. временная гетерогенность фиброза, состоящего из очагов фибробластических фокусов, расположенных среди ацеллюлярной плотной фиброзной ткани, что приводит к развитию деформации архитектоники паренхимы и формированию «сотового легкого» [1, 8] (рис. 1). Данные изменения преобладают в субплевральных и парасептальных зонах легких. Фибробластические 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 (прием

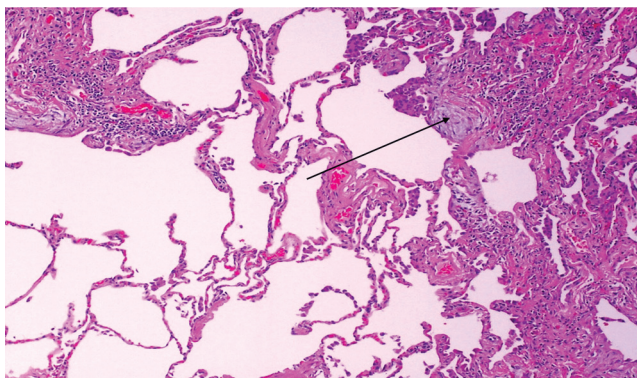


Рис. 1. ИЛФ: гистологическая картина ОИП
Figure 1. IPF: histological features of usual interstitial pneumonia

лекарственных препаратов, контакт с ингаляционными и профессиональными факторами, лучевая терапия и системные заболевания соединительной ткани) [3]. Данное определение используется и в настоящее время [1].

Эпидемиология

В США заболеваемость ИЛФ составляет от 7 до 17 человек на 100 000 в год, в то время как распространенность ИЛФ в общей популяции варьируется от 20 до 60 человек на 100 000 [16, 17]. Средний возраст больных на момент установления диагноза ИЛФ колеблется от 50 до 85 лет [1, 3, 4, 18, 19]. ИЛФ достаточно редко встречается у лиц моложе 50 лет, общая доля которых среди больных ИЛФ составляет 2–15 % [16, 17, 20]. Среди пациентов с ИЛФ преобладают мужчины (соотношение мужчин и женщин составляет приблизительно 1,5 : 1,0) [21, 22]. У 1–4 % всех больных ИЛФ имеется семейный анамнез легочного фиброза [23–26]. По сравнению со спорадическими формами ИЛФ, семейные формы легочного фиброза встречаются у пациентов более молодого возраста [26].

Согласно данным эпидемиологических исследований, показана ассоциация ИЛФ с курением, экспозицией органических и неорганических видов пыли, фармакологической терапией, инфекционными факторами (вирус Эпштейна–Барр) [27]. Несмотря на большое число исследований, в которых продемонстрированы данные ассоциации, роль этих агентов в этиологии ИЛФ неясна.

Патогенез

Причины ИЛФ по-прежнему остаются неизвестными. Неэффективность противовоспалительной терапии при лечении ИЛФ, в т. ч. высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС), явилась причиной сомнений о ведущей роли хронического воспаления в развитии фиброза паренхимы. В настоящее время принято считать, что основным механизмом, приводящим к развитию прогрессирующего легочного фиброза, являются повторные и персистирующие повреждения альвеолярного эпителия с их последующим диз-

регулируемым восстановлением [21, 22, 28]. Основными клетками, ответственными за развитие фиброзной перестройки легких, являются миофибробласты и их предшественники [29–31]. 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 [32, 33]. Вероятно, что интегральным звеном в фибротическом процессе является депозиция компонентов экстрацеллюлярного матрикса [34]. С учетом того, что ИЛФ обычно поражает людей среднего и пожилого возраста, можно предположить, что определенную роль в развитии ИЛФ также играют и возрастные биологические изменения, например, изменение функции теломер [35]. 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 [36]. Также рассматриваются гипотезы, согласно которым большую роль в развитии легочного фиброза играет механический стресс, например повторяющееся влияние тракционных сил на периферию стареющих легких [37].

Определенный прогресс достигнут в идентификации генетических детерминант легочного фиброза. В недавно выполненных геномных исследованиях выявлена ассоциация ИЛФ с однонуклеотидным аллельным вариантом промотора гена MUC5B, который присутствует у 38 % лиц с ИЛФ [38]. Интересно, что наличие аллельного варианта промотора гена MUC5B было связано с лучшим прогнозом у больных ИЛФ [39]. В дополнение к этому в ряде исследований показано, что варианты генов компонентов теломераз были ассоциированы с развитием как семейных форм легочного фиброза, так и ИЛФ [40–42]. К другим генам, вовлеченным в развитие семейного легочного фиброза, относятся гены протеинов сурфактанта С и А2 [43, 44].

Клиническая картина

Основными жалобами у большинства больных ИЛФ являются прогрессирующая одышка и сухой кашель [1, 3, 4]. Более редкими симптомами являются дискомфорт в грудной клетке или т. н. 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.

Почти во всех случаях ИЛФ при аускультации выслушивается инспираторная крепитация в задне-базальных отделах легких, которая описывается как «хрипы *Velcro*»*, а у примерно 50 % всех пациентов отмечаются изменения концевых фаланг пальцев

* — застеежка-липучка.

в виде барабанных палочек [1, 3, 4]. У больных с далеко зашедшими изменениями могут присутствовать физикальные признаки легочной гипертензии и легочного сердца: акцент II тона над легочной артерией, систолический шум трикуспидальной регургитации, периферические отеки [45, 46]. Цианоз и периферические отеки также относятся к поздним признакам ИЛФ.

Лабораторные тесты

В общем анализе крови может быть увеличение скорости оседания эритроцитов, однако, как правило, уровень гемоглобина и общее число лейкоцитов крови находятся в пределах нормальных значений [1, 3, 4]. У некоторых пациентов с ИЛФ обнаруживаются повышенные титры антинуклеарных антител, ревматоидного фактора или другие аутоантитела, однако выявить наличие системных заболеваний соединительной ткани не удастся [1, 3, 4]. В течение последних лет идентифицированы потенциальные диагностические и прогностические биомаркеры периферической крови, характерные для ИЛФ — металлопротеиназы (ММР-1 и -7), хемокин CCL-18, протеин сурфактанта А, хитиназаподобный протеин YKL-40, свободно циркулирующая ДНК, периостин и остеоопонтин [47, 48]. Фактор *Krebs von den Lungen-6* (KL-6) является муциновым высокомолекулярным гликопротеином, который экспрессируется в основном на пневмоцитах 2-го типа и эпителиальных клетках респираторных бронхоиол. Сывороточный уровень KL-6 является маркером повреждения альвеолярных эпителиальных клеток и может быть использован для оценки тяжести ИЗЛ, в т. ч. ИЛФ [49, 50]. Близким по структуре KL-6 является маркер альвеоломуцин (3EG5) [51].

Рентгенологическая картина ИЛФ

На рентгенограмме грудной клетки у пациентов с ИЛФ чаще всего выявляются двусторонние ретикулярные изменения (усиление легочного рисунка) в нижних и периферических зонах легких. Однако у $\leq 10\%$ больных ИЛФ встречается абсолютно нормальная рентгенологическая картина [1–4]. По мере прогрессирования заболевания ретикулярные изменения становятся грубее, легочные объемы уменьшаются, в ряде случаев становятся различимы периферические изменения по типу «сотового легкого» и признаки легочной гипертензии — расширение диаметра легочной артерии и кардиомегалия.

