

Идиопатический легочный фиброз

С.Н.Авдеев✉

ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, корп. 4
✉serg_avdeev@list.ru

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является наиболее частым заболеванием из группы интерстициальных заболеваний легких и встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста. На протяжении последнего десятилетия произошли значительные изменения в подходах к диагностике и лечению ИЛФ. В статье содержатся современные данные об эпидемиологии ИЛФ, приведены результаты новых исследований о патогенезе, освещены основные подходы к диагностике заболевания. Кроме того, представлены новые данные о терапии ИЛФ.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, идиопатический легочный фиброз, эпидемиология, терапия.

Для цитирования: Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 17–23.

Review

Idiopathic pulmonary fibrosis

S.N.Avdeev✉

Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia. 105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32, korp. 4
✉serg_avdeev@list.ru

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common disease from the group interstitial lung disease and occurs predominantly in persons of middle and old age. Over the past decade there have been significant changes in approaches to diagnosis and treatment of IPF. This article contains modern data on the epidemiology of IPF, the results of new research on the pathogenesis, basic approaches to the diagnosis of the disease. In addition, presented new data on the therapy of IPF.

Key words: interstitial lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis, epidemiology, therapy.

For citation: Avdeev S.N. Idiopathic pulmonary fibrosis. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 17–23.

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является наиболее частой формой идиопатических интерстициальных пневмоний и встречается преимущественно у людей среднего и пожилого возраста [1–7].

Несмотря на то что ИЛФ относится к группе относительно редких заболеваний, его социальное и экономическое бремя очень велико. По предварительным подсчетам, ежегодно в Европе диагностируется около 40 тыс. новых случаев ИЛФ [8], который является гетерогенным заболеванием с различными индивидуальными темпами прогрессирования, но при этом прогноз пациентов с ИЛФ в целом неблагоприятный, а 5-летняя выживаемость больных часто хуже, чем при многих злокачественных опухолях [9]. Расходы на терапию пациента с ИЛФ очень высоки, например в США на одного больного ИЛФ ежегодно расходуется около 25 тыс. дол. США, что превышает прямые расходы на терапию опухоли молочной железы [10].

Эпидемиология ИЛФ

ИЛФ является наиболее часто встречаемой формой идиопатической интерстициальной пневмонии. Согласно данным современных регистров на долю ИЛФ приходится около 17–37% от всех интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) [11, 12]. Тем не менее заболеваемость и распространенность ИЛФ все еще изучены недостаточно, а доступные данные характеризуются большой вариабельностью эпидемиологических показателей, что затрудняет их интерпретацию. Такой разброс статистических показателей связан с рядом объективных факторов. Во-первых, точную информацию по эпидемиологии хронической обструктивной болезни легких сложно получить, так как в проведенных исследованиях были использованы разные подходы к определению ИЛФ, а исследования, осуществленные до публикации первого руководства по ИЛФ в 2000 г. [13], скорее всего, включают не только пациентов с ИЛФ, но и многие схожие с ИЛФ ИЗЛ. Во-вторых, в проведенных исследованиях были использованы различные ме-

