

55. Nielsen JC, Hutmacher MM, Cleton A et al. Longitudinal FEV₁ dose–response model for inhaled PF-00610355 and salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2012; 39: 619–634.
56. Diderichsen PM, Cox E, Martin SW et al. Predicted heart rate effect of inhaled PF-00610355, a long acting β_2 -adrenoceptor agonist, in volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 76: 752–762.
57. Stocks MJ, Alcaraz L, Bailey A et al. Discovery of AZD3199, An inhaled ultralong acting β_2 receptor agonist with rapid onset of action. *ACS Med Chem Lett.* 2014; 5: 416–21.
58. Bjermer L, Kuna P, Jorup C et al. Clinical pharmacokinetics of AZD3199, an inhaled ultra-long-acting β_2 -adrenoreceptor agonist (uLABA). *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 753–762.
59. Bjermer L, Rosenborg J, Bengtsson T et al. Comparison of the bronchodilator and systemic effects of AZD3199, an inhaled ultra-long-acting β_2 -adrenoceptor agonist, with formoterol in patients with asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2013; 7: 264–271.
60. Kuna P, Ivanov Y, Trofimov VI et al. Efficacy and safety of AZD3199 vs formoterol in COPD: a randomized, double-blind study. *Respir Res.* 2013; 14: 64.
61. Tricco AC, Striffler L, Veroniki AA et al. Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2015; 5: e009183.
62. Jacobsen JR, Choi SK, Combs J et al. A multivalent approach to the discovery of long-acting β_2 -adrenoceptor agonists for the treatment of asthma and COPD. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012; 22: 1213–1218.
63. Arnold N, Beattie D, Bradley M et al. The identification of 7-[(R)-2-((1S,2S)-2-benzoyloxycyclopentylamino)-1-hydroxyethyl]-4-hydroxybenzothiazolone as an inhaled long-acting β_2 -adrenoceptor agonist. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014; 24: 4341–4347.
64. Procopiou PA, Barrett VJ, Biggadike K et al. Discovery of a rapidly metabolized, long-acting β_2 adrenergic receptor agonist with a short onset time incorporating a sulfone group suitable for once-daily dosing. *J Med Chem.* 2014; 57: 159–170.
65. Jacobsen JR, Aggen JB, Church TJ et al. Multivalent design of long-acting β_2 -adrenoceptor agonists incorporating biaryl amines. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014; 24: 2625–2630.
66. McKinnell RM, Klein U, Linsell MS et al. Discovery of TD-4306, a long-acting β_2 -agonist for the treatment of asthma and COPD. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014; 24: 2871–2876.
67. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1: 524–533.
68. Vestbo J, Vogelmeier C, Small M et al. Understanding the GOLD 2011 Strategy as applied to a real-world COPD population. *Respir Med.* 2014; 108: 729–736.
69. Wurst KE, Puneekar YS, Shukla A. Treatment evolution after COPD diagnosis in the UK primary care setting. *PLoS One.* 2014; 9: e105296.
70. Chowdhury BA, Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1169–1171.
71. Hartung DM, Middleton L, Markwardt S et al. Changes in long-acting β -agonist utilization after the FDA's 2010 drug safety communication. *Clin Ther.* 2015; 37: 114–123.
72. Toy EL, Baulieu NU, McHale JL et al. Treatment of COPD: relationship between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med.* 2011; 105 (3): 435–441.
73. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax.* 2009; 64: 939–943.
74. Ágh T, Inotai A, Mészáros Á. Factors associated with medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2011; 82: 328–334.
75. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Escalation and de-escalation of therapy in COPD: myths, realities and perspectives. *Drugs.* 2015; 75: 1575–1585.

© А.А. Визель, И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров, 2017

УДК 616.24-004(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).14-21

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава Татарстана, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: lordara@inbox.ru
ВИЗЕЛЬ ИРИНА ЮРЬЕВНА, канд. мед. наук, профессор РАЕ, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: tatpulmo@mail.ru
АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, докт. мед. наук, академик РАЕ, профессор кафедры общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: namirov@mail.ru

Реферат. Цель исследования — провести анализ публикаций и подготовить обзор работ, посвященных современному пониманию идиопатического легочного фиброза и его лечению. **Материал и методы.** Изучены публикации отечественных и зарубежных авторов. **Результаты и их обсуждение.** Идиопатический легочный фиброз является особой формой хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии. Прогноз течения идиопатического легочного фиброза хуже, чем у ряда онкологических заболеваний. Диагностика идиопатического легочного фиброза основана на результате мультидисциплинарного заключения пульмонолога, рентгенолога и морфолога. Ведущим диагностическим критерием является совокупность данных рентгеновской компьютерной томографии высокого разрешения: преобладание изменений в базальных, кортикальных отделах легких; диффузные ретикулярные изменения; сотовое легкое с тракционными бронхоэктазами и без них; отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии. Функциональная оценка состояния больных основана на измерении жизненной емкости легких и диффузионной способности. Хирургические методы лечения образцов тканей рекомендуются только при несоответствии лучевых признаков идиопатического легочного

фиброза и подозрении на другие заболевания. Среди существующих медикаментозных методов обсуждается применение нинтеданиба, пирфенидоза, силденафила и N-ацетилцистеина. **Заключение.** В настоящее время достигнуто новое понимание идиопатического легочного фиброза, установлены новые механизмы патогенеза, связанные в большей степени с повторяющимся повреждением и аномальной репарацией, чем с воспалением. В последнее десятилетие появились клинические исследования, которые дают надежду на появление в клинической практике препаратов, замедляющих развитие фиброза в легких и снижающих летальность от этого заболевания.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, патогенез, диагностика, лечение.