Одним из основных методов диагностики ИЛФ является КТВР, позволяющая получить более детальную картину изменений интраторакальных структур, что часто является достаточным для подтверждения некоторых форм ИЗЛ [4, 52, 53]. КТВР — более чувствительный метод по сравнению с рентгенографией грудной клетки, а также более точный при проведении дифференциальной диагностики различных форм ИЗЛ.

Достоверный рентгенологический диагноз ОИП может быть установлен при наличии двусторонних

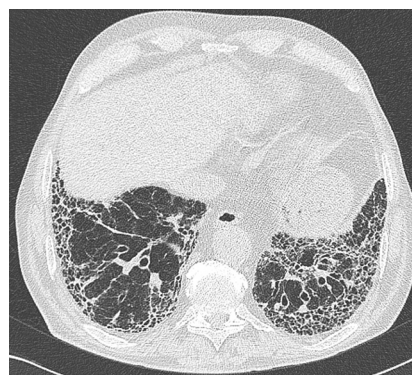


Рис. 2. ИЛФ: КТВР-картина ОИП (ретикулярные, «сотовые» изменения, тракционные бронхоэктазы)
Figure 2. IPF: CT features of usual interstitial pneumonia (reticular changes, traction bronchiectasis, honeycombing)

ретикулярных затемнений в сочетании с тракционными бронхо- / бронхиолоэктазами, преимущественно в субплевральных отделах, а также при наличии субплевральных «сотовых» изменений [4, 52, 53] (рис. 2). Однако необходимо отметить, что в ряде случаев «сотовые» изменения бывает очень сложно отличить от тракционных бронхиолоэктазов, субплевральных кист и парасептальной эмфиземы [54]. Если присутствуют изменения по типу матового стекла, то их протяженность должна быть меньше ретикулярных изменений. Также при ИЛФ возможно наличие небольшого увеличения размеров лимфатических узлов, но изменения со стороны плевры обычно отсутствуют. При наличии данных характеристик рентгенологический диагноз ОИП соответствует морфологическому в $> 90\%$ случаев [4, 52, 53].

Легочные функциональные тесты

При проведении легочных функциональных тестов у пациентов с ИЛФ обычно выявляются рестриктивные изменения с уменьшением легочных объемов и снижением диффузионной способности легких [1–4, 55]. На ранних стадиях ИЛФ может быть выявлено изолированное снижение диффузионной способности легких при нормальных легочных объемах. Одним из ранних признаков нарушения газообмена является увеличение альвеолоартериального 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 [56]. Таким образом, у больного с выраженной одышкой при физической нагрузке на спиро- и бодиплетизмограмме демонстрируются практически неизмененные функциональные показатели. В таких ситуациях, как правило, обнаруживается значительное снижение диффузионной способности легких, а КТВР позволяет выявить в одном и том же легком фиброз (в базальных отделах) и эмфизему (в верхних отделах) [57, 58].

Критерии диагноза ИЛФ

При определении диагноза ИЛФ требуется свидетельство наличия паттерна ОИП по данным либо КТВР, либо хирургической биопсии легких (при на-

личии изменений на КТВР, нехарактерных для ОИП, например: преимущественное поражение верхних отделов, мозаичное уплотнение, диффузные микроузелки) и при условии исключения известных причин заболевания (таких как ингаляционные факторы — хронический экзогенный аллергический альвеолит и асбестоз) и системных заболеваний соединительной ткани [1–5, 59] (см. табл. 1). КТВР позволяет поставить точный диагноз ОИП приблизительно в $\frac{2}{3}$ случаев ИЛФ [4, 60]. У больных с нетипичными КТВР-изменениями требуется проведение дополнительных исследований для подтверждения ИЛФ или других форм ИЗЛ. Несмотря на то, что трансбронхиальная биопсия в целом считается неадекватным методом морфологической верификации ОИП, с ее помощью, а также при проведении бронхоальвеолярного лаважа подтверждаются другие заболевания из группы ИЗЛ, например саркоидоз, экзогенный аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония, лангергансочлечный гистиоцитоз и легочный альвеолярный протеиноз [4, 5, 61, 62]. Например, при лимфоцитозе жидкости бронхоальвеолярного лаважа (≥ 30 % лимфоцитов) у пациента с подозрением на ИЛФ можно предположить наличие альтернативного диагноза — неспецифическая интерстициальная пневмония или экзогенный аллергический альвеолит [63]. С появлением нового метода забора материала легких — трансбронхиальной криобиопсии, дающей 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 [64].

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 при сопутствующей патологии [65–69]. Таким образом, решение о проведе-

нии 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.

Для установления диагноза ИЛФ требуются клинические, рентгенологические и морфологические данные, поэтому при мультидисциплинарном соответствии данных находок повышается диагностическая точность [4, 70]. 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 [4]. При любых КТВР-находках, нетипичных для ИЛФ, даже несмотря на то, что при хирургической биопсии легких выявлен морфологический паттерн ОИП, должен подниматься вопрос о вероятности диагноза ИЛФ. Такие заболевания, как хронический экзогенный аллергический альвеолит, лекарственно-индуцированные поражения легких, системные заболевания соединительной ткани и асбестоз, по данным хирургической биопсии легких могут иметь морфологический паттерн ОИП [4, 59, 71].

Клиническое течение ИЛФ

Средняя выживаемость пациентов с ИЛФ составляет около 3 лет [3, 4, 13, 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, индивидуально предсказать течение ИЛФ практически невозможно [72]. У некоторых пациентов в течение месяцев, а то и лет не происходит ухудшения клинических и функциональных параметров, в то время как у других больных может наблюдаться неожиданно 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 [73], существуют определенные генетические детерминанты быстрого прогрессирования ИЛФ.

Для улучшения прогноза у пациентов с ИЛФ предлагается несколько систем определения степени тяжести или стадии ИЛФ, однако ни одна из них пока не получила широкого клинического одобрения [74–76]. Прогрессирующая дыхательная недостаточность является причиной смерти около 50 % больных ИЛФ, в то время как к другим причинам относятся пневмония, аспирация, инфаркт миокарда, инсульт и другие внелегочные причины [77–78].

Современные подходы к терапии ИЛФ

В последнее десятилетие в связи с улучшением понимания патогенеза ИЛФ подходы к медикаментозной

Таблица 1
Диагностические критерии ИЛФ
Table 1
IPF diagnostic criteria

1. Исключение известных причин ИЗЛ (например, экспозиция профессиональных или средовых фиброгенных агентов, системные заболевания соединительной ткани, прием лекарственных препаратов, лучевая терапия)
2. Паттерн ОИП по данным:
 - КТВР
 - хирургической биопсии легких при наличии КТВР-изменений, нехарактерных для ОИП

терапии заболевания претерпели значительные изменения [79]. В течение многих лет считалось, что при персистирующем воспалительном процессе в легких развиваются легочный фиброз и необратимые изменения паренхимы легких [80]. Вследствие этого в качестве основной терапии ИЛФ рассматривались средства, подавляющие воспалительный и иммунный ответы — ГКС и цитостатические препараты [79]. В настоящее время предпочтение отданы препаратам с антифибротическими свойствами.

Противовоспалительные и иммуномодулирующие препараты

Основными препаратами для терапии ИЛФ во многих странах длительное время являлись, и, вероятно, еще остаются ГКС [79].

В первом систематическом обзоре, посвященном эффективности ГКС при ИЛФ, опубликованном в библиотеке Кохрейна (2003), не обнаружено ни одного исследования высокого качества, т. к. все доступные на тот момент исследования имели нерандомизированный ретроспективный дизайн [81], т. е. не оказалось формальных доказательств эффективности ГКС при ИЛФ. В обновленном систематическом анализе (2010) [82] не выявлено ни одного нового рандомизированного клинического исследования (РКИ) по использованию ГКС при ИЛФ, чем вновь подтверждено отсутствие доказательной базы их роли при ИЛФ.

