

Эволюция подходов ведения пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

В.А.Капустина, С.И.Овчаренко
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

В группу интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), характеризующихся диффузным поражением дистальных отделов легочной паренхимы и интерстиция (отсюда происходит иное название – диффузные паренхиматозные заболевания легких), официально входят более 200 заболеваний, зачастую клинически схожих, но различающихся не только патоморфологически, но и прогностически.

Классификация ИЗЛ, действовавшая с 2002 г. [1], была основана на учете особенностей клинической картины, рентгенологических и патоморфологических признаков заболеваний. Согласно прежней классификации среди всех ИЗЛ выделялись следующие заболевания: болезни известной этиологии, гранулематозные и другие ИЗЛ; отдельным разделом представлены идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП).

За прошедшее десятилетие каждый год публиковались новые данные и обзоры относительно ведения и лечения больных с ИЗЛ [2–4], в связи с чем назрела необходимость проведения пересмотра существующей классификации [5].

В сентябре 2012 г. был представлен новый пересмотр классификации ИЗЛ, в основу которого положены клинические особенности ИЗЛ. Основные понятия и нозологические единицы остались прежними. В новой классификации ИИП, входящие в состав ИЗЛ, предложено подразделять на «большие» или частые, редкие и неклассифицируемые ИИП. В свою очередь в группе «больших» ИИП выделены хронические фиброзирующие, острые/подострые фиброзирующие ИИП и связанные с курением ИИП. Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), входящий в группу ИИП, полностью заместил термин «идиопатический фиброзирующий альвеолит», широко использовавшийся ранее. Новый пересмотр классификации подробно был представлен в №3 журнала «Consilium Medicum» в 2013 г. [6].

Авторы новой классификации акцентируют внимание на том, что пациенты с предполагаемым диагнозом поражения легочного интерстиция должны направляться в специализированные учреждения для верификации диагноза, что требует мультидисциплинарного подхода и совместных усилий клинициста, спе-

циалиста функциональной диагностики, рентгенолога (имидж-диагноста) и морфолога.

Благодаря появлению компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения и ее внедрению в широкую клиническую практику в некоторых ситуациях можно избежать проведения морфологических исследований легочной ткани. Так, при наличии убедительных критериев ИЛФ со стороны клинической и рентгенологической картины проведение хирургической биопсии легких становится необязательным, даже несмотря на то что последние данные свидетельствуют обо все более высокой безопасности проведения хирургической биопсии легких в ходе видеоторакоскопии. Кроме того, отмечается и снижение частоты использования бронхоальвеолярного лаважа для верификации ИЗЛ.

В случае проведения биопсии легких и гистологического исследования легочной ткани для верификации диагноза ИЗЛ лечащий врач после получения от морфолога заключения как можно быстрее должен пересмотреть возможные причины, приведшие к развитию ИЗЛ. Отмечено большее соответствие гистологического исследования в исследуемых биоптатах легочной ткани с изменениями, выявляемыми при КТ органов грудной клетки. По последним данным, круг неклассифицируемых ИЗЛ сузился: составляет не более 25%. Для сравнения: еще 10 лет назад ИЗЛ неизвестной этиологии занимали более 50% всех ИЗЛ.

Типы течения и цели лечения

Принимая во внимание тот факт, что у практических врачей за ответом на вопрос «Что это за заболевание?» стоит вопрос «Что делать с пациентом и как его лечить?», авторы новой классификации постарались представить ее и с практической точки зрения. Так, опираясь на накопленный мировой опыт ведения пациентов с ИЗЛ, были выработаны 5 типов клинического течения заболевания, 5 разных целей лечения в соответствии с течением болезни и 5 стратегий дальнейшего мониторинга, которые можно доступно изложить пациентам и врачам смежных специальностей (табл. 1).