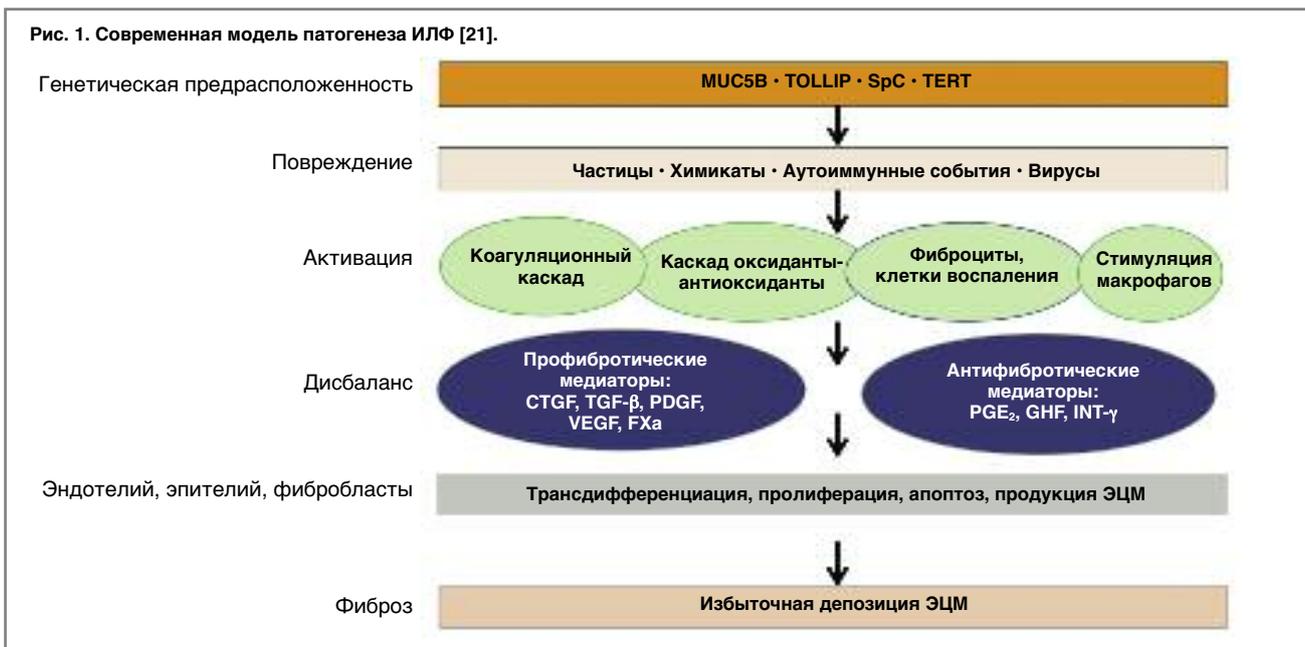
тодики включения пациентов: поиск медицинских карт по коду Международной классификации болезней, регистры умерших больных, опросы врачей разных специальностей. И, наконец, исследования имели различный дизайн, и поэтому полученные результаты непросто сравнивать между собой. В недавно опубликованном исследовании, выполненном на основе базы данных страховой компании Medicare (США) в период с 2001 по 2011 г., было показано, что частота развития ИЛФ среди населения старше 65 лет значительно выше, чем было принято считать ранее: заболеваемость (incidence) – 93,7 случая на 100 тыс. за 1 год, а распространенность (prevalence) – 494,5 случая на 100 тыс. населения [14]. За период наблюдения заболеваемость ИЛФ практически не изменилась, в то время как распространенность выросла почти в 2 раза.

По данным исследования, проведенного в Великобритании в 2000–2009 гг., распространенность ИЛФ составила 7,4 случая на 100 тыс. населения за 1 год [8]. Кроме того, на основе недавно проведенных исследований в развитых странах были сделаны предположения, что распространенность ИЛФ растет, в то время как заболеваемость практически не меняется. При анализе этих данных с учетом пола и возраста больных легко увидеть, что распространенность и заболеваемость ИЛФ выше у мужчин, и эти показатели повышаются с увеличением возраста, особенно после 75 лет.

Возможно, существуют и определенные этнические особенности, предрасполагающие к развитию ИЛФ. Данное заболевание относительно редко встречается у негроидной расы. Кроме того, есть данные о меньшей предрасположенности к ИЛФ у лиц азиатской расы [15].

Прогноз при ИЛФ

Изучение прогностических показателей ИЛФ связано с теми же трудностями, что и анализ распространенности и заболеваемости ИЛФ. В основном, данные исследования основаны на сертификатах смерти в национальных регистрах,



а с учетом гиподиагностики и неправильной диагностики ИЛФ можно предполагать, что официальная смертность от заболевания существенно занижена [16]. В нескольких исследованиях было показано, что смертность от ИЛФ существенно выше у мужчин, увеличивается с возрастом [17, 18], прослеживаются тенденции к постепенному росту смертности от ИЛФ в течение последних лет.

A. Olson и соавт. при изучении смертности, связанной с ИЛФ в США в течение 1992–2003 гг., показали, что с учетом поправок на возраст и пол смертность от ИЛФ составляет 50,8 случая на 100 тыс. населения за 1 год, при этом за период исследования был отмечен рост смертности на 28,4% у мужчин и 41,3% – у женщин [19]. Причины такого роста пока сложно объяснить, но можно предположить, что основное значение имеет не столько истинный рост летальности, сколько улучшение диагностики заболевания. С точки зрения причин смертности на первом месте стоит дыхательная недостаточность (60%), далее следуют сердечно-сосудистые заболевания (8,5%) и рак легкого (2,9%) [19]. То есть основной причиной смерти от ИЛФ является прогрессирование заболевания [16].