В исследовании PANTHER-IPF показано, что при тройной терапии (комбинация преднизолона, азатиоприна и N-ацетилцистеина — NAC), популярной ранее в странах Европы, у больных ИЛФ отмечен повышенный риск летальных исходов, госпитализаций и серьезных побочных эффектов (рис. 3) [83]. Таким образом, стратегия, направленная на уменьшение легочного воспаления, при ИЛФ оказалась неэффективной [79].

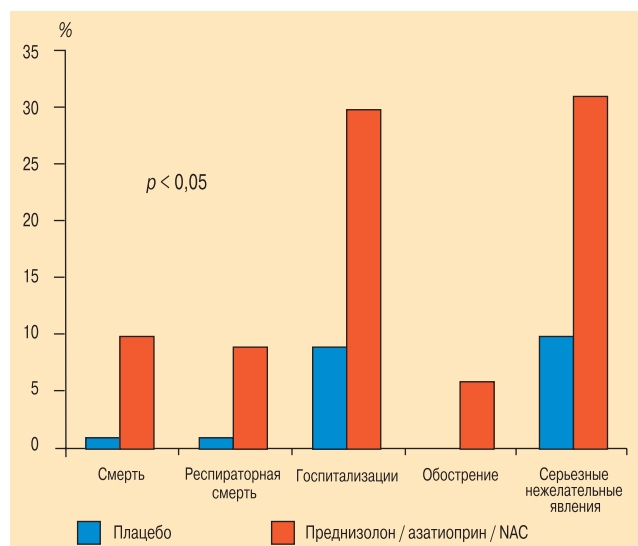


Рис. 3. Исследование PANTHER-IPF: влияние тройной терапии и плацебо на смертность, госпитализации, обострения и серьезные нежелательные явления у больных ИЛФ [83]

Figure 3. PANTHER-IPF trial: effects of triple combination therapy vs placebo on mortality, hospitalizations, acute exacerbations and serious adverse events in IPF patients [83]

В недавно опубликованных Международных рекомендациях по диагностике и ведению пациентов с ИЛФ [1] также высказаны весомые аргументы против назначения ГКС при ИЛФ. В данных рекомендациях было подчеркнуто, что возможный риск при назначении длительной терапии ГКС намного превышает их пользу, таким образом, ГКС не должны использоваться при ИЛФ.

В литературе отмечен очень низкий уровень доказательств эффективности при ИЛФ нестероидных иммуномодулирующих препаратов, таких как циклофосамид, азатиоприн, циклоспорин А и колхицин в виде монотерапии или при их сочетании с ГКС [84]; как следствие этого, в международных рекомендациях высказана точка зрения против применения этих препаратов при ИЛФ [1, 2].

Антифибротические и антипролиферативные препараты

В течение последнего десятилетия значительно изменились представления о патогенезе ИЛФ [85], хотя он изучен недостаточно, как и причина, остающаяся по-прежнему неизвестной. Недавно полученные данные говорят в пользу того, что заболевание, вероятно, является результатом aberrантного репаративного механизма, который следует за первичным повреждением эпителия легких. Таким образом, заболевание характеризуется пролиферацией и аккумуляцией фибробластов / миофибробластов в легких, с избыточной депозицией экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к фибротической деформации архитектоники легких, которая обычно наблюдается рентгенологами и морфологами при обследовании пациентов с ИЛФ. В настоящее время изучаются различные звенья патогенеза ИЛФ, под прицелом находятся ключевые молекулярные медиаторы и потенциальные предшественники миофибробластов, а также механизмы, ответственные за развитие инициального повреждения.

Отражением изменений в понимании механизмов развития легочного фиброза является повышенный интерес к препаратам с антифибротическими и антипролиферативными эффектами. Пока число клинических исследований по изучению таких препаратов относительно невелико. Сдерживающим фактором является недостаток доклинических данных — при ИЛФ отсутствуют приемлемые модели заболевания на животных [86]. Основанием для проведения многих клинических исследований служат *post hoc*-анализы предыдущих исследований [87].

Интерферон (IFN)- γ -1b явился одним из первых агентов с антифибротическими и иммуномодулирующими свойствами, который изучался у пациентов с ИЛФ. Первое небольшое пилотное исследование [88] (1999) практически открыло эру контролируемых РКИ при ИЛФ, т. к. неожиданные положительные результаты этого исследования явились основанием для последующего проведения 2 крупных РКИ по изучению эффективности IFN- γ -1b при ИЛФ [88–90]. Несмотря на первые обнадеживающие данные, в обоих исследованиях не удалось

показать влияния препарата на важные конечные точки, в т. ч. на выживаемость, прогрессирование заболевания и легочные функциональные показатели; в последующем метаанализе также сделан вывод об отсутствии эффективности IFN- γ -1b при ИЛФ [84]. Таким образом, в современных руководствах приведены обоснованные рекомендации против назначения IFN- γ -1b при ИЛФ [91, 92].

При ИЛФ изучались препараты с уже доказанной клинической эффективностью при других заболеваниях, но имеющие антифибротический потенциал действия. Примером являются антагонисты рецепторов эндотелина — препараты, которые с большим успехом используются при легочной артериальной гипертензии. В 1-м РКИ II фазы продемонстрированы некоторые положительные эффекты, влияющие на вторичные конечные точки антагониста рецепторов эндотелина А и В бозентана [93], однако в последующем исследовании III фазы его эффективность не подтвердилась [94]. Исследование ARTEMIS-IPF, в котором изучалась эффективность другого селективного антагониста рецепторов эндотелина А — амбризентана, было завершено преждевременно после проведения промежуточного анализа, т. к. возникли вопросы о безопасности использования препарата при ИЛФ. Таким образом, в настоящее время антагонисты рецепторов эндотелина не рекомендованы для использования при ИЛФ [1, 2].

Этанерцепт — антагонист фактора некроза опухоли- α — широко используется в ревматологии. Однако в хорошо спланированном РКИ терапия этанерцептом не привела к каким-либо положительным эффектам у пациентов с ИЛФ [95], поэтому опять же в современных руководствах приводятся сильные рекомендации против назначения данного препарата при ИЛФ [1, 2].

Иматиниба месилат — специфический ингибитор тирозинкиназы с активностью против Bcr-Abl, рецепторов фактора роста тромбоцитов (*Platelet-derived growth factor* — PDGF) — и *c-kit*, используемый в онкологии, также был изучен у больных ИЛФ. Ингибиторная активность рецепторов PDGF предполагала активность препарата при ИЛФ, т. к. PDGF

играет большую роль в реализации процессов пролиферации и фиброза. Однако в недавно опубликованном контролируемом РКИ не удалось показать положительного влияния иматиниба месилата на функциональные легочные показатели при ИЛФ и период, свободный от прогрессирования заболевания [96].

В исследовании II фазы продемонстрированы положительные результаты использования при ИЛФ нинтеданиба — множественного ингибитора тирозинкиназ [97, 98], что послужило основанием для проведения масштабных исследований III фазы по изучению эффективности этого препарата у больных ИЛФ — INPULSIS-1 и INPULSIS-2. Нинтеданиб — внутриклеточный ингибитор различных тирозинкиназ, включая сосудистый эндотелиальный фактор роста (*Vascular endothelial growth factor* — VEGF), фактор роста фибробластов (*Fibroblast Growth Factor* — FGF) и PDGF.