Для ссылки: Визель, А.А. Идиопатический легочный фиброз: состояние проблемы / А.А. Визель, И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 1. — С. 14—21. **DOI:** 10.20969/VSKM.2017.10(1).14-21.

IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS: STATE OF THE PROBLEM

VIZEL ALEXANDER A., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of phthiopulmonology of Kazan State Medical University, chief independent pulmonologist of the Ministry of Health of Republic of Tatarstan, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: lordara@inbox.ru

VIZEL IRINA YU., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of phthiopulmonology of Kazan State Medical University, professor of Russian Academy of Natural History, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: tatpulmo@mail.ru

AMIROV NAIL B., D. Med. Sci., professor of the Department of general medical practice of Kazan State Medical University, academician of Russian Academy of Natural History, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: namirov@mail.ru

Abstract. Aim. Content analysis and review of the works devoted to the modern understanding of idiopathic pulmonary fibrosis and its treatment. **Material and methods.** Publications of national and foreign authors were reviewed. **Results and discussion.** Idiopathic pulmonary fibrosis is a special form of chronic progressive fibrosing interstitial pneumonia of unknown etiology that occurs predominantly in older people. It only affects lungs and it is associated with histological and/or X-ray pattern of usual interstitial pneumonia. Prediction flow of idiopathic pulmonary fibrosis is worse than in some cancers. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis is based on the result of the multidisciplinary conclusion of pulmonologist, radiologist and pathologist. The leading diagnostic criterion is a set of X-ray computer tomography data of high resolution, which are the changes in basal predominance or cortical parts of the lungs; diffuse reticular changes; «honeycomb lung» with traction bronchiectasis or without them and the absence of any signs that are contrary to this pathology. Functional assessment of the patients is based on the measurement of vital and diffusion capacity of the lungs. Surgical methods for the preparation of tissue samples are only recommended for non-compliance of the X-ray signs of idiopathic pulmonary fibrosis or if other diseases are suspected. Application of nintedaniba, pirfenidone, sildenafil and N-acetylcysteine is being discussed in terms of existing medical methods. **Conclusion.** The new understanding of idiopathic pulmonary fibrosis is achieved at present. The new mechanisms of pathogenesis largely associated with the repeated damage and repair of the anomalous than inflammation were established. In the last decades there were clinical studies that gave hope for emergence of the medications that slow down lung fibrosis development and reduce mortality from this disease.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, pathogenesis, diagnosis, treatment.

For reference: Vizel AA, Vizel IYu, Amirov NB. Idiopathic pulmonary fibrosis: state of the problem. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (1): 14—21. **DOI:** 10.20969/VSKM.2017.10(1).14-21.

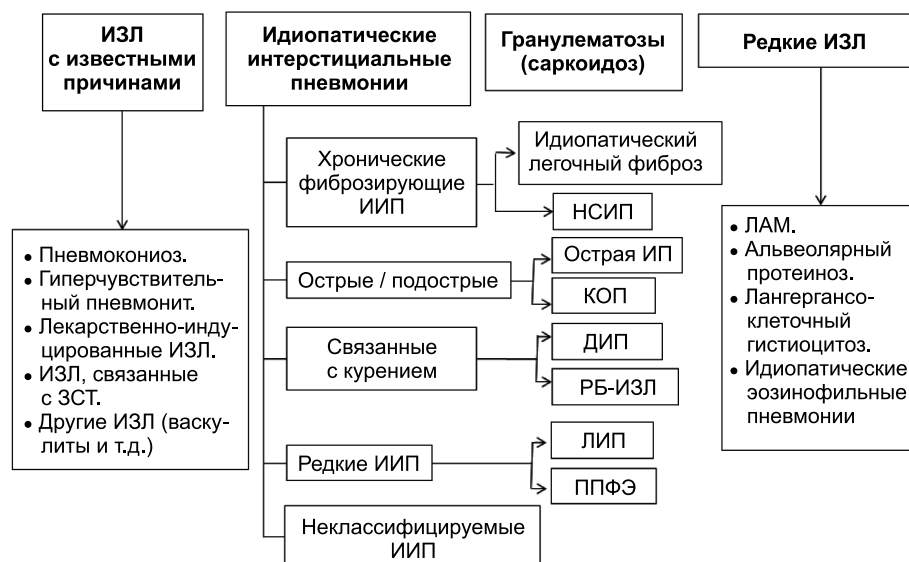
Введение в проблему. Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), или диффузные паренхиматозные заболевания легких, — большая группа болезней легких, которую объединяют два основных признака — поражение легочного интерстиция и дистальных отделов легочной паренхимы и склонность к формированию фиброза легочной ткани в конечной стадии при неблагоприятном течении. Эта группа представлена довольно разнородными нозологическими формами, которые определяют на основании сопоставления гистопатологической, клинической, рентгенологической картины, а в ряде случаев при сопоставлении с внелегочными проявлениями болезни. Для ИЗЛ характерны одышка и кашель, в большинстве случаев развиваются рестриктивные нарушения и снижение диффузионной способности легких, а лучевая картина характеризуется двусторонним поражением. При наличии международных и отечественных клинических рекомендаций у некоторых пациентов ИЗЛ по-прежнему остаются неклассифицируемыми вследствие несогласованных

или перекрывающихся клинических признаков, изображений и гистопатологических особенностей или отсутствия согласия между специалистами [1, 2].