Течение заболевания бывает разным и колеблется от обратимого спонтанно до прогрессирующего и необра-

Таблица 1. Принципы мониторинга ИЗЛ в зависимости от клинического течения

Клиническое течение	Цель лечения	Стратегия мониторинга
• обратимое и «самоограничивающееся» заболевание (например, респираторный бронхит, ассоциированный с ИЗЛ)	• устранить предполагаемый этиологический фактор	• короткое наблюдение в течение 3–6 мес для подтверждения регрессирования заболевания
• обратимое заболевание с риском прогрессирования (например, некоторые неспецифические интерстициальные пневмонии, десквамативная интерстициальная пневмония, криптогенная организирующаяся пневмония)	• подобрать эффективную терапию и продолжить ее	• короткое наблюдение для подтверждения ответа на лечение и рентгенологического улучшения, далее длительное наблюдение
• стабильное с небольшими изменениями (фиброзный вариант неспецифической интерстициальной пневмонии)	• стабилизировать состояние	• длительное наблюдение для оценки течения заболевания
• прогрессирующее, необратимое, с тенденцией к стабилизации (например, фиброзный вариант неспецифической интерстициальной пневмонии)	• предотвратить прогрессирование	• длительное наблюдение для оценки течения заболевания
• прогрессирующее, необратимое, несмотря на лечение (например, идиопатический легочный фиброз, фиброзный вариант неспецифической интерстициальной пневмонии)	• замедлить прогрессирование	• длительное наблюдение для оценки течения заболевания и принятия решения о необходимости трансплантации легких или паллиативных мероприятий

Таблица 2. Спектр лекарственных препаратов, применяемых при ИЛФ

Известные препараты	Новые препараты
Глюкокортикостероиды (преднизолон)	–
Иммунодепрессанты (азатиоприн, циклофосфамид)	Иммунодепрессанты: (сиролимус, микофенолата мофетил, этанерцепт)
Антиоксидантные (N-ацетилцистеин)	–
Антифиброзные (Д-пеницилламин, колхицин, интерферон-γ-1b)	Антифиброзные (пирфенидон)
–	Антагонист эндотелиновых рецепторов (бозентан)
–	Внутриклеточный ингибитор тирозинкиназы (нинтеданиб)

тимого, несмотря на лечение. От течения заболевания будут зависеть и цели лечения, колеблющиеся от попыток устранения этиологического фактора до подбора терапии с попытками замедления скорости прогрессирования. И наконец, стратегия мониторинга заболевания, зависящая от течения заболевания и целей лечения, может составлять период от короткого наблюдения до активного долгосрочного вмешательства и решения вопроса о проведении трансплантации легких. Этот подход предлагает удобный способ систематизировать пациентов с ИИП для тех, кто имеет еще недостаточно опыта ведения пациентов с диффузными заболеваниями легких, а также предоставляет возможность динамического наблюдения за пациентами с ИЗЛ.

Наиболее часто встречающийся и одновременно с этим наиболее тяжело протекающий ИЗЛ – ИЛФ – форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной причины, встречающаяся у взрослых, ассоциированная с гистологической и/или рентгенологической картиной обычной интерстициальной пневмонии, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом и высоким уровнем летальности [3].

Точная статистика распространенности ИЛФ в России неизвестна. В США ИЛФ страдают 132–200 тыс. человек, а ежегодно диагностируются еще 50 тыс. новых случаев [7]. По прогнозам специалистов число лиц с вновь диагностированным ИЛФ будет увеличиваться с каждым годом, что, вероятно, является следствием увеличения продолжительности жизни, улучшения понимания и диагностики заболевания [8].

Из факторов риска развития ИЛФ известны такие, как курение, длительное воздействие промышленных и других аэрополлютантов, частые вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, прием некоторых лекарств (ряда антибактериальных, антиаритмических, противосудорожных и химиотерапевтических препаратов), сопутствующая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Описана и генетическая предрасположенность к развитию ИЛФ: семейные случаи заболевания занимают порядка 10–15% всех ИЛФ. Это заболевание второй половины жизни, средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет в среднем 63 года. Мужчины страдают ИЛФ чаще женщин. Выживаемость пациентов после постановки диагноза составляет в среднем от 2,5 до 3,5 года [9]. В течение 5 лет после постановки диагноза умирают в среднем 70% больных.

Проблемы и решения

Чтобы разобраться в вопросе ведения и лечения пациентов с ИЛФ, необходимо обратиться к мировым

данным и результатам последних исследований. В табл. 2 представлен спектр лекарственных препаратов, которые когда-либо исследовались и использовались для лечения пациентов с ИЛФ.