Целью 2 клинических исследований III фазы INPULSIS-1 и INPULSIS-2 являлась оценка эффективности и безопасности лечения больных ИЛФ нинтеданибом [99]. В исследования включались больные ИЛФ не моложе 40 лет, показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) которых составили ≥ 50 % долж., а диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) — 30–79 % долж. Больные, получавшие высокие дозы преднизолона (> 15 мг в сутки), азатиоприн, NAC и другие препараты, были исключены из исследований. После скрининга пациенты в рандомизированном порядке (3 : 2) получали в течение 52 нед. либо нинтеданиб в дозе 150 мг 2 раза в день, либо плацебо. Основным конечным показателем в обоих исследованиях было среднегодовое снижение ФЖЕЛ (мл / год) [99].

В исследования INPULSIS-1 и INPULSIS-2 рандомизированы 1 066 больных ($n = 515$ и $n = 551$ соответственно). Досрочно прекратили лечение 25,2 % больных в группе нинтеданиба и 17,6 % — в группе плацебо.

В обоих исследованиях скорректированная скорость снижения ФЖЕЛ была достоверно меньше в группе нинтеданиба: –114,7 мл / год vs –239,9 мл / год

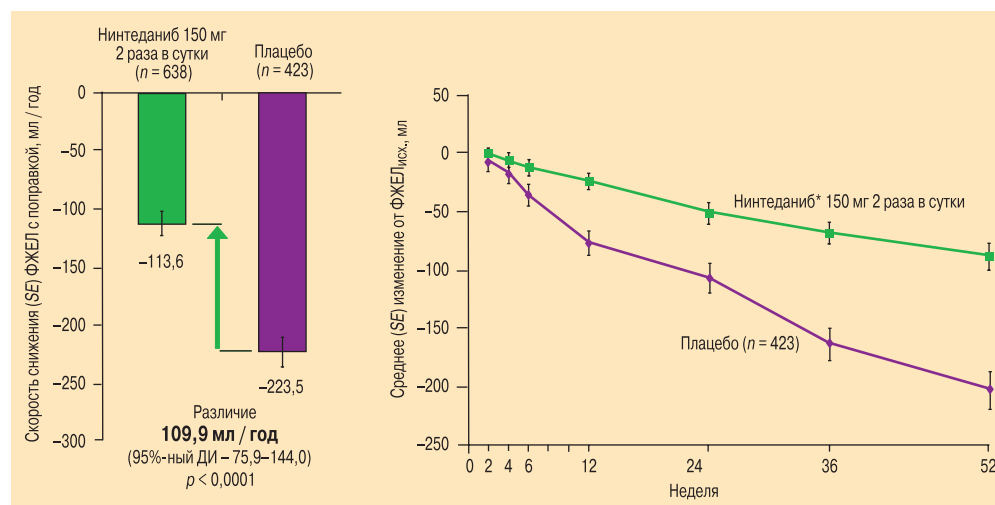


Рис. 4. Исследования INPULSIS: скорость снижения ФЖЕЛ на фоне терапии нинтеданибом и плацебо [99]
Figure 4. INPULSIS study: annual rate of decline in FVC under therapy with nintedanib [99]

в группе плацебо в исследовании INPULSIS-1 (различие между группами — 125,3 мл / год; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 77,7–172,8) и –113,6 мл / год vs –207,3 мл / год в исследовании INPULSIS-2 соответственно (различие между группами — 93,7 мл; 95%-ный ДИ — 44,8–142,7) (рис. 4).

В исследовании INPULSIS-1 время до ближайшего обострения ИЛФ достоверно не различалось между группами (отношение рисков (HR) неблагоприятного исхода — 1,15; 95%-ный ДИ — 0,54–2,42). В исследовании INPULSIS-2 в группе нинтеданиба время до ближайшего обострения было достоверно больше (HR — 0,38; 95%-ный ДИ — 0,19–0,77). В суммарном анализе обоих исследований время до ближайшего обострения достоверно не различалось между группами (HR — 0,64; 95%-ный ДИ — 0,39–1,05) [99].

По результатам суммарного анализа не выявлено достоверных различий между группами по общему числу летальных исходов, числу летальных исходов по респираторным причинам и в период от рандомизации до 28-го дня после приема последней дозы препарата. Доля больных, умерших в течение 52 нед., составила 5,5 % в группах нинтеданиба и 7,8 % в группах плацебо (HR — 0,70 в пользу нинтеданиба; 95%-ный ДИ — 0,43–1,12).

Самым частым нежелательным явлением в группах нинтеданиба в обоих исследованиях была диарея, чаще легкая или умеренно выраженная (93,7 % — в INPULSIS-1 и 95,2 % — в INPULSIS-2). Диарея стала причиной досрочного прекращения лечения у 4,5 и 4,3 % пациентов в группах нинтеданиба и у 0 и 0,5 % — в группах плацебо соответственно. Доли больных, испытывавших серьезные нежелательные явления, были сходными в группах нинтеданиба и плацебо: 31,1 и 27,0 % — в INPULSIS-1 и 29,8 и 32,9 % — в INPULSIS-2 соответственно [99].

Таким образом, по результатам исследований INPULSIS показано, что у больных ИЛФ при приеме нинтеданиба замедляется снижение ФЖЕЛ, что означает замедление прогрессирования заболевания. Влияние нинтеданиба на частоту обострений ИЛФ и качество жизни неоднозначное. Нинтеданиб достаточно часто вызывает побочные эффекты, но

они существенно не влияют на продолжительность лечения [99].

В 2014–2015 гг. нинтеданиб зарегистрирован для лечения ИЛФ в США и ряде стран Европы. В августе 2015 г. нинтеданиб зарегистрирован для лечения ИЛФ в России под торговым наименованием Варгатеф. Стандартный режим терапии нинтеданибом при ИЛФ — по 1 таблетке 150 мг 2 раза в сутки. В случае необходимости (при возникновении нежелательных явлений) возможно уменьшение дозы нинтеданиба — по 1 таблетке 100 мг 2 раза в сутки.

Пирфенидон является небольшой синтетической непептидной молекулой с антифибротическими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, обладающей способностью блокировать синтез коллагена, индуцированный трансформирующим фактором роста- β . Обнадеживающие данные, полученные в открытом исследовании II фазы, способствовали дальнейшему изучению пирфенидона при ИЛФ [100]. После этого были проведены 2 многоцентровых РКИ в Японии и 2 международных многоцентровых РКИ [101–103]. Все данные имели достаточно качественный методологический уровень, что позволило включить их в систематический обзор библиотеки Кохрейна [84]. На основании результатов данного метаанализа сделаны выводы, что терапия пирфенидоном при ИЛФ по сравнению с плацебо позволяет снизить риск прогрессирования заболевания на 30 % и стабилизировать легочные функциональные показатели.