Вполне определенные представления об этих болезнях имеют пульмонологи и нередко ревматологи, тогда как для врача общей практики ИЗЛ представляют большие трудности в распознавании и лечении. Эти пациенты могут долгое время наблюдаться по месту жительства с диагнозом «хронический бронхит» и получать неадекватную терапию.

Цель данного обзора литературы — дать общие представления об ИЗЛ с фокусом на интерстициальный легочный фиброз (ИЛФ).

Интерстициальные заболевания легких. На рисунке представлена классификация ИЗЛ, которая была опубликована в 2014 г. в монографии Европейского респираторного общества (ERS) [3]. Логику этой классификации, безусловно, можно обсуждать, поскольку стратификация болезней в первой строке неоднородна, то применяются следующие категории: *этиология* — ИЗЛ с из-



Современная классификация ИЗЛ:

ИИП — идиопатическая интерстициальная пневмония; НСИП — неспецифическая интерстициальная пневмония; КОП — криптогенная организующая пневмония; ДИП — десквамативная интерстициальная пневмония; РБ-ИЗЛ — респираторный бронхит с ИЗЛ; ЛИП — лимфоидная интерстициальная пневмония; ППФЭ — плевропаренхимальный фиброэластоз; ЗСТ — заболевания соединительной ткани

вестными причинами и идиопатические (т.е. причина неизвестна) интерстициальные пневмонии, *морфология* — гранулематозы (саркоидоз, в частности), *распространенность* — редкие ИЗЛ. Но и это деление условно, поскольку идиопатический легочный фиброз включен в список орфанных, т.е. редких заболеваний, но классифицируется в данном случае по признаку неизвестной этиологии (идиопатические) и морфологии (интерстициальная пневмония). Все это не способствует легкости понимания ИЗЛ врачами, которые специально не занимаются пульмонологией в общем и ИЗЛ в частности. Однако эта классификация принята Европейским респираторным обществом и следует принять ее как данность.

Примерно треть ИЗЛ составляют идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП). Следует отметить, что применение термина «пневмония» к этой группе ИЗЛ нельзя назвать удачным, поскольку это не «острые инфекционные заболевания», как при пневмонии внебольничной, внутрибольничной (и других вариантах пневмоний, вызываемых респираторными патогенами). Но и в этом случае мы должны принять термин ИИП как принятый Международным респираторным сообществом и постараться разобратся в этой подгруппе ИЗЛ.

Первое определение и классификация интерстициальных пневмоний, вероятно, принадлежит патологу Averill A. Liebow, который в 1974 г. описал «интерстициальную пневмонию», как «тип ответа на повреждение легкого, который происходит преимущественно в большей степени в поддерживающих структурах, чем внутри альвеолы» [4]. Можно встретить ссылку на работу A. Liebow и C. Carrington (1967), но найти ее в электронном доступе нам не удалось.

Эта ранняя концепция классифицировала интерстициальные пневмонии на основании мор-

фологических (гистологических) критериев на пять типов:

- «обычная» интерстициальная пневмония (наиболее часто встречающаяся);
- облитерирующий бронхит с классической интерстициальной пневмонией;
- десквамативная интерстициальная пневмония;
- лимфоидная интерстициальная пневмония;
- гигантоклеточная интерстициальная пневмония [12].

Спустя 40 лет классификация интерстициальной пневмонии претерпела ряд пересмотров [5, 6]. В отечественной литературе в течение многих лет использовался термин «идиопатический фиброзирующий альвеолит» («криптогенный фиброзирующий альвеолит») [7, 8]. В связи с пониманием данного процесса заболевания как альвеолита, по мнению некоторых авторов, потребность этой группы больных на госпитальном этапе в системных глюкокортикостероидах составляла 100% [9]. Справедливости ради следует отметить, что в литературе при описании идиопатического фиброзирующего альвеолита применялись термины «синдром Хаммена — Рича», «болезнь Хаммена — Рича». В оригинальной публикации этих авторов от 1935 г. речь идет о «фульминантном диффузном интерстициальном фиброзе легких» [10], а не об альвеолите. По мнению одного из ведущих специалистов в области ИЗЛ в России М.М. Ильковича, первое описание ИЛФ появилось в середине XIX в., но более серьезное и систематическое изучение этого заболевания началось именно после публикации работы J. Hamman и A. Rich [11]. Концепция криптогенного фиброзирующего альвеолита включала несколько различных типов интерстициальных пневмоний, в том числе у которых установлены основные заболевания (т.е. не идиопатические), например заболевания соединительной ткани.