К сожалению, следует признать, что в настоящее время практически нет эффективных лекарственных препаратов, способных улучшить выживаемость и качество жизни пациентов с ИЛФ. В США Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) официально не одобрен ни один препарат для лечения пациентов с ИЛФ. В Европе, Канаде и Азии их список существует, но спектр разрешенных к применению препаратов ограничен. Разработаны разные подходы к лечению, способные продлить жизнь пациентам с ИЛФ и повысить качество их жизни. К ним относится длительная кислородотерапия, легочная реабилитация и, наконец, трансплантация легких.

Глюкокортикостероиды и цитостатики

Среди наиболее изученных лекарственных подходов широкое применение нашло назначение противовоспалительных препаратов, к которым относятся глюкокортикостероиды (ГКС) и цитостатики. Основой такого подхода служит положение о том, что прогрессирующий фиброз, лежащий в основе ИЛФ, является следствием хронического прогрессирующего воспаления, а назначение противовоспалительных препаратов способно предотвратить фиброзные изменения легочной ткани. Однако, согласно статистическим данным, лишь около 20% пациентов с ИЛФ попадают в категорию «ответчиков» на терапию ГКС. Среди них в основном женщины, лица более молодого возраста (до 50 лет), пациенты с изменениями легочной ткани по типу «матового стекла» по данным КТ грудной клетки, а также лица с высоким содержанием лимфоцитов (более 25%) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

Антиоксиданты

Другим подходом к терапии ИЛФ служит применение антиоксидантной терапии, так как при повреждении легочной ткани и запуске процессов фиброобразования большую роль играет дисбаланс в системе оксиданты/антиоксиданты, чаще всего – дефицит эндогенного антиоксиданта глутатиона. A.Cantin и соавт. показали, что низкий уровень глутатиона способствует чрезмерной пролиферации фибробластов, что является ключевым событием в накоплении экстрацеллюлярного матрикса при ИЛФ [10]. Более того, глутатион регулирует активность одного из самых мощных фиброгенных цитокинов – трансформирующего фактора роста β (ТФР-β) [11].

Одним из лекарственных препаратов, способных восполнить эндогенный пул глутатиона, является N-ацетилцистеин. Наиболее известным исследованием по его применению у больных ИЛФ служит рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) IFIGENIA (Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetylcysteine I Annual) [12], в котором проводилось изучение эффективности и безопасности высоких дозировок N-ацетилцистеина (1800 мг/сут) по сравнению с плацебо в течение 52 нед. На фоне терапии N-ацетилцистеином отмечено достоверное замедление ухудшения жизненной емкости легких – ЖЕЛ (0,18 л, 9%; $p=0,02$) и диффузионной способности легких – DLCO (0,75 ммоль/мин/кПа, 24%; $p=0,003$). Однако летальность в течение 1 года между группами больных достоверно не различалась: 9% в группе N-ацетилцистеина и 11% в группе сравнения. Авторы полагают, что хотя значимого эффекта на улучшение выживаемости получено не было (вероятно, из-за недостаточного числа участников и относительно небольшого периода наблюдения), препарат

способен в незначительной степени замедлять прогрессирование заболевания.

Комбинации

Наиболее популярным режимом противовоспалительной и антиоксидантной терапии до последнего времени являлась тройная комбинация, включающая преднизолон, азатиоприн и N-ацетилцистеин. Изучению этой комбинации по влиянию на выживаемость пациентов и возможность замедления прогрессирования ИЛФ было посвящено исследование PANTHER (Prednisone, Azathioprine, and N-acetylcysteine: A Study That Evaluates Response in IPF), результаты которого были представлены в мае 2012 г. [13]. В течение 60 нед проводилось сравнение тройной терапии с лечением только N-ацетилцистеином и плацебо у 238 пациентов с ИЛФ. Но уже в октябре 2011 г. исследование было приостановлено в связи с более высокими показателями смертности (11% vs 1%), госпитализации (29% vs 8%) и серьезных нежелательных явлений (31% vs 9%) в группе пациентов, получавших тройную комбинацию, в связи с чем тройная комбинация больше не может рекомендоваться для лечения больных ИЛФ.

Антифиброзная терапия

Учитывая активную роль процессов фиброобразования в патогенезе ИЛФ, много внимания уделяется также изучению антифиброзной терапии, целью которой служат снижение депонирования коллагена в легочной ткани и ускорение его распада. К числу антифиброзных препаратов относятся D-пеницилламин, колхицин, интерферон- γ -1b и пирфенидон.

D-пеницилламин был одним из первых препаратов этой группы. Его действие связано с подавлением синтеза коллагена, нормализацией соотношения между его растворимыми и нерастворимыми фракциями, что препятствует процессам фиброобразования в легочной ткани. Среди ИЗЛ наибольшее значение он имеет при лечении интерстициальных пневмоний, развившихся на фоне диффузных заболеваний соединительной ткани. В связи с серьезными побочными эффектами, которые по тяжести течения могут конкурировать с основным заболеванием, в настоящее время в качестве монотерапии D-пеницилламин употребляется редко, и при добавлении препарата к преднизолону преимуществ в лечении пациентов с ИЛФ выявлено не было.

К другим антифиброзным препаратам, на которые возлагали большие надежды, относятся колхицин, механизмами действия которого служат уменьшение продукции макрофагами фибронектина, инсулиноподобного фактора роста, снижение перехода проколлагена в коллаген, подавление миграции и пролиферации фибробластов. Ранее было показано, что добавление колхицина к преднизолону приводило к более медленному ухудшению функциональных показателей у пациентов с ИЛФ, однако применение комбинации не останавливало прогрессирование заболевания и к тому же имело большое количество побочных эффектов. Среди них встречались тошнота, рвота, диарея, нейро- и миопатия, лейкопения и тромбоцитопения. Аналогичные причины не позволили широко внедрить в практику препараты интерферона- γ -1b.

В настоящее время наиболее перспективным антифиброзным препаратом является пирфенидон. Основными механизмами работы пирфенидона служит блокада митогенных эффектов профибротических цитокинов, подавление эффектов ТРФ- β , снижение синтеза экстрацеллюлярного матрикса и в итоге – замедление пролиферации фибробластов.

В 2011 г. P.Noble и соавт. опубликовали результаты 2 РКИ – CAPACITY 1 и CAPACITY 2, проведенных в 110 медицинских центрах Европы, США и Австралии [14]. В исследованиях проводилось сравнение разных дози-

ровок пирфенидона, принимаемого 3 раза в день, по сравнению с плацебо у пациентов с ИЛФ (n=779) в течение 72 нед. Первичной конечной точкой служило изменение ЖЕЛ.

В исследование CAPACITY 1 вошли 344 пациента, которые в соотношении 1:1 были рандомизированы на группу лечения (пирфенидон 2403 мг/сут) и группу сравнения. В исследование CAPACITY 2 были набраны 435 пациентов с ИЛФ, которые в соотношении 2:2:1 были рандомизированы на группы активного лечения (пирфенидон 2403 мг/сут или 1197 мг/сут) и плацебо соответственно. Исследование завершили порядка 97% пациентов, которые через 72 нед лечения продолжали принимать изучаемый препарат и не были направлены на операцию трансплантации легких.

При изучении динамики форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) у исследуемых больных было отмечено закономерное ее снижение на протяжении периода исследования, но по сравнению с плацебо пирфенидон в дозе 2403 мг/сут показал менее выраженные темпы ее падения (межгрупповое различие составило 22,8%; $p=0,005$). Замедление темпов прогрессирования падения ФЖЕЛ на фоне приема пирфенидона было отмечено как в процентном отношении к должной величине, так и в абсолютных значениях. Положительные изменения коснулись и функциональных резервов пациентов с ИЛФ. Через 72 нед лечения у всех пациентов было отмечено закономерное прогрессирование функциональных нарушений в виде снижения пройденной дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой, однако у пациентов, принимавших пирфенидон в дозе 2403 мг/сут, это снижение было почти на 1/3 меньше, чем на фоне приема плацебо ($p=0,0009$). К концу лечения пациентов с более выраженным прогрессированием заболевания, определяемым по снижению ФЖЕЛ свыше 10%, было существенно меньше среди принимавших пирфенидон, чем в группе плацебо (21% vs 31%; $p=0,003$). Общая смертность и число смертей, связанных с ИЛФ, было несколько меньше среди пациентов, находившихся на активном лечении пирфенидоном, чем в группе сравнения. В целом при проведении метаанализа 2 исследований CAPACITY был сделан вывод о возможности снижения прогрессирования заболевания на фоне приема пирфенидона на 30%, что дает обнадеживающие результаты для пациентов и стало причиной для одобрения пирфенидона профильным комитетом Европы для лечения пациентов с ИЛФ.

Пирфенидон зарегистрирован как Esbriet® в Европе и Канаде; как Pirespa® в Японии и Южной Корее. Принимается препарат по 1 капсуле 3 раза в день, наращивая дозировку каждую неделю до 3 капсул 3 раза в день. Пожалуй, самой большой проблемой, сдерживающей широкое применение пирфенидона среди больных ИЛФ, является цена препарата, составляющая порядка 20 тыс. рублей на 1 мес лечения.

Разработки

Продолжается активный поиск альтернативных препаратов для терапии ИЛФ. Ряд новых лекарственных средств, потенциально обладающих противовоспалительными и антифиброзными эффектами, представлен в табл. 2.

Продолжаются РКИ по изучению статинов, этанерцепта (антагониста фактора некроза опухоли α – цитокина с митогенным эффектом на фибробласты и синтез коллагена), бозентана, амбризентана и мацитентана (ингибиторов рецепторов эндотелина), однако пока не достигнуты первичные конечные точки и не получены доказательства снижения прогрессирования болезни. Иммуносупрессанты – сиролимус, используемый после операции трансплантации и в лечении пациентов с лимфангиолейомиоматозом, и микофенолата мофетил, близкий к азатиоприну, – продолжают ис-

следоваться, однако в настоящее время не получено убедительных доказательств эффективности исследуемых веществ. Начавшееся активное применение антикоагулянтов, в частности, варфарина, в последующем было прекращено в связи с ростом серьезных нежелательных явлений.

И наконец, среди новых препаратов ингибитор тирозинкиназы нинтеданиб подает наибольшие надежды. Механизм его действия связан с воздействием на 3 типа рецепторов – рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR), тромбоцитов (PDGFR) и эндотелия сосудов (VEGFR), принимающих участие в ангиогенезе, миграции, дифференцировке и пролиферации фибробластов, что в целом может вести к замедлению прогрессирования заболевания.

Очень важно отметить, что в последние годы благодаря фундаментальным исследованиям концепция патогенеза ИЛФ несколько изменилась. В настоящее время основой развития заболевания считают уже не как таковое воспаление, а усиление процессов фиброобразования при помощи ряда медиаторов и цитокинов, что роднит патогенез ИЛФ с патогенезом онкологических заболеваний. Отчасти это и послужило изменению термина «идиопатический фиброзирующий альвеолит» на ИЛФ, а также попыткам внедрения противовоспалительных препаратов в лечение пациентов с ИЛФ.

В настоящее время проводится ряд исследований нинтеданиба в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями легких, яичников и, конечно, пациентов с ИЛФ. В РКИ TOMORROW, представленном L.Richeldi и соавт. в 2011 г. [15], были даны результаты применения нинтеданиба или молекулы BIBF1120 в разной дозировке в сравнении с плацебо у пациентов с ИЛФ, с оценкой основных функциональных показателей и выживаемости больных. Вторая фаза исследования продемонстрировала приемлемую эффективность и безопасность нового ингибитора тирозинкиназы в лечении пациентов с ИЛФ. Так, применение максимальных доз препарата (150 мг 2 раза в сутки) сопровождалось уменьшением уровня ежегодного падения ФЖЕЛ наряду с улучшением ряда других показателей: уменьшением количества обострений ИЛФ и связанным с этим улучшением качества жизни больных, оцененном при помощи опросника SGRQ – St. George's Respiratory Questionnaire. Также отмечен и дозозависимый эффект: количество обострений ИЛФ было наименьшим в группе пациентов, получавших максимальную дозировку нинтеданиба, и наибольшим в группе плацебо (2,4 vs 15,7 на 100 пациенто-лет; $p=0,02$). Среди побочных эффектов чаще всего встречались гастроинтестинальные, тяжесть их была небольшой или умеренной.

Помимо описанного исследования TOMORROW продолжают еще 2 исследования IMPULSIS по применению нинтеданиба в дозировке 300 мг/сут у пациентов с ИЛФ. Первичной конечной точкой выбран уровень ежегодного снижения ФЖЕЛ. Исследования начаты в 2011 г. и их результаты будут представлены в 2014 г.

В Европе нинтеданиб зарегистрирован как Vargatef® и предназначен для лечения рака легкого. Цена препарата ниже, чем пирфенидона, стоимость упаковки нинтеданиба 200 мг составляет порядка 40 тыс. рублей.

Прогноз

Несмотря на обнадеживающие результаты всех исследований, ИЛФ по-прежнему остается хроническим прогрессирующим заболеванием, со средней медианой выживаемости от 2 до 5 лет. Характер течения заболевания предсказать сложно. Существуют как медленно прогрессирующие варианты, так и молниеносно протекающие. Чаще всего к более быстрому ухудшению и летальному исходу приводят именно обострения заболевания.



Причины обострений

Среди причин обострений ИЛФ выделяют вирусные или бактериальные инфекции, хирургические манипуляции на легких, бронхоальвеолярный лаваж и проведение искусственной вентилизации легких. С учетом возможных причин в лечении обострений ИЛФ по показаниям используются кислородотерапия в случае гипоксемии, курсы ГКС, подключается легочная реабилитация, и при неэффективности всех методов пациент попадает в лист ожидания на трансплантацию легких.

В последние годы большое значение в развитии ИЛФ и его обострений придается ГЭРБ и микроаспирациям. Распространенность проксимального и дистального гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), оцененного при помощи пищевой рН-метрии, составляет 67–88% и 30–71% соответственно. В 2011 г. опубликованы результаты исследования J.Lee и соавт. по изучению влияния приема антисекреторных препаратов для лечения ГЭР на выживаемость пациентов с ИЛФ [16]. В исследование были включены 204 пациента с ИЛФ. Симптом ГЭР были выявлены у 34% пациентов, ГЭР в анамнезе имелся у 45% пациентов. К моменту установления диагноза ИЛФ примерно 1/2 пациентов принимали препараты для лечения ГЭР (86 человек – ингибиторы протонной помпы, 12 – H₂-гистаминоблокаторы), 11 пациентам в связи с ГЭР была проведена операция фундопликации по Ниссену. Независимым предиктором более высокой выживаемости наряду с более высокими показателями ФЖЕЛ и DLCO оказался и прием лекарств по поводу ГЭР, что подтверждает гипотезу о роли ГЭР и хронических микроаспираций в патофизиологии ИЛФ.

В июле 2013 г. J.Lee и соавт. опубликовали метаанализ результатов 3 РКИ по применению антисекреторных препаратов при ИЛФ [17]. Из 242 пациентов, определенных в группы плацебо во всех 3 исследованиях, 124 (51%) получали антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы и H₂-блокаторы) на момент включения в исследование. С учетом первоначальных демографических и функциональных показателей у больных, исходно получавших антисекреторные препараты, отмечено менее выраженное падение ФЖЕЛ через 30 нед наблюдения, чем среди не принимавших эту группу лекарственных средств (-60 мл vs -120 мл; $p=0,05$), что подтверждает патогенетическую связь ГЭР и ИЛФ и требует более детального изучения необходимости включения антисекреторных препаратов в схему лечения пациентов с ИЛФ.

Рекомендации

Принимая во внимание все многообразие лекарственных препаратов и сложность выбора возможных фармакологических путей лечения пациентов с ИЛФ, многие европейские страны выпустили свои согласительные рекомендации в отношении ведения этой категории пациентов. На рисунке приводим упрощен-

ную схему тактики ведения пациентов с ИЛФ в Испании, представленную на XXII ежегодном Конгрессе Европейского респираторного общества.

Согласно приведенной схеме первоначальная оценка состояния пациента с ИЛФ обязательно включает исследование спирометрии и бодиплетизмографии. В случае выявления легких и среднетяжелых функциональных нарушений (ФЖЕЛ > 50%, DLCO > 35%) пациенту назначают пирфенидон. При его непереносимости и развитии побочных эффектов возможно применение высоких доз N-ацетилцистеина. Каждые 3 мес в течение года производится динамическая оценка состояния больного. В случае стабилизации состояния (падение ФЖЕЛ < 10% и DLCO < 15% в течение года) лечение пирфенидоном продолжают. При прогрессировании вентиляционных нарушений (падение ФЖЕЛ > 10% и DLCO > 15% в течение года) к его приему добавляют N-ацетилцистеин либо при возможности включают пациента в клинические исследования, проводя оценку состояния каждые 3 мес. При исходно тяжелых вентиляционных нарушениях (ФЖЕЛ < 50%, DLCO < 35%) встает вопрос об антиоксидантной терапии и трансплантации легких. Схожие согласительные рекомендации были одобрены в Дании, Ирландии, Германии, Швеции, Австрии и Великобритании.

В скором времени и в нашей реальной клинической практике могут появиться доступные методы и схемы лечения больных ИЛФ.

Литература

1. 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.
2. Travis WD, Humminghake G, King TE et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia: Report of an American Thoracic Society Project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1338–47.

3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
4. Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Капустина В.А. и др. Диффузные паренхиматозные заболевания легких: что нового мы узнали в 2011 году? *Рос. мед. журн.* 2012; 6: 265–71.
5. Bouros D. Idiopathic interstitial pneumonias: Classification revision. *Pneumon* 2010; 23 (4): 359–62.
6. Капустина В.А., Овчаренко С.И. Эволюция классификации интерстициальных заболеваний легких. Что нового дает пересмотр классификации 2012 г. (по результатам XXII конгресса Европейского респираторного общества). *Cons. Med.* 2013; 3 (15): 33–5.
7. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810–6.
8. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992–2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 277–84.
9. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431–40.
10. Cantin AM, North SL, Fells GA et al. Oxidant-mediated epithelial cell injury in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1987; 79: 1665–73.
11. Liu RM, Liu Y, Forman HJ et al. Glutathione regulates transforming growth factor-beta-stimulated collagen production in fibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: L121–8.
12. Demedts M, Bebr J, Buhl R et al. High-Dose Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229–42.
13. The IPF clinical research network. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968–77.
14. Noble PW et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760–9.
15. Richeldi L, Costabel U, Selman M et al. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079–87.
16. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1390–4.
17. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 369–76.

Роль антилейкотриеновых препаратов в терапии бронхиальной астмы

Л.А.Горячкина, А.Ю.Насунова
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Из истории

Еще в древние времена целители обращали особое внимание на заболевание, основными симптомами которого являются приступы затрудненного дыхания/удушья, кашель, чувство стеснения, заложенности в груди, периодические эпизоды свистящего дыхания.

Позднее, в IV в. до н. э., введен и описан термин «астма», что в переводе с греческого означает «удушье». Именно с этого времени начинаются системное изучение этого недуга, а также поиск причин его возникновения и методов лечения. Например, в качестве терапии Гиппократ предлагал вдыхать дым, который дает при сжигании трава эфедры. Этот метод стал прообразом ингаляционной терапии, т.е. вдыхания лекарственных средств с лечебной целью. В первом столетии н. э. греческий врач Аретей предлагает 1-ю классификацию астмы. Он различал 2 формы: при 1-й форме приступы удушья провоцируются холодным и влажным воздухом; при 2-й – физической нагрузкой. При этом Аретей отметил, что женщины чаще болеют бронхиаль-

ной астмой (БА), а мужчины чаще умирают от нее, дети же имеют самые лучшие перспективы для выздоровления.

Во втором столетии н. э. Гален изучает механизмы возникновения БА и причины, вызывающие приступы удушья. В XVII в. известный медик ван Гельмонт, страдающий от астмы, связал это заболевание с дымом и раздражающими веществами. Английский врач Томас Сиденхем считал причиной БА «засоренность» бронхов, а американский врач Эберли в 1830 г. отметил важную роль наследственности в возникновении БА. В 1900 г. БА связали с сенной лихорадкой. В XX в. были сделаны разные открытия в области патогенеза и подходов к терапии БА. Однако, несмотря на многочисленные исследования в этой области, на сегодняшний момент перед врачами стоит еще много вопросов.

Актуальность проблемы

Патогенез и причины возникновения БА все же до конца не изучены, между тем заболеваемость БА растет во всем мире. По последним эпидемиологическим дан-