Необходимо отметить некоторые ограничения данных исследований, например, различные подходы к сбору и анализу данных функциональных легочных тестов. Для получения более надежной информации об эффективности пирфенидона при ИЛФ американским агентством *Food and Drug Administration* инициировано новое исследование ASCEND (*Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in IPF*). Целью данного двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ было подтверждение влияния пирфенидона на прогрессирование ИЛФ [104]. Пациенты с ИЛФ (ФЖЕЛ — 50–90 %_{долж.}; DL_{CO} — 30–90 %_{долж.}; отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к показателю ФЖЕЛ — $\leq 0,80$;

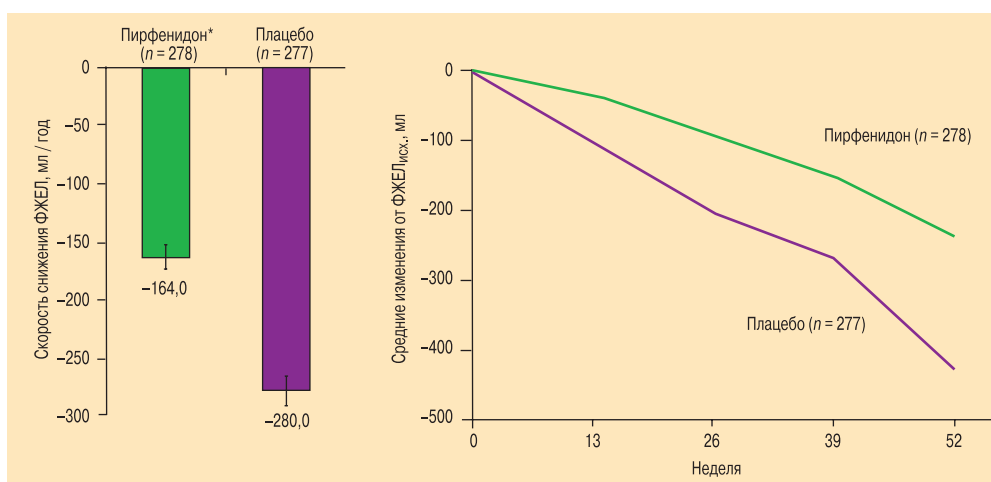


Рис. 5. Исследование ASCEND: скорость снижения ФЖЕЛ на фоне терапии пирфенидоном [104]
Figure 5. ASCEND trial: annual rate of decline in FVC under therapy with pirfenidone [104]

дистанция, пройденная при проведении теста с 6-минутной ходьбой (6-МШТ) — ≤ 150 м) в течение 52 нед. в рандомизированном порядке получали либо пирфенидон *per os* в дозе 2 403 мг в сутки в 3 приема, либо плацебо. Основным показателем эффективности была динамика ФЖЕЛ (%_{долж.}) в течение 52 нед. [104].

В исследование включены больные ($n = 555$), получавшие пирфенидон ($n = 278$) и плацебо ($n = 277$). Исследование закончили 93,9 % больных в группе пирфенидона и 94,2 % — в группе плацебо. Среднее снижение ФЖЕЛ (%_{долж.}) составило 235 мл в группе пирфенидона и 428 мл — в группе плацебо (абсолютная разница — 193 мл, относительная — 45,1 %). Линейная скорость снижения ФЖЕЛ за 52 нед. в группе пирфенидона составила -122 мл, в группе плацебо -262 мл (абсолютная разница — 140 мл, относительная — 53,5 %) (рис. 5).

В суммарной популяции больных в исследованиях ASCEND и CAPACITY ($n = 1\,247$) при приеме пирфенидона достоверно снизился риск летального исхода в течение 1 года на 48 % по сравнению с плацебо (HR — 0,52; 95%-ный ДИ — 0,31–0,87), риск смерти от ИЛФ — на 68 % (HR — 0,32; 95%-ный ДИ — 0,14–0,76) [104].

Желудочно-кишечные и кожные побочные эффекты чаще развивались в группе пирфенидона, чем в группе плацебо (5,4 % vs 1,4 % и 1,8 % vs 0,4 % соответственно), в целом были обратимыми, легкими либо среднетяжелыми и без клинически значимых последствий. Длительно прекратили лечение из-за побочных эффектов 14,4 % больных в группе пирфенидона и 10,8 % — в группе плацебо, чаще из-за ухудшения ИЛФ (1,1 и 5,4 % больных соответственно) [104].

Таким образом, в исследовании ASCEND лечение больных ИЛФ пирфенидоном в течение 52 нед. привело к существенному замедлению прогрессирования заболевания (скорость снижения легочной функции и физической толерантности) и увеличению выживаемости без прогрессирования [104]. Терапевтический эффект пирфенидона проявляется вскоре после начала лечения и к концу года почти вдвое замедляет скорость прогрессирования заболевания.

Антиоксидантная терапия

Традиционным подходом к терапии ИЛФ является применение антиоксидантной терапии, т. к. дисбаланс в системе оксиданты / антиоксиданты играет важную роль в процессах повреждения и воспаления легких [105]. NAC является предшественником естественного экстрацеллюлярного антиоксиданта — глутатиона. В РКИ IFIGENIA проводилось сравнение эффективности терапии NAC в дозе 1 800 мг в сутки *per os* и стандартной терапии (все больные также получали преднизолон в дозе 0,5 мг / кг массы тела в сутки и азатиоприн в дозе 2 мг на 1 кг массы тела в сутки) в течение 1-го года [105]. На фоне терапии NAC у больных ИЛФ было отмечено замедление ухудшения функциональных показателей. Различия между группами через 12 мес. исследования по пока-

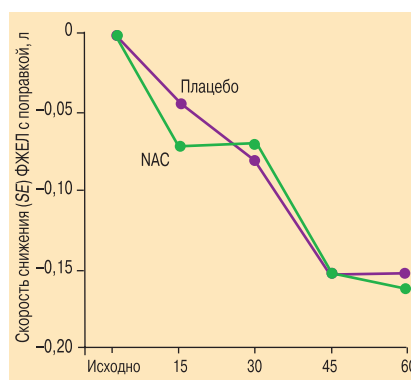


Рис. 6. Исследование PANTHER-IPF: скорость снижения ФЖЕЛ при назначении NAC и плацебо [106]
Figure 6. PANTHER-IPF trial: annual rate of decline in FVC under therapy with NAC vs placebo [106]

зателю жизненной емкости легких составило 9 % ($p = 0,02$), а по показателю DL_{CO} — 24 % ($p = 0,003$). У принимавших NAC отмечено меньшее число миелотоксичных эффектов: (4 % vs 13 %; $p = 0,03$), что, возможно, отражает протективный эффект NAC при приеме азатиоприна. В недавно опубликованном исследовании PANTHER-IPF проведено прямое сравнение эффективности терапии NAC ($n = 133$) и плацебо ($n = 131$) [106]. Достоверных различий между группами по большинству конечных показателей, включая DL_{CO}, не получено. Значения ФЖЕЛ понизились на 0,18 л в группе NAC и на 0,19 л — в группе плацебо (лечебный эффект — 0,01 л; 95%-ный ДИ — 0,06–0,09) (рис. 6).

В группе NAC выявлена тенденция к увеличению дистанции 6-МШТ ($p = 0,08$), улучшению качества жизни по опроснику EuroQol-5D ($p = 0,07$), ментальному разделу шкалы The Short Form-36 ($p = 0,03$). Через 60 нед. лечения не выявлено различий между группами в частоте летальных исходов (4,9 и 2,5 % в группах NAC и плацебо соответственно; $p = 0,30$), обострений ИЛФ (по 2,3 % в каждой группе), летальных исходов по респираторным причинам, общей частоте госпитализаций, госпитализаций по респираторным причинам, доле больных с прогрессированием заболевания. Частота серьезных побочных эффектов не различалась между группами за исключением кардиологических нарушений (6,8 % в группе NAC и 1,5 % — в группе плацебо) и гастроэнтерологических нарушений (0 и 4,6 % соответственно). Таким образом, NAC не способствует замедлению снижения ФЖЕЛ у больных ИЛФ и при легком либо умеренном снижении легочной функции [106].