Более приемлемым был признан термин «идиопатический легочный фиброз» (ИЛФ), определение которого было сужено до обычной интерстициальной пневмонии без известной причины, т.е. не имеющей определяемой причины или основного заболевания, ответственных за фиброзные изменения в легких [12].

Интерстициальный легочный фиброз. В 2016 г. эксперты Российского респираторного общества (РРО) подготовили национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ИЛФ, в которых обобщили отечественные и зарубежные достижения в диагностике и лечении этого заболевания. В соответствии с рекомендациями ИЛФ — это особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Диагностика ИЛФ требует исключения других известных причин интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), например, профессиональных и бытовых воздействий, заболеваний соединительной ткани (ЗСТ), лекарственной токсичности [13]. Прогноз течения ИЛФ хуже, чем у ряда онкологических заболеваний.

Клиническая картина ИЛФ чаще всего проявляется постепенно нарастающей одышкой и покашливанием [14]. Пациенты могут длительное время не обращаться к врачу, связывая свои симптомы с перенесенной недавно простудой. ИЛФ страдают люди второй половины жизни, и потому инспираторная одышка может быть интерпретирована как следствие кардиологического заболевания или просто возраста. Все это приводит к тому, что у пациентов, обратившихся с жалобами на кашель и одышку, можно видеть далеко зашедший процесс с выраженными изменениями в легких и функциональными нарушениями. Лучше, когда врач первичного звена больному с длительным кашлем, который не меняется под влиянием муколитиков и мукоурегуляторов (но не противокашлевых препаратов), проводит лучевое обследование и спирометрию. В этом случае может быть выявлен ИЛФ на ранней стадии процесса. Кашель при ИЛФ, как правило, непродуктивный. Одышка нарастает и со временем приводит к инвалидизации пациента и его смерти. С прогрессированием ИЛФ развиваются общая слабость, изменения ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек», снижение массы тела. Характерным физикальным признаком ИЛФ является крепитация над нижними отделами обоих легких, которая выслушивается в конечной части вдоха. Этот звук сравнивали с треском целлофана, звуком трения пробки, а в последнее время — со звуком застежки «липучки» на одежде и обуви (так называемые хрипы «Velcro»). Важнейшим признаком в диагностике ИЛФ является исключение других причин, способных приводить к подобным симптомам и признакам.

В клинических проявлениях и течении ИЛФ отмечена значительная гетерогенность. Так, С.Н. Авдеев

в своей недавней публикации выделяет три фенотипа ИЛФ: 1) комбинация легочного фиброза и эмфиземы; 2) легочная гипертензия при ИЛФ; 3) быстро прогрессирующая ИЛФ. Он также отметил значимость коморбидных состояний — гастрозофагеальной рефлюксной болезни как одной из возможных причин развития фиброза; рака легких, в отношении которого у больных ИЛФ риск выше, чем в общей популяции; сердечно-сосудистых заболеваний и легочного тромбоза, также имеющих при ИЛФ более высокий риск [15].

Имидж-диагностика. Главной составляющей диагностики ИЛФ считается рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения (РКТвр). Характерная (очевидная) картина обычной интерстициальной пневмонии и ИЛФ проявляется одновременным выявлением четырех признаков:

- преобладание изменений в базальных, кортикальных отделах легких;
- диффузные ретикулярные изменения;
- сотовое легкое с тракционными бронхоэктазами и без них;
- отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии [16].

Основным отличием неспецифической интерстициальной пневмонии от ИЛФ является преобладание признака «матового стекла». При криптогенной организующей пневмонии характерны множественные участки консолидации и «матового стекла» [16]. РКТвр — паттерн, характеризующийся преимущественно нижнедолевыми, периферическими, ретикулярными и сотовыми изменениями при отсутствии других признаков, таких как мелкие очаги, кисты, «матовое стекло», в высокой степени прогностичен для обычной интерстициальной пневмонии (или ИЛФ) и не требует подтверждения биопсией подлежащего гистопатологического паттерна [17].

Функциональная диагностика. Наиболее информативным и доступным показателем, позволяющим оценить как исходное снижение вентиляционной способности легких, так и динамику процесса, является форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ). Одновременно с емкостью легких нарушаются свойства альвеолярной мембраны, что отражает снижение диффузионной способности легких (DLco). Прогностическую значимость имеют показатели, отражающие ограниченность функциональных резервов организма — тест с 6-минутной ходьбой (6MWD) и максимальная вентиляция легких [18]. Согласно Национальным клиническим рекомендациям ФЖЕЛ позволяет эффективно мониторировать течение ИЛФ: минимальная клинически значимая разница (МКЗР) для ФЖЕЛ составляет 3—5%. Это значение для теста с 6-минутной ходьбой составляет 22—37 м. Снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ от исходного значения или DLco $\geq 15\%$ в течение 6—12 мес позволяет выявить больных с более высокой вероятностью смертельного исхода. Обязательным компонентом обследования является пульсоксиметрия в покое и при 6-минутной ходьбе [13].