Патогенез ИЛФ

Гетерогенность рентгенологической и морфологической картины, разная скорость прогрессирования заболевания и разный ответ на терапию при ИЛФ позволяют предположить, что развитие легочного фиброза является следствием активации многих патогенетических путей, на которые оказывают влияние комплексные взаимодействия между эндогенными и экзогенными факторами [20, 21]. Данная мультикомпонентная модель патогенеза ИЛФ объясняет разочарывающие результаты терапии, направленной на единичные рецепторы или один из путей патогенеза ИЛФ. Вероятно, что будущие подходы к терапии ИЛФ будут сфокусированы на комбинированной терапии, мишенью которой является сразу несколько патогенетических путей, что, например, сегодня используется при лечении некоторых опухолей [22].

Еще около 10–15 лет назад основной парадигмой патогенеза ИЛФ являлось хроническое воспаление как предшественник развития прогрессирующего фиброза легких. Однако в течение последнего десятилетия произошел переход к парадигме «анормального заживления раневой поверхности», развивающегося в ответ на постоянное или повторное микроповреждение альвеолярного эпителия (возможные повреждающие факторы: сигаретный дым,

микроаспирация, инфекции и др.) у чувствительных индивидуумов [7]. В ряде экспериментальных работ было показано, что за апоптозом клеток альвеолярного эпителия вследствие повреждения следуют экстравазальная коагуляция, активация иммунного ответа и aberrantная персистирующая активация альвеолоцитов, даже при отсутствии первичного стимула [23]. Данные клетки, в свою очередь, индуцируют миграцию и пролиферацию местных фибробластов, рекрутируют циркулирующие фиброциты к очагу повреждения и промотируют дифференциацию фибробластов в миофибробласты. Все это приводит к формированию фокусов миофибробластов, отличительному гистологическому признаку ИЛФ, в котором перманентно активированные миофибробласты секретируют избыточное количество протеинов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Беспорядочная депозиция и аккумуляция компонентов ЭЦМ в интерстиции и альвеолах приводит к формированию фиброза, прогрессирующей деструкции легочной архитектоники и потере функции легких.

В данный патогенетический каскад вовлечены комплексные межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия с участием многих биологических медиаторов, таких как факторы роста, энзимы, хемокины, факторы коагуляции и активные формы кислорода, каждый из которых, в свою очередь, находится под влиянием многих внутренних и внешних факторов [24, 25]. Кардинальным при ИЛФ является трансформирующий фактор роста β (TGF-β), мощный профибротический медиатор, вовлеченный в рекрутирование и дифференцировку миофибробластов, а также в индукцию продукции ЭЦМ (рис. 1) [24, 25].

В крупных геномных исследованиях (Genome-Wide Association Studies) было обнаружено несколько общих генетических вариантов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию ИЛФ и риском прогрессирования заболевания. Выявленные гены связаны с факторами защиты, межклеточной адгезией и восстановлением ДНК [26, 27].

Однонуклеотидный полиморфизм в регионе промотора гена *MUC5B*, кодирующего муцин, который вовлечен в защиту дыхательных путей [28], имеет сильные ассоциации со спорадическими и семейными формами ИЛФ [29] и, парадоксально, является фактором более благоприятного прогноза [30].

В исследованиях семейных форм ИЛФ были выявлены редкие генетические варианты в генах, кодирующих протеины сурфактанта, включая протеины сурфактанта С (*SFTPC*) и А2 (*SFTPA2*), и в генах, связанных с функцией

ВРКТ-признаки ОИП [1]		
Картина ОИП	Возможная картина ОИП	Признаки, противоречащие картине ОИП
Преобладание в базальных, кортикальных отделах легких Диффузные ретикулярные изменения «Сотовое легкое», с тракционными бронхоэктазами и без них Отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии	Преобладание в базальных, кортикальных отделах легких Диффузные ретикулярные изменения Отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии	Преобладание симптома «матового стекла» Участки консолидации Одиночные очаги Очаговые диссеминации Преобладание изменений в верхних и средних отделах Перибронховаскулярное распределение изменений Воздушные кисты вне кортикальных отделов

теломер, таких как *TERT* и *TERC* [31]. Укорочение теломер, так же как и свидетельства ремоделирования легочной паренхимы и эпителиальной дисфункции, было выявлено у бессимптомных близких родственников пациентов с семейным ИЛФ и может быть маркером самых ранних стадий ИЛФ [32]. Даже при отсутствии полиморфизма *TERT* и *TERC* у пациентов с ИЛФ достаточно часто обнаруживают короткие теломеры мононуклеарных клеток периферической крови, что также является фактором неблагоприятного прогноза [32, 33].