Антикоагулянты

Определенные надежды в качестве возможной терапии при ИЛФ возложены и на антикоагулянтные препараты. В небольшом открытом клиническом исследовании, проведенном в Японии, показано, что при антикоагулянтной терапии улучшается выживаемость пациентов с ИЛФ в основном за счет снижения летальности во время госпитализации по поводу обострения ИЛФ или прогрессирования заболевания [107]. Но эти результаты не удалось воспроизвести в крупном исследовании ACE-IPF (Anti-coagulant Effectiveness in Idiopathic Pulmonary Fibrosis), проведенном в США, более того, при терапии варфарином у больных ИЛФ повышалась летальность [108].

Таблица 2
Рекомендации по фармакологической терапии ИЛФ
Table 2
Recommendation for pharmacological therapy of IPF

Рекомендовано не назначать	Терапия не рекомендована	Терапия возможна	Терапия рекомендована
Тройная комбинация	ГКС	НАС	Нинтеданиб
Антикоагулянты	Цитостатические препараты		Пирфенидон*
Амбризентан	Колхицин		
	Циклоспорин А		
	IFN- γ -1b		
	Бозентан		
	Мацитентан		
	Этанерцепт		
	Силденафил		
	Иматиниб		

Примечание: * – в России не зарегистрирован.

Суммарные международные рекомендации по фармакологической терапии ИЛФ представлены в табл. 2.

Нефармакологическая терапия ИЛФ

Несмотря на отсутствие хорошо спланированных РКИ, продемонстрировавших преимущество длительной кислородотерапии у пациентов с ИЛФ, данный вид терапии традиционно назначается лицам с гипоксемией в покое или с выраженной десатурацией во время физических нагрузок [1, 2]. Обычно пациентам с ИЛФ назначаются более высокие потоки кислорода, чем при ХОБЛ. При длительной кислородотерапии у больных ИЛФ уменьшается выраженность симптомов, улучшается качество жизни [109], а у пациентов без гипоксемии повышается физическая выносливость во время тренировок [110]. Однако на сегодня пока нет доказательств, что при кислородотерапии улучшается выживаемость пациентов с ИЛФ [111]. Длительная кислородотерапия является важным компонентом терапии ИЛФ, и в современных руководствах рекомендуется назначать ее при гипоксемии в покое [1, 2].

Слабость и утомляемость являются частыми проблемами, волнующими пациентов с ИЛФ. Легочная реабилитация (ЛР), определяемая как мультидисциплинарная программа для пациентов с хроническими респираторными заболеваниями, симптомами заболеваний и снижением уровня повседневной активности, направлена на облегчение симптомов и оптимизацию функционального статуса путем стабилизации и / или обратного развития экстралегочных проявлений заболеваний. В стандартные программы ЛР включены физические тренировки, коррекция питательного статуса, образование, психосоциальное консультирование, начальный интенсивный (длительностью 6–10 нед.) и последующий поддерживающий компоненты [112]. В настоящее время накоплена достаточная доказательная база, подтверждающая возможности ЛР в улучшении качества жизни и физической выносливости

в основном у больных ХОБЛ, однако подобная стратегия может быть распространена и на другие хронические респираторные заболевания, в т. ч. ИЛФ [113]. A.E.Holland *et al.* изучена эффективность 8-недельного курса ЛР у пациентов с ИЗЛ ($n = 57$), среди которых были больные ИЛФ ($n = 34$). Отмечено, что положительные эффекты ЛР, такие как повышение дистанции 6-МШТ и снижение одышки и утомляемости, были меньше выражены у больных ИЛФ по сравнению с другими ИЗЛ [114]. Кроме того, все положительные эффекты ЛР при ИЛФ были выявлены непосредственно после курса ЛР и полностью нивелировались через 6 мес. после курса [114]. Как правило, пациенты с ИЛФ склонны к прекращению своей рутинной физической активности вследствие прогрессирования одышки, что, в свою очередь, приводит к физическому декондиционированию, еще более усиливающему одышку. Поэтому актуальны советы врача по поддержанию достаточного уровня физической активности в виде ежедневных прогулок, улучшающих мышечную силу и чувство благополучия.

Клиническое течение ИЛФ (прогрессирование или обострение заболевания) часто осложняется развитием дыхательной недостаточности, при которой может потребоваться госпитализация в отделение интенсивной терапии для проведения респираторной поддержки. Однако летальность пациентов с ИЛФ при интенсивной терапии очень высока [115, 116]. Следует отметить, что пациенты с терминальными стадиями ИЛФ являются очень сложной категорией при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и еще более сложной – для отлучения от ИВЛ [115–117]. В данной ситуации необходимо принять решение о возможности инициации респираторной поддержки на основе тщательного анализа ее потенциальной эффективности и возможного прогноза ИЛФ, а также, возможно, и желания самого больного. В современных руководствах проведение ИВЛ при ИЛФ не рекомендовано [1]. Трансплантация легких может быть последним возможным спасательным методом терапии для пациентов с обострением ИЛФ, особенно молодых. В данной ситуации респираторная поддержка и экстракорпоральная мембранная оксигенация могут быть использованы как «мостик» к трансплантации [118].

При развитии терминальных стадий ИЛФ в ряде случаев целесообразно обсуждение с пациентами и членами их семей методов паллиативной терапии. Одышка при ИЛФ часто является чрезвычайно стрессовым событием, приводя к нарушению физической активности и качества жизни. У некоторых больных с тяжелой одышкой в ряде центров используются наркотические анальгетики (морфий). В небольшом исследовании S.Allen *et al.* [119] показано, что у больных ИЛФ при низких дозах диаморфина уменьшаются одышка, тревога, кашель без значительного отрицательного влияния на насыщение крови кислородом. Более того, при кислородотерапии также уменьшается одышка у больных ИЛФ

с гипоксемией. При прогрессировании ИЛФ пациенты часто жалуются на страх, тревогу и депрессию, по поводу чего может быть предложена фармакологическая терапия. В недавно проведенном исследовании *C.J.Ryerson et al.*, в которое были включены пациенты с ИЗЛ, в т. ч. ИЛФ, показано, что уровень одышки был ассоциирован с выраженностью депрессии, функциональным статусом (тест с 4-минутной ходьбой) и функцией легких [120]. Также отмечено, что одышка и депрессия вносят свой самостоятельный вклад в снижение качества жизни, поэтому предполагается, что при лечении депрессии (которая была отмечена у 23 % больных) могут улучшиться одышка и качество жизни.

Трансплантация легких

В настоящее время ИЛФ является 2-м по частоте показанием (после эмфиземы) для проведения трансплантации легких [121, 122]. Показаниями к трансплантации легких при ИЛФ служит гистологический или КТ-паттерн ОИП в сочетании с хотя бы одним из признаков:

- $DL_{CO} \leq 39$ %_{долж.};
- снижение ФЖЕЛ на ≥ 10 % в течение 6 мес. наблюдения;
- снижение $SpO_2 < 88$ % во время 6-МШТ;
- «сотовое» легкое на КТ (за счет фиброза > II стадии).

Пятилетняя выживаемость больных ИЛФ после трансплантации легких составляет 50–56 % [119, 123, 124]. В последние годы отмечается тенденция к улучшению исходов трансплантации легких при ИЛФ по сравнению с другими заболеваниями легких [125].