Морфологические признаки и роль биопсии. Современная концепция и классификация интерстициальных пневмоний основаны на гистопатологических признаках. Гистологические признаки обычной интерстициальной пневмонии разделяют на две группы — «большие» и «малые». К «*большим*» признакам относят фибробластические (миофибробластические) фокусы с участками интерстициального хронического воспаления и фиброза, формирующиеся преимущественно в зонах бронхиолоальвеолярных переходов; очаговое вовлечение ткани легкого преимущественно в подплевральных/парасептальных зонах; при прогрессировании — формирование «сот». К «*малым*» признакам относят внутриальвеолярное скопление макрофагов; фолликулярную гиперплазию; гиперплазию/гипертрофию гладких мышц; эндартериит; внутриальвеолярное скопление нейтрофилов; бронхиолярную и плоскоклеточную метаплазию эпителия, костную и жировую метаплазию интерстиция; эндогенную липидную пневмонию; минимальные проявления плеврита, фиброза плевры; субплевральные буллы; эозинофильную инфильтрацию; очаговые внутриальвеолярные скопления фибрина [13].

Хирургическая и даже малоинвазивная видеоторакоскопическая биопсия легких у пациентов старшего возраста с сопутствующими заболеваниями связана со значительным риском. Бронхоскопическая биопсия, проводимая обычно с помощью щипцов, не информативна у больных с ИИП [19]. Большие надежды возлагают на бронхоскопическую криобиопсию, которая дает больше образцов с меньшим повреждением артефактов, но может сопровождаться высокой частотой кровотечений и пневмоторакса [20].

По мнению экспертов РРО, учитывая убедительные доказательства, касающиеся специфичности РКТвр в выявлении гистологического паттерна ОИП, хирургическая биопсия легкого не является обязательной. Более того, по данным современных исследований 30-дневная смертность при биопсии легких может достигать 22%, что связано с повышенным риском развития обострения ИЛФ после проведения биопсии [13].

Мультидисциплинарная дискуссия рассматривается как «золотой стандарт» — процесс, который позволяет прийти к диагнозу ИИП и ИЛФ [21]. Динамическое взаимодействие между врачами-клиницистами (пульмонологами), рентгенологами и патологами, имеющими опыт работы с ИЗЛ, позволяет прийти к надежному диагнозу. Тактика мультидисциплинарного подхода одобрена экспертами РРО [13]. Однако такой подход к диагностике ИИП сложен вне академических медицинских центров, расходы на совещание многодисциплинарных групп высоки. В связи с этим логично создание региональных референтных центров по дифференциальной диагностике ИЗЛ с возможностью онлайн-консультаций с лидерами в области пульмонологии, рентгенологии и морфологии.

Обострение ИЛФ. Прежде чем начать обсуждение терапии ИЛФ, необходимо обсудить такой

термин, как «обострение ИЛФ», который поначалу вызывал дискуссию. Возникал вопрос: как может произойти обострение фиброза? С точки зрения логики и терминологии, вероятно, в этом вопросе есть доля истины, но, как и при обсуждении других терминов данной статьи, мы призываем к единству мнения. Иначе мы увязнем в дискуссиях о терминах и замедлим движение к истине, которая так нужна в изучении ИЗЛ. «Обострение» (от англ. *Acute exacerbation*) является термином, который применяют для описания острого необъяснимого ухудшения состояния дыхательной системы, которое возникает в течение болезни пациента с ИЛФ [22]. Причина, вызывающая этот феномен, остается неясной: является ли это ускоренным этапом процесса прогрессивного фиброзирование легких или же это дополнительное повреждение, вызванное внешним триггером, таким как вирусная инфекция, микроаспирация или иной вариант ингаляционного повреждения.

Эксперты РРО к диагностическим критериям обострения ИЛФ относят:

- установленный ранее диагноз ИЛФ;
- необъяснимое нарастание одышки в течение последних 30 дней;
- новые билатеральные изменения по типу «матового стекла» и/или консолидатов на фоне ретикулярных или сотовых изменений (соответствующих паттерну ОИП по РКТвр);
- отсутствие данных о легочной инфекции;
- исключены альтернативные причины: левожелудочковая (ЛЖ) сердечная недостаточность; тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) [13].

Лечение ИЛФ. Обсуждение терапии ИЛФ является непростым вопросом. Рандомизированные и хорошо контролируемые исследования с новыми препаратами были проведены только в последние годы. Оценка предшествующих методов терапии проводилась не столь строго, ряд исследований носил наблюдательный характер. Кроме того, достаточно строгие критерии неинвазивной коллегияльной диагностики также были выработаны в течение последнего десятилетия, что порождает вопрос о качестве отбора пациентов для исследований. И, наконец, мы должны понимать, что цель терапии — замедлить или остановить прогрессирующий фиброз легких, тем самым продлить жизнь пациенту, сохранить ему качество жизни. На сайте <https://clinicaltrials.gov> при поиске по ключевому слову «идиопатический легочный фиброз» представлено 254 исследования, 28 из них посвящены пирфенидону; 19 — нинтеданибу; 10 — интерферонам; 10 — комбинациям системных стероидов с различными группами препаратов; 8 — силденафилу; 6 — бозентану; 6 — N-ацетилцистеину; 3 — талидомиду; 2 — мацитентану; 1 — этанерцепту; 1 — беклометазону/формотеролу; 1 — микофенолату; 1 — омепразолу.

В *табл. 1* представлены результаты некоторых клинических исследований препаратов, применявшихся при ИЛФ.

Поиск новых препаратов для лечения ИЛФ менялся вместе со сменой понимания патогене-

Обзор клинических исследований, проведенных при ИЛФ

Исследование	Препарат	Конечная точка	Результат	Журнал и год публикации
IFIGENIA	N-ацетилцистеин	ЖЕЛ, DLco	Положительный	NEJM, 2005
Japan PII	Пирфенидон	6MWD (мин, SpO ₂)	Отрицательный	AJRCCM, 2005
NCT0063869	Этанерцепт	ФЖЕЛ, DLco, PaO ₂	Отрицательный	AJRCCM, 2008
BUILD-1	Бозентан	6MWD	Отрицательный	AJRCCM, 2008
INSPIRE	Интерферон-γ	Выживаемость	Отрицательный	Lancet, 2009
STEP-IPF	Силденафил	6MWD	Отрицательный	NEJM, 2010
Japan PIII	Пирфенидон	ЖЕЛ	Положительный	ERJ, 2010
BUILD-3	Бозентан	Выживаемость без прогрессирования	Отрицательный	AJRCCM, 2011
CAPACITY1	Пирфенидон	ФЖЕЛ	Отрицательный	Lancet, 2011
CAPACITY2	Пирфенидон	ФЖЕЛ	Положительный	Lancet, 2011
TOMORROW	Нинтеданиб	ФЖЕЛ	Отрицательный	NEJM, 2011
NCT00600028	Талидомид	Кашель, качество жизни	Положительный	AIM, 2012
MUSIC	Мацитентан	ФЖЕЛ	Отрицательный	ERJ, 2013
INPULSIS1&2	Нинтеданиб	ФЖЕЛ	Положительный	NEJM, 2014
NCT00650091	N-ацетилцистеин	ФЖЕЛ	Отрицательный	NEJM, 2014
ASCEND	Пирфенидон	ФЖЕЛ, смерть	Положительный	NEJM, 2014

за развития легочного фиброза. Этиология ИЛФ остается не установленной. Прежде все усилия были направлены на подавление воспаления, которое могло предшествовать необратимому фиброзированию. Большие надежды возлагали на системные глюкокортикостероиды, однако среди зарегистрированных клинических исследований ни в одном эти гормоны не были изучены в виде монотерапии при ИЛФ. В последнее время целью терапии стало предупреждение развития фиброза как процесса аномального заживления после повреждения.

Изменения в лечении отражает табл. 2, в которой представлено сопоставление руководств Европейского и Американского обществ (ATS/ERS), подготовленное японскими исследователями, в

которой видна динамика взглядов на лечение ИЛФ [23].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям больные с ИЛФ не должны получать монотерапию кортикостероидами, не должны лечиться комбинацией ГКС с иммунодепрессантами, не рекомендовано использование комбинации N-ацетилцистеина, азатиоприна и преднизолона. Монотерапия N-ацетилцистеином не должна назначаться на рутинной основе всем больным, она может быть высокоэффективной у пациентов с ИЛФ с определенными генетическими полиморфизмами (например, ТТ-генотипом TOLLIP). К препаратам с доказанной эффективностью при лечении ИЛФ относятся только два препарата: нинтеданиб и пирфенидон [13]. Все перечислен-

Таблица 2

Сопоставление руководств ATS/ERS по лечению ИЛФ [30]

Лекарственные средства	Руководство 2015 г.	Руководство 2011 г.
Антикоагулянты (варфарин)	Строго рекомендовано не применять	Условная рекомендация — не применять
Комбинация преднизон+азатиоприн+N-ацетилцистеин	Строго рекомендовано не применять	Условная рекомендация — не применять
Селективные антагонисты эндотелиновых рецепторов (амбризетан)	Строго рекомендовано не применять	Не рассматривались
Иматиниб — ингибитор тирозин киназы с одной мишенью	Строго рекомендовано не применять	Не рассматривались
Нинтеданиб — ингибитор тирозин киназы с многими мишенями	Условная рекомендация применять	Не рассматривались
Пирфенидон	Условная рекомендация применять	Условная рекомендация — не применять
Антагонисты рецепторов к эндотелину типов А и В (мацитентан, бозентан)	Условная рекомендация не применять	Строго рекомендовано не применять
Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил)	Условная рекомендация не применять	Не рассматривались

ные препараты применяются в России, а пирфенидон будет зарегистрирован в ближайшее время.