Клиническая картина

Основными жалобами у большинства пациентов с ИЛФ являются прогрессирующая одышка и сухой кашель [1–7]. Также могут наблюдаться дискомфорт в грудной клетке или так называемые конституциональные признаки (устоляемость, слабость и снижение массы тела). У некоторых больных ИЛФ первыми находками являются не респираторные симптомы, а изменение легочных функциональных параметров или компьютерной томографии [34].

Почти у всех пациентов с ИЛФ при аускультации выслушивается инспираторная крепитация в заднебазальных отделах легких, которую описывают как «хрипы Velcro», около 1/2 всех пациентов имеют изменения концевых фаланг пальцев в виде барабанных палочек [1–7]. У больных с далеко зашедшими изменениями могут присутствовать физикальные признаки легочной гипертензии и легочного сердца, такие как акцент второго тона над легочной артерией, систолический шум трикуспидальной регургитации, периферические отеки [35, 36]. Цианоз и периферические отеки относятся к поздним признакам ИЛФ [1–3].

Рентгенологическая картина ИЛФ

Рентгенография грудной клетки у пациентов с ИЛФ чаще всего выявляет двусторонние ретикулярные изменения (усиление легочного рисунка) в нижних и периферических зонах легких. Однако до 10% больных ИЛФ имеют абсолютно нормальную рентгенологическую картину [1, 4, 6]. По мере прогрессирования заболевания ретикулярные изменения становятся грубее, легочные объемы уменьшаются, в ряде случаев становятся различимыми периферические изменения по типу сотового легкого и признаки легочной гипертензии, такие как расширение диаметра легочной артерии и кардиомегалия.

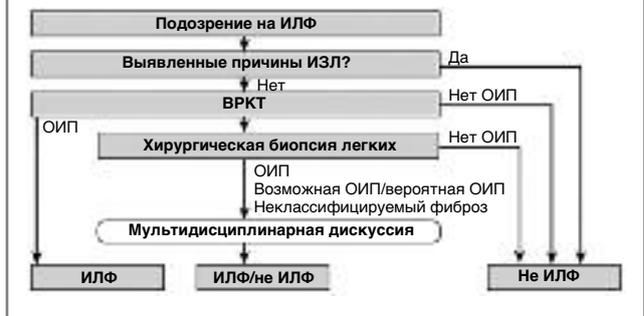
Одним из основных методов, необходимых для диагностики ИЛФ, является высококонтрастная компьютерная томография (ВРКТ). Данный метод позволяет получить более детальную картину изменений интрапаренхимальных структур и часто является достаточным диагностическим методом для подтверждения некоторых форм ИЛФ [6, 37, 38].

При ИЛФ на ВРКТ представлен паттерн так называемой обычной интерстициальной пневмонии (ОИП): наличие двусторонних ретикулярных затемнений в сочетании с тракционными бронхоэктазами/бронхиолоэктазами преимущественно в субплевральных отделах и субплевральные сотовые изменения [1, 6, 37, 38] (см. таблицу, рис. 2).

Рис. 2. ОИП, типичная картина. Ретикулярные изменения в кортикальных отделах, обусловленные утолщением внутридольковых перегородок, выраженное «сотовое легкое».



Рис. 3. Диагностический алгоритм ИЛФ [4, 53].



Однако необходимо отметить, что в ряде случаев сотовые изменения бывает очень сложно отличить от тракционных бронхоэктазов и парасептальной эмфиземы [39]. Если присутствуют изменения по типу «матового стекла», то их протяженность должна быть меньше, чем ретикулярных изменений. Также при ИЛФ возможно небольшое увеличение размеров лимфатических узлов, но обычно отсутствуют изменения со стороны плевры. При наличии данных характеристик рентгенологический диагноз ОИП соответствует морфологическому более чем в 90% случаев [1, 4, 37–39].

Легочные функциональные тесты

Легочные функциональные тесты у пациентов с ИЛФ обычно выявляют рестриктивные изменения легких с уменьшением легочных объемов и снижением диффузионной способности легких [1–7]. На ранних стадиях ИЛФ может быть выявлено изолированное снижение диффузионной способности легких при нормальных легочных объемах. Одним из ранних признаков нарушения газообмена является расширение альвеоло-артериального

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 довольно характерно для ИЛФ.