Заключение

ИЛФ является наиболее частым заболеванием из группы ИЗЛ и встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста. В течение последнего десятилетия значительно изменились представления о патогенезе ИЛФ: считается, что ИЛФ является результатом aberrантного репаративного механизма, который следует за первичным повреждением эпителия легких. Этим можно объяснить, что стратегия, направленная на уменьшение легочного воспаления (ГКС и иммуносупрессанты), оказалась неэффективной при ИЛФ. Отражением изменений в понимании механизмов развития ИЛФ является повышенный интерес к препаратам с антифибротическими и антипролиферативными эффектами. В клинических исследованиях продемонстрирована способность нинтеданиба и пирфенидона замедлять прогрессирование заболевания. Данные препараты на сегодняшний день являются наиболее перспективными. В России в 2015 г. был зарегистрирован первый препарат для лечения ИЛФ — нинтеданиб (Варгатеф). Среди нефармакологических методов лечения ИЛФ большое значение имеют длительная кислородотерапия в домашних условиях, легочная реабилитация и трансплантация легких.

Литература / References

1. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. 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.
2. Raghu G., Rochwerf B., Zhang Y. et al. An Official ATS / ERS / JRS / ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Executive summary. An update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192: e3–e19.
3. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 646–664.
4. Ryu J.H., Moua T., Daniels C.E. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Evolving concepts. *Mayo. Clin. Proc.* 2014; 89: 1130–1142.
5. Travis W.D., Costabe U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188: 733–748.
6. Collard H.R., King T.E. Demystifying idiopathic interstitial pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 17–29.
7. American Thoracic Society. European Respiratory Society. American Thoracic Society / European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 277–304.
8. Katzenstein A.L., Myers J.L. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1301–1315.
9. Richeldi L., Spierb Rubin A., Avdeev S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Medicine.* 2015; 13: 237.
10. Rindfleisch G.E. Ueber cirrhosis cystica pulmonum. *Zentralbl. Pathol.* 1897; 8: 864–865.
11. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Королева М.Г. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: противоречия в современных представлениях. *Пульмонология.* 2003; 3: 98–101. / Il'kovich M.M., Novikova L.N., Koroleva M.G. Idiopathic pulmonary fibrosis: controversies in the current view. *Pul'monologiya.* 2003; 3: 98–101 (in Russian).
12. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Сперанская А.А. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: современные представления. *Consilium Medicum.* 2009; 11: 24–29. / Il'kovich M.M., Novikova L.N., Speranskaya A.A. Idiopathic pulmonary fibrosis: the current view. *Consilium Medicum.* 2009; 11: 24–29 (in Russian).
13. Bjoraker J.A., Ryu J.H., Edwin M.K. et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 199–203.
14. Nagai S., Kitaichi M., Itoh H. et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia / fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 1010–1019.
15. Daniil Z.D., Gilchrist F.C., Nicholson A.G. et al. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 899–905.
16. Fernández Pérez E.R., Daniels C.E., Schroeder D.R. et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest.* 2010; 137: 129–137.

17. Raghu G., Weycker D., Edelsberg J. et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 810–816.
18. Douglas W.W., Ryu J.H., Schroeder D.R. Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1172–1178.
19. King T.E., Tootze J.A., Schwarz M.I. et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1171–1181.
20. Nadrous H.F., Myers J.L., Decker P.A., Ryu J.H. Idiopathic pulmonary fibrosis in patients younger than 50 years. *Mayo. Clin. Proc.* 2005; 80: 37–40.
21. Selman M., King T.E., Pardo A. American Thoracic Society; European Respiratory Society; American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 136–151.
22. du Bois R.M. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2010; 9: 129–140.
23. Allam J.S., Limper A.H. Idiopathic pulmonary fibrosis: is it a familial disease? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006; 12: 312–317.
24. Steele M.P., Speer M.C., Loyd J.E. et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1146–1152.
25. Lee H.-L., Ryu J.H., Wittmer M.H. et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest.* 2005; 127: 2034–2041.
26. Wahidi M.M., Speer M.C., Steele M.P. et al. Familial pulmonary fibrosis in the United States. *Chest.* 2002; 121: 30.
27. Taskar V., Coultas D. Exposures and idiopathic lung disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 29: 670–679.
28. Blackwell T.S., Tager A.M., Borok Z. et al. Future directions in idiopathic pulmonary fibrosis research: an NHLBI workshop report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189: 214–222.
29. Rosas I.O., Kottman R.M., Sime P.J. New light is shed on the enigmatic origin of the lung myofibroblast. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188: 765–766.
30. Phan S.H. Genesis of the myofibroblast in lung injury and fibrosis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2012; 9: 148–152.
31. Xia H., Bodempudi V., Benyumov A. et al. Identification of a cell-of-origin for fibroblasts comprising the fibrotic reticulum in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Pathol.* 2014; 184: 1369–1383.
32. Noble P.W., Barkauskas C.E., Jiang D. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 2756–2762.
33. Maher T.M. Beyond the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: the growing role of systems biology and stratified medicine. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19: 460–465.
34. Shimbori C., Gauldie J., Kolb M. Extracellular matrix microenvironment contributes actively to pulmonary fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19: 446–452.
35. Alder J.K., Chen J.J., Lancaster L. et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008; 105: 13051–13056.
36. Chilosi M., Carloni A., Rossi A., Poletti V. Premature lung aging and cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and COPD / emphysema. *Transl. Res.* 2013; 162: 156–173.
37. Leslie K.O. Idiopathic pulmonary fibrosis may be a disease of recurrent, tractional injury to the periphery of the aging lung: a unifying hypothesis regarding etiology and pathogenesis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2012; 136: 591–600.
38. Seibold M.A., Wise A.L., Speer M.C. et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1503–1512.
39. Peljto A.L., Zhang Y., Fingerlin T.E. et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA.* 2013; 309: 2232–2239.
40. Armanios M.Y., Chen J.J., Cogan J.D. et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1317–1326.
41. Cronkhite J.T., Xing C., Raghu G. et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 729–737.
42. Liu T., Ullenbruch M., Young Choi Y. et al. Telomerase and telomere length in pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2013; 49: 260–268.
43. Thomas A.Q., Lane K., Phillips J. et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1322–1328.
44. Wang Y., Kuan P.J., Xing C. et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; 84: 52–59.
45. Behr J., Ryu J.H. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 1357–1367.
46. Nathan S.D., Noble P.W., Tuder R.M. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 875–880.
47. Zhang Y., Kaminski N. Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012; 18: 441–446.
48. Vij R., Noth I. Peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl. Res.* 2012; 159: 218–227.
49. Tzouvelekis A., Kouliatsis G., Anevlavis S., Bouros D. Serum biomarkers in interstitial lung diseases. *Respir. Res.* 2005; 6: 78.
50. Prasse A., Müller-Quernheim J. Non-invasive biomarkers in pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2009; 14: 788–795.
51. Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С., Авдеев С.Н. и др. Гликозилированный муцин-антиген 3EG5 – сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких. *Пульмонология.* 1998; 2: 22–27. / Avdeeva O.E., Lebedin Yu.S., Avdeev S.N. et al. 3EG5 glycosylated mucin antigen is a serum biomarker of activity and severity of interstitial lung disease. *Pul'monologiya.* 1998; 2: 22–27 (in Russian).
52. Silva C.I., Müller N.L. Idiopathic interstitial pneumonias. *J. Thorac. Imaging.* 2009; 24: 260–273.
53. Lynch D.A., Godwin J.D., Safran S. et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 488–493.
54. Arakawa H., Honma K. Honeycomb lung: history and current concepts. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 196: 773–782.
55. Martinez F.J., Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 315–321.
56. Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 586–593.
57. Jankowich M.D., Rounds S.I. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest.* 2012; 141: 222–231.