Недавно канадские исследователи опубликовали метаанализ 19 рандомизированных интервенционных клинических исследований, в которые были включены 5 694 пациента и 10 различных типов лечения. Среди них только три препарата (нинтеданиб, пирфенидон, силденафил) имели наибольшую вероятность влияния на снижение летальности от ИЛФ. По частоте нежелательных реакций силденафил, пирфенидон и нинтеданиб заняли в рейтинге второе, четвертое и седьмое место из 10 соответственно. Авторы отметили необходимость прямого сравнения этих трех препаратов по влиянию на летальные исходы [24]. Интрига в поиске средств лечения ИЛФ продолжается. В одной из первых публикаций 2017 г. обсуждается один из механизмов влияния на легочный фиброз посредством влияния на экспрессию кавеолина-1 (Cav-1) при ИЛФ (кавеолины — это группа мембранных белков рецепторнезависимого эндоцитоза). На модели фиброза легких у крыс было показано, что пирфенидон, преднизолон и N-ацетилцистеин способны тормозить развитие легочного фиброза. Механизм этого торможения может быть связан с повышением экспрессии каолина-1 и уменьшением фактора некроза опухоли альфа, фактора роста опухоли бета-1, фактора роста, опосредованного тромбоцитами [25].

Заключение. В настоящее время достигнуто новое понимание идиопатического легочного фиброза, установлены новые механизмы патогенеза, связанные в большей степени с повторяющимся повреждением и аномальной репарацией, чем с воспалением. В последнее десятилетие появились клинические исследования, которые дают надежду на появление в клинической практике препаратов, замедляющих развитие фиброза в легких и снижающих летальность от этого заболевания.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease / L. Troy, I. Glaspole, N. Goh [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2014. — Vol. 43(5). — P.1529—1530.
2. Skolnik, K. Unclassifiable interstitial lung disease: A review / K. Skolnik, C.J. Ryerson // *Respirology.* — 2016. — Vol. 21(1). — P.51—56.
3. Respiratory Epidemiology: monograph // *ERS.* — 2014. — Vol. 65.
4. Liebow, A. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology / A. Liebow // *Prog. Respir. Res.* — 1975. — Vol. 8. — P.1—32.
5. Katzenstein, A.L. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification / A.L. Katzenstein // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 157(4, pt. 1). — P.1301—1315.
6. International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias / American Thoracic Society; European Respiratory Society: American Thoracic Society, European Respiratory Society // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 165(2). — P.277—304.
7. Илькович, М.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: противоречия в современных представлениях / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, И.В. Дворакоская // *Болезни органов дыхания.* — 2009. — № 1. — С.3.
8. Попова, Е.Н. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: диагностика и лечение / Е.Н. Попова // *Врач.* — 2005. — № 5. — С.24—27.
9. Сулбаева, К.Р. Анализ госпитального течения идиопатического фиброзирующего альвеолита / К.Р. Сулбаева, Р.Ф. Хамитов, Э.З. Кудрявцева // *Вестник современной клинической медицины.* — 2009. — Т. 2, вып. 3. — С.34—36.
10. Hamman, L. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs / L. Hamman, A.R. Rich // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* — 1935. — Vol. 51. — P.154—163.
11. Илькович, М.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит / М.М. Илькович // *Диссеминированные процессы в легких / под ред. Н.В. Путова.* — М.: Медицина, 1984. — С.83—105.
12. Current concepts and dilemmas in idiopathic interstitial pneumonias / J.H. Ryu, T. Moua, N. Azadeh [et al.] // *F1000Res.* — 2016. — Vol. 5. — P.2661.
13. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев [и др.] // *Пульмонология.* — 2016. — Т. 26, № 4. — С.399—420.
14. Шмелев, Е.И. Идиопатический фиброзирующий альвеолит / Е.И. Шмелев // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* — 2004. — № 1. — С.3—8.
15. Авдеев, С.Н. Различные варианты течения идиопатического легочного фиброза: фенотипы и коморбидные состояния / С.Н. Авдеев // *Практическая пульмонология.* — 2016. — № 2. — С.37—46.
16. Тюрин, И.Е. Рентгенологическое исследование больных идиопатическим легочным фиброзом: метод. рекомендации для врачей рентгенологов, пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики / И.Е. Тюрин. — М.: РМАПО, РАР, ОТП, 2016. — 34 с.
17. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management / G. Raghu, H.R. Collard, J.J. Egan [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 183(6). — P.788—824.
18. Casan, C.P. Pruebas de función pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática: más allá de la espirometría? / P.C. Casan, C. Martínez-González, J. Ancochea // *Arch. Bronconeumol.* — 2016. — Vol. 52(9). — P.457—458.
19. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease / M.E. Kreider, J. Hansen-Flaschen, N.N. Ahmad [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2007. — Vol. 83(3). — P.1140—1144.
20. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis / S. Tomassetti, A.U. Wells, U. Costabel [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2016. — Vol. 193(7). — P.745—752.

21. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study / S.L. Walsh, A.U. Wells, S.R. Desai [et al.] // *Lancet Respir. Med.* — 2016. — Vol. 4(7). — P.557—565.
22. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis / H.R. Collard, B.B. Moore, K.R. Flaherty [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 176(7). — P.636—643.
23. Fujimoto, H. Idiopathic pulmonary fibrosis: treatment and prognosis / H. Fujimoto, T. Kobayashi, A. Azuma // *Clin. Med. Insights Circ. Respir. Pulm. Med.* — 2016. — Vol. 9 (suppl. 1). — P.179—185.
24. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis / B. Rochweg, B. Neupane, Y. Zhang [et al.] // *BMC Med.* — 2016. — Vol. 14. — P.18.
25. Yu, W. Effects and mechanisms of pirfenidone, prednisone and acetylcysteine on pulmonary fibrosis in rat idiopathic pulmonary fibrosis models / W. Yu, F. Guo, X. Song // *Pharm. Biol.* — 2017. — Vol. 55(1). — P.450—455.

REFERENCES

1. Troy L, Glaspole I, Goh N et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2014; 43 (5): 1529–1530.
2. Skolnik K, Ryerson CJ. Unclassifiable interstitial lung disease: a review. *Respirology.* 2016; 21 (1): 51–56.
3. ERS. *Respiratory Epidemiology: monograph.* 2014; 65: DOI: 10.1183/2312508X.erm6514
4. Liebow A. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res.* 1975; 8: 1–32.
5. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157 (4 Pt 1): 1301–1315.
6. American Thoracic Society; European Respiratory Society; American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165 (2): 277–304.
7. Il'kovich MM, Novikova LN, Dvorakovskaja IV. Idiopaticeskij fibrozirujushhij al'veolit: protivorechija v sovremennyh predstavlenijah [Idiopathic fibrosing alveolitis: contradictions in the current understanding]. *Bolezni organov dyhanija [Diseases of the respiratory system].* 2009; 1: 3.
8. Popova EN. Idiopaticeskij fibrozirujushhij al'veolit: diagnostika i lechenie [Idiopathic fibrosing alveolitis: diagnosis and treatment]. *Vrach [Doctor].* 2005; 5: 24–27.
9. Sulbaeva KR, Hamitov RF, Kudrjavceva JeZ. Analiz gospital'nogo techenija idiopaticeskogo fibrozirujushhego al'veolita [Analysis of hospital flow of idiopathic fibrosing alveolitis]. *Vestnik Sovremennoj Klinicheskoj Mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine].* 2009; 2 (3): 34–36.
10. Hamman L, Rich AR. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1935; 51: 154–163.
11. Il'kovich M.M. Idiopaticeskij fibrozirujushhij al'veolit — v knige: Disseminirovannye processy v ljogkih, pod redakciey NV Putova [Idiopathic fibrosing alveolitis — the book: Disseminated processes in the lungs, ed NV Putova. Moskva [Moscow]: Medicina [Medicine]. 1984: 83–105.
12. Ryu JH, Moua T, Azadeh N, Baqir M, Yi ES. Current concepts and dilemmas in idiopathic interstitial pneumonias. *F1000Res.* 2016; 5: 2661.
13. Chuchalin AG, Avdeev SN, Avdeev SN, Belevskij AS, Demura SA, Il'kovich MM, Kogan EA, Samsonova MV, Speranskaja AA, Tjurin IE, Chernjaev AL, Chernjak BA, Chernjak AV, Shmeljov EI. Diagnostika i lechenie idiopaticeskogo ljogochnogo fibroza. Federal'nye klinicheskie rekomendacii [Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal clinical guidelines]. *Pul'monologija [Pulmonology].* 2016; 26 (4): 399–420.
14. Shmeljov EI. Idiopaticeskij fibrozirujushhij al'veolit [Idiopathic fibrosing alveolitis]. *Atmosfera; Pul'monologija i allergologija [Atmosphere: pulmonology and allergology].* 2004; 1: 3–8.
15. Avdeev SN. Razlichnye varianty techenija idiopaticeskogo ljogochnogo fibroza: fenotipy i komorbidnye sostojanija [Different variants of idiopathic pulmonary fibrosis: phenotypes and comorbid conditions]. *Prakticheskaja pul'monologija [Practical pulmonology].* 2016; 2: 37–46.
16. Tjurin IE. Rentgenologicheskoe issledovanie bol'nyh idiopaticeskim ljogochnym fibrozom. Metodicheskie rekomendacii dlja vrachej rentgenologov, pul'monologov, terapevtov, vrachej obshhej praktiki [X-rays of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Guidelines for radiologists, pulmonologists, internists, general practitioners]. Moskva [Moscow]: RMAPO. 2016; 32 p.
17. 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 (6): 788–824.
18. Casan Clarà P, Martínez González C, Ancochea J. Pruebas de función pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática: más allá de la espirometría? *Arch Bronconeumol.* 2016; 52 (9): 457–458.
19. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN et al. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83 (3): 1140–1144.
20. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193 (7): 745–752.
21. Walsh SL, Wells AU, Desai SR et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016; 4 (7): 557–565.
22. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176 (7): 636–643.
23. Fujimoto H, Kobayashi T, Azuma A. Idiopathic pulmonary fibrosis: treatment and prognosis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2016; 9 (Suppl 1): 179–185.
24. Rochweg B, Neupane B, Zhang Y, Garcia CC, Raghu G, Richeldi L, Brozek J, Beyene J, Schünemann H. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med.* 2016; 14: 18.
25. Yu W, Guo F, Song X. Effects and mechanisms of pirfenidone, prednisone and acetylcysteine on pulmonary fibrosis in rat idiopathic pulmonary fibrosis models. *Pharm Biol.* 2017; 55 (1): 450–455.