При сочетании ИЛФ и эмфиземы показатели легочных объемов и потоков могут быть практически нормальными [40]. Таким образом, у больного ИЛФ с выраженной одышкой спирография и бодиплетизмография могут демонстрировать неизменные функциональные показатели. В таких ситуациях, как правило, обнаруживают значительное снижение диффузионной способности легких, а ВРКТ позволяет выявить в одном и том же легком больного легочный фиброз (в базальных отделах) и эмфизему (в верхних отделах) [41, 42].

Лабораторные тесты

Общий анализ крови может показать ускоренное СОЭ, однако, как правило, уровень гемоглобина и общее число лейкоцитов крови находятся в пределах нормальных значений [1, 4]. У некоторых пациентов с ИЛФ обнаруживают повышенные титры антинуклеарных антител, ревматоидного фактора или другие аутоантитела, в то же время не удается выявить наличие системных заболеваний соединительной ткани [1, 4, 6]. В течение последних лет удалось идентифицировать потенциальные диагностические и прогностические биомаркеры периферической крови, характерные для ИЛФ. Данные биомаркеры включают матричные металлопротеиназы (ММП)-1 и ММП-7, хемокин ССЛ-18, протеин сурфактанта А, хитиназа-подобный протеин YKL-40, свободно циркулирующую ДНК, периостин и остеокальцин [43, 44]. 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 бронхиол. Сывороточный уровень KL-6 является маркером повреждения альвеолярных эпителиальных клеток и может быть использован для оценки тяжести ИЗЛ, в том числе и ИЛФ [45, 46]. Близким по структуре KL-6 является маркер альвеоломуцин (ЗЕГ5) [47].

Диагностика ИЛФ

Современные подходы к диагностике ИЛФ впервые были описаны в международном руководстве по ИЛФ, опубликованном в 2001 г., и затем подверглись коррекции в новой версии руководства в 2011 г. [4]. Согласно новым рекомендациям диагностические критерии ИЛФ основаны на клинической, рентгенологической и морфологической картине и диктуют необходимость проведения так называемой мультидисциплинарной дискуссии (консилиума) среди опытных специалистов – клиницистов, рентгенологов и морфологов, что является «золотым стандартом» для постановки диагноза ИЛФ. В соответствии с современным руководством в 2/3 всех случаев достоверный диагноз ИЛФ может быть поставлен на основании клинической картины и типичного паттерна ОИП по данным ВРКТ (рис. 3).

Если же клиническая картина и изменения на ВРКТ не являются типичными для ОИП, то для уточнения диагноза рекомендовано проведение хирургической биопсии легких. Однако данная процедура ассоциирована с определенными рисками и часто противопоказана, особенно при тяжелых формах ИЛФ, у пожилых или из-за наличия сопутствующих заболеваний [48].

Кроме того, даже в экспертных центрах приблизительно у 10–20% пациентов с прогрессирующим фиброзом легких ставится диагноз «неклассифицируемое ИЗЛ» [49]. В качестве более безопасной альтернативы хирургической биопсии легких сегодня рассматривается метод эндоскопической криобиопсии легких. В недавно выполненном исследовании на основе анализа данных 117 пациентов с фибро-

тическими формами ИЗЛ было продемонстрировано, что бронхоскопическая криобиопсия легких является безопасным и эффективным диагностическим методом, так как позволяет получить адекватные образцы легочной ткани, что повышает уровень правильной диагностики ИЗЛ [50]. Данная менее инвазивная методика в будущем может изменить диагностические алгоритмы ИЛФ и других ИЗЛ.

Терапия ИЛФ

В последнее десятилетие в связи с улучшением понимания патогенеза ИЛФ подходы к медикаментозной терапии заболевания претерпели значительные изменения [51]. Если раньше в качестве основной терапии ИЛФ рассматривались препараты, подавляющие воспалительный и иммунный ответы – глюкокортикостероиды и цитостатики, то в настоящее время предпочтение отдают препаратам с антифибротическими свойствами [51].

Противовоспалительная терапия

В исследовании PANTHER-IPF было показано, что «тройная терапия» (комбинация преднизолона, азатиоприна и N-ацетилцистеина – НАС, которая была популярной в странах Европы в течение последних лет) на самом деле приводит к повышенному риску летальных исходов, госпитализаций и серьезных побочных эффектов у больных ИЛФ [52]. Таким образом, стратегия, направленная на уменьшение легочного воспаления, оказалась неэффективной при ИЛФ [51] и, согласно современным рекомендациям, «тройная терапия» не должна назначаться пациентам с ИЛФ [4, 53].

Антифибротические препараты

Отражением изменений в понимании механизмов развития легочного фиброза является повышенный интерес к препаратам с антифибротическими и антипролиферативными эффектами. К препаратам с доказанной антифибротической активностью при лечении ИЛФ относятся только два – нинтеданиб и пирфенидон.

Нинтеданиб

Нинтеданиб – внутриклеточный ингибитор разных тирозинкиназ, блокирует рецепторы факторов роста, таких как: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF). Нинтеданиб конкурентно взаимодействует с АТФ-связывающим участком вышеуказанных рецепторов, что приводит к: 1) блокированию внутриклеточной передачи сигналов; 2) торможению пролиферации, миграции и трансформации фибробластов; 3) замедлению образования ЭЦМ [54]. Целью двух клинических исследований III фазы INPULSIS-1 и INPULSIS-2 являлась оценка эффективности и безопасности лечения больных ИЛФ нинтеданибом в дозе 150 мг 2 раза в день в течение 52 нед [55].

В обоих исследованиях скорректированная скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) была достоверно ниже в группе нинтеданиба, чем в группах плацебо: -114,7 мл в год в группах нинтеданиба и -239,9 мл в год в группах плацебо в исследовании INPULSIS-1 (разница между группами – 125,3 мл в год); -113,6 мл в год по сравнению с -207,3 мл в год соответственно в исследовании INPULSIS-2 (разница между группами – 93,7 мл). Таким образом, результаты исследований INPULSIS показали, что у больных ИЛФ нинтеданиб замедляет прогрессирование заболевания. Подгрупповой анализ, проведенный на базе исследований INPULSIS-1 и INPULSIS-2, показал эффективность нинтеданиба у разных групп пациентов: с эмфиземой, без «сотового легкого» и у пациентов с ранней и поздней стадией болезни (ФЖЕЛ < 50%) [55].

По данным суммарного анализа исследований TOMORROW и INPULSIS по изучению эффективности нинтеданиба при ИЛФ было сделано заключение о том, что терапия нинтеданибом достоверно снижает риск обострений на 47% и риск смерти от всех причин на 30%, от респираторных причин – на 38% и смерти во время терапии – на 43% [56]. Побочные эффекты достаточно часто встречаются при назначении нинтеданиба (диарея – до 60% случаев), однако обычно они не приводят к прекращению приема препарата.

Пирфенидон

Пирфенидон является небольшой синтетической непептидной молекулой, обладающей антифибротическими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, а также способностью блокировать синтез коллагена, индуцированный TGF-β [57].

Целью рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ASCEND было подтверждение влияния пирфенидона на прогрессирование ИЛФ [58]. Линейная скорость снижения ФЖЕЛ за 52 нед в группе пирфенидона составила -122 мл, в группе плацебо – -262 мл (абсолютная разница – 140 мл, относительная разница – 53,5%). В суммарной популяции больных в исследованиях ASCEND и CAPACITY пирфенидон достоверно снизил риск летального исхода в течение 1 года на 48% по сравнению с плацебо (ОР 0,52). На фоне приема пирфенидона достаточно часто развивались желудочно-кишечные (тошнота – около 36% случаев) и кожные побочные эффекты, но в целом они были обратимыми и не имели клинически значимых последствий. Таким образом, лечение больных ИЛФ пирфенидоном приводит к существенному замедлению прогрессирования заболевания [58].

N-ацетилцистеин

Так как дисбаланс в системе оксиданты/антиоксиданты играет важную роль в процессах повреждения и фиброобразования при ИЛФ [59], достаточно часто пациентам с ИЛФ назначалась терапия NAC, который является предшественником естественного экстрацеллюлярного антиоксиданта – глутатиона [59]. В исследовании PANTHER-IPF проведено прямое сравнение эффективности терапии NAC и плацебо [60], и не было получено достоверных различий между группами по большинству конечных показателей, включая DLCO и ФЖЕЛ, а также по частоте летальных исходов, обострений ИЛФ и общей частоте госпитализаций. Таким образом, у больных ИЛФ и легким либо умеренным снижением легочной функции NAC не способствует замедлению скорости снижения ФЖЕЛ.

Большой интерес вызывает анализ данного исследования *post hoc*, который показал, что генетический полиморфизм гена *TOLLIP* определяет ответ на терапию NAC, которая была высокоэффективной у пациентов с ИЛФ с ТТ-генотипом *TOLLIP* [61]. Безусловно, полученные результаты этого анализа требуют подтверждения в проспективных клинических исследованиях.

Антирефлюксная терапия

Распространенность гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) у пациентов с ИЛФ достигает 90% [62]. Широко обсуждается гипотеза, согласно которой хроническая трахеобронхиальная микроаспирация желудочного секрета в условиях ГЭР может играть значимую роль в прогрессировании ИЛФ [63].

По данным ретроспективного исследования J.Lee и соавт., антирефлюксная терапия была ассоциирована с меньшей выраженностью фиброза легочной ткани по данным ВРКТ и являлась независимым предиктором более длительной выживаемости пациентов с ИЛФ [64]. В другом исследовании ретроспективно проанализированы исходы ан-

тирефлюксной терапии у пациентов с ИЛФ, получавших плацебо в трех крупных рандомизированных исследованиях [65]. После поправок на пол и легочную функцию было продемонстрировано, что антирефлюксная терапия приводит к замедлению потери легочной функции и достоверно снижает риск развития обострений ИЛФ [65].

Однако антирефлюксная терапия не всегда способна полностью контролировать кислотный рефлюкс, и тем более она не оказывает никакого влияния на неацидный рефлюкс, не предотвращает развитие микроаспираций [66]. Только хирургические вмешательства, включающие устранение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и фундопликацию, способны обеспечить полный контроль над ГЭР [67]. Возможность выполнения таких вмешательств была доказана у пациентов с тяжелыми нарушениями легочной функции [68]. Таким образом, медикаментозная и хирургическая антирефлюксная терапия может значительно улучшить течение ИЛФ.

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, сегодня считается, что заболевание является результатом аберрантного репаративного механизма, который следует за первичным повреждением эпителия легких. Этим можно объяснить то, что стратегия, направленная на уменьшение легочного воспаления (глюкокортикостероиды и иммуносупрессанты), оказалась неэффективной при ИЛФ. Отражением изменений в понимании механизмов развития легочного фиброза является повышенный интерес к препаратам с антифибротическими и антипролиферативными эффектами. Среди препаратов данного ряда наибольшую перспективу сегодня имеют нинтеданиб и пирфенидон, которые в недавно проведенных исследованиях продемонстрировали способность замедлять прогрессирование заболевания.

Литература/References

- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. Пульмонология. 2016; 26 (4): 399–419. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Diagnostika i lechenie idiopatcheskogo legochnogo fibroza. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Pul'monologiya. 2016; 26 (4): 399–419. [in Russian]
- Интерстициальные и орфанные заболевания легких. Библиотека врача-специалиста. Под ред. М.М.Ильковича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / Interstitsial'nye i orfannye zabolevaniia legkikh. Biblioteka vracha-spetsialista. Pod red. M.M.Ill'kovicha. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
- Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. Пульмонология. 2015; 25 (5): 600–12. / Avdeev S.N. Idiopatcheskii legochnyi fibroz. Pul'monologiya. 2015; 25 (5): 600–12. [in Russian]
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al and ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 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.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM and ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. 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: 733–48.
- Ryu JH, Moua T, Daniels CE et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Evolving concepts. Mayo Clin Proc 2014; 89: 1130–42.
- King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet 2011; 378: 1949–61.
- Navaratnam VFK, West J, Smith CJ et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. Thorax 2011; 66: 462–7.
- Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. Eur Respir J 2010; 35: 496–504.
- Collard HR, Chen S-Y, Yeh W-S et al. Health care utilization and costs in idiopathic pulmonary fibrosis in United States medicare beneficiaries aged 65 years and older. Ann Am Thorac Soc 2015; 12: 981–7.
- Thomeer M, Demedts M, Vandeuren K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. Acta Clin Belg 2001; 56: 163–72.
- Tinelli C, de Silvestri A, Richeldi L, Oggioni T. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis 2005; 22: S4–8.
- American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646–64.
- Raghu G, Chen S-Y, Yeh W-S et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence and survival, 2001–2011. Lancet Respir Med 2014; 2: 566–72.
- Natsuizaka M, Chiba H, Kurokawa K et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 773–9.
- Coultais DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 967–72.
- Mannino DM, Etzel R, Parrish RG. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979–1991. An analysis of multiple-cause mortality data. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1548–52.
- Johnston I, Britton J, Kinnear W, Logan R. Rising mortality from cryptogenic fibrosing alveolitis. BMJ 1990; 301: 1017–21.
- Olson AL, Swigris J, Lezotte DC et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 277–84.
- Maher TM, Wells AU, Laurent GJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms? Eur Respir J 2007; 30: 835–9.
- Daccord C, Maher TM. Recent advances in understanding idiopathic pulmonary fibrosis. F1000Research 2016, 5(F1000 Faculty Rev): 1046. DOI: 10.12688/f1000research.8209.1.
- Wuyts WA, Antoniou KM, Borensztajn K et al. Combination therapy: the future of management for idiopathic pulmonary fibrosis? Lancet Respir Med 2014; 2 (11): 933–42.
- Ahluwalia N, Shea BS, Tager AM. New therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. Aiming to rein in runaway wound-healing responses. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 867–78.
- Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189 (10): 1161–72.
- Wuyts WA, Agostini C, Antoniou KM et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. Eur Respir J 2013; 41: 1207–18.
- Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. Nat Genet 2013; 45: 613–20.
- Noth I, Zhang Y, Ma SF et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. Lancet Respir Med 2013; 1: 309–17.
- Roy MG, Livraghi-Butrico A, Fletcher AA et al. Muc5b is required for airway defence. Nature 2014; 505: 412–6.
- Seibold MA, Wise AL, Speer MC et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2011; 364: 1503–12.
- Peljo AL, Zhang Y, Fingerlin TE et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. JAMA 2013; 309: 2232–9.
- Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2015; 45: 1717–27.
- Kropski JA, Pritchett JM, Zoz DF et al. Extensive phenotyping of individuals at risk for familial interstitial pneumonia reveals clues to the pathogenesis of interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: 417–26.
- Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. Lancet Respir Med 2014; 2: 557–65.
- Richeldi L, 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.
- Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. Eur Respir J 2008; 31: 1357–67.
- Nathan SD, Noble PW, Tudor RM. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 875–80.
- Silva CI, Müller NL. Idiopathic interstitial pneumonias. J Thorac Imaging 2009; 24: 260–73.
- Lynch DA, Godwin JD, Safrin S and Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 488–93.
- Arakawa H, Honma K. Honeycomb lung: history and current concepts. AJR Am J Roentgenol 2011; 196: 773–82.

40. Cottin V, Nunes H, Brillet PY and Groupe d'Etude de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586–93.
41. Jankowich MD, Rounds SI. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest* 2012; 141: 222–31.
42. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013; 144: 234–40.
43. Zhang Y, Kaminski N. Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 441–6.
44. Vij R, Noth I. Peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl Res* 2012; 159: 218–27.
45. Tzouvelekis A, Kouliatsis G, Anevlaivis S, Bouros D. Serum biomarkers in interstitial lung diseases. *Respir Res* 2005; 6: 78.
46. Prasse A, Müller-Quernheim J. Non-invasive biomarkers in pulmonary fibrosis. *Respirology* 2009; 14: 788–95.
47. Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С., Авдеев С.Н. и др. Гликозилированный мутин-антиген 3EG5 – сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких. Пульмонология. 1998; 2: 22–7. / Avdeeva O.E., Lebedin Yu.S., Avdeev S.N. i dr. Glikozilirovannyi mutsin-antigen 3EG5 – syvorotochnyi marker aktivnosti i tiazhesti pri interstitsial'nykh zabollevaniakh legkikh. *Pul'monologiya*. 1998; 2: 22–7. [in Russian]
48. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM et al. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 1161–7.
49. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013; 42: 750–7.
50. 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: 745–52.
51. Spagnolo P, Wells AU, Collard HR. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Drug Discovery Today* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2015.01.001>
52. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968–77.
53. Raghu G, Rochwert 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.
54. 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.
55. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–82.
56. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med* 2016; 113: 74–9.
57. Oku H, Shimizu T, Kawabata T et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2008; 590: 400–8.
58. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–92.
59. Demedts M, Behr J, Buhl R et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229–42.
60. Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ et al and Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized trial of N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2093–101.
61. Oldham JM, Ma S-F, Martinez FJ et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1475–82.
62. Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1804–8.
63. Lee JS, Collard HR, Raghu G et al. Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Med* 2010; 123: 304–11.
64. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1390–4.
65. 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.
66. Raghu G, Meyer KC. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? *Eur Respir J* 2012; 39: 242–5.
67. Dallemagne B, Weerts J, Markiewicz S et al. Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years after surgery. *Surg Endosc* 2006; 20: 159–65.
68. Raghu G, Morrow E, Collins BF et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for idiopathic pulmonary fibrosis at a single centre. *Eur Respir J* 2016; 48: 826–32.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Авдеев Сергей Николаевич – чл.-кор. РАН, д-р. мед. наук, проф., рук. клин. отд. ФГБУ «НИИ пульмонологии». E-mail: serg_avdeev@list.ru