58. Ryerson C.J., Hartman T., Elicker B.M. et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013; 144: 234–240.
59. Trahan S., Hanak V., Ryu J.H., Myers J.L. Role of surgical lung biopsy in separating chronic hypersensitivity pneumonia from usual interstitial pneumonia / idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of 31 biopsies from 15 patients. *Chest*. 2008; 134: 126–132.
60. Misumi S., Lynch D.A. Idiopathic pulmonary fibrosis / usual interstitial pneumonia: imaging diagnosis, spectrum of abnormalities, and temporal progression. *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2006; 3: 307–314.
61. Ryu J.H., Daniels C.E., Hartman T.E., Yi E.S. Diagnosis of interstitial lung diseases. *Mayo. Clin. Proc*. 2007; 82: 976–986.
62. Leslie K.O., Gruden J.F., Parish J.M., Scholand M.B. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2007; 131: 407–423.
63. Ohshimo S., Bonella F., Cui A. et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 179: 1043–1047.
64. Casoni G.L., Tomassetti S., Cavazza A. et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One*. 2014; 9: e86716.
65. Maldonado F., Ryu J.H. Surgical biopsy for diffuse parenchymal lung diseases: are we causing more harm than good? *J. Bronchology Interv. Pulmonol*. 2009; 16: 227–228.
66. Riley D.J., Costanzo E.J. Surgical biopsy: its appropriateness in diagnosing interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2006; 12: 331–336.
67. Sharma S. Diagnosing idiopathic pulmonary fibrosis: to biopsy or not to biopsy [editorial]. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2012; 18: 528–529.
68. Utz J.P., Ryu J.H., Douglas W.W. et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J*. 2001; 17: 175–179.
69. Park J.H., Kim D.K., Kim D.S. et al. Mortality and risk factors for surgical lung biopsy in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2007; 31: 1115–1119.
70. Flaherty K.R., King T.E., Raghu G. et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2004; 170: 904–910.
71. Smith M., Dalurzo M., Panse P. et al. Usual interstitial pneumonia-pattern fibrosis in surgical lung biopsies: clinical, radiological and histopathological clues to aetiology. *J. Clin. Pathol*. 2013; 66: 896–903.
72. Ley B., Collard H.R., King T.E. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 183: 431–440.
73. Selman M., Carrillo G., Estrada A. et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS One*. 2007; 2: e482.
74. Wells A.U., Desai S.R., Rubens M.B. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003; 167: 962–969.
75. Ley B., Ryerson C.J., Vittinghoff E. et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med*. 2012; 156: 684–691.
76. du Bois R.M., Weycker D., Albera C. et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 184: 459–466.
77. Daniels C.E., Yi E.S., Ryu J.H. Autopsy findings in 42 consecutive patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J*. 2008; 32: 170–174.
78. Panos R.J., Mortenson R.L., Niccoli S.A., King T.E. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am. J. Med*. 1990; 88: 396–404.
79. Spagnolo P., Wells A.U., Collard H.R. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Drug Discovery Today*; 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2015.01.001>
80. Wolters P.J., Collard H.R., Jones K.D. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Rev. Pathol*. 2014; 9: 157–179.
81. Richeldi L., Davies H.R., Ferrara G. et al. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2003; 3: CD002880.
82. Richeldi L., Davies H.R., Spagnolo P. et al. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2010; 2: CD002880.
83. Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 2012; 366: 1968–1977.
84. Spagnolo P., Del Giovane C., Luppi F. et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2010; 9: CD003134.
85. King T.E., Pardo A., Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378: 1949–1961.
86. Gauldie J., Kolb M. Animal models of pulmonary fibrosis: how far from effective reality? *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2008; 294: L151.
87. Noble P.W., Richeldi L., Kaminski N. End of an ERA: lessons from negative clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 184: 4–5.
88. Ziesche R., Hofbauer E., Wittmann K. et al. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 1999; 341: 1264–1269.
89. Raghu G., Brown K.K., Bradford W.Z. et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 2004; 350: 125–133.
90. King T.E., Albera C., Bradford W.Z. et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 374: 222–228.
91. Luppi F., Losi M., D'Amico R. et al. Endogenous blood maximal interferon-gamma production may predict response to interferon-gamma 1beta treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis*. 2009; 26: 64–68.
92. Casoni G.L., Chilosi M., Romagnoli M. et al. Another «chance» for interferon gamma-1b? *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis*. 2011; 28: 79–80.
93. King T.E., Behr J., Brown K.K. et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 177: 75–81.
94. King T.E., Brown K.K., Raghu G. et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 184: 92–99.
95. Raghu G., Brown K.K., Costabel U. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory,

- placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 948–955.
96. Daniels C.E., Lasky J.A., Limper A.H. et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 604–610.
97. Richeldi L., Brown K.K., Costabel U. et al. The oral triple kinase inhibitor BIBF 1120 reduces decline in lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): results from the tomorrow study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: A5303.
98. Richeldi L., Costabel U., Selman M. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1079–1087.
99. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2071–2082.
100. Raghu G., Johnson W.C., Lockhart D. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: Results of a prospective, open-label phase II study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1061–1069.
101. Horita A., Nukiwa T., Tsuboi E. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1040–1047.
102. Taniguchi H., Ebina M., Kondoh Y. et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 821–829.
103. Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011; 377: 1760–1769.
104. King T.E., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2083–2092.
105. Demedts M., Behr J., Buhl R. et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2229–2242.
106. Martinez F.J., de Andrade J.A., Anstrom K.J. et al. Randomized trial of N-cetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2093–2101.
107. Kubo H., Nakayama K., Yanai M. et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005; 128: 1475–1482.
108. Noth I., Anstrom K.J., Calvert S.B. et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 88–95.
109. De Vries J., Kessels B.L., Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 954–961.
110. Ries A.L., Bauldoff G.S., Carlin B.W. et al. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007; 131 (Suppl. 5): 4S–42S.
111. Douglas W.W., Ryu J.H., Schroeder D.R. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1172–1178.
112. Nici L., Donner C., Wouters E. et al. American Thoracic Society / European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1390–1413.
113. Spruit M.A., Janssen D.J., Franssen F.M. et al. Rehabilitation and palliative care in lung fibrosis. *Respirology.* 2009; 14: 781–787.
114. Holland A.E., Hill C.J., Conron M. et al. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax.* 2008; 63: 549–554.
115. Saydain G., Islam A., Afessa B. et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 839–842.
116. Stern J.B., Mal H., Groussard O. et al. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest.* 2001; 120: 213–219.
117. Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir. Med.* 2008; 102: 1355–1359.
118. Beckmann A., Benk C., Beyersdorf F. et al. Position article for the use of extracorporeal life support in adult patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 40: 676–680.
119. Allen S., Raut S., Woollard J. et al. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Palliat. Med.* 2005; 19: 128–130.
120. Ryerson C.J., Berkeley J., Carrieri-Kohlman V.L. et al. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest.* 2011; 139: 609–616.
121. Trulock E.P., Edwards L.B., Taylor D.O. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentieth official adult lung and heart-lung transplant report-2003. *J. Heart Lung. Transplant.* 2003; 22: 625–635.
122. Yusen R.D., Shearon T.H., Qian Y. et al. Lung transplantation in the United States, 1999–2008. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 1047–1068.
123. Mason D.P., Brizzio M.E., Alster J.M. et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84: 1121–1128.
124. Keating D., Levvey B., Kotsimbos T. et al. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 289–291.
125. Algar F.J., Espinosa D., Moreno P. et al. Results of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Transplant. Proc.* 2010; 42: 3211–3213.

Поступила 18.11.15

УДК 616.24-004

Received November 18, 2015

UDC 616.24-004

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, руководитель клинического отдела ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Author information